

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>

№ 3, 2023

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 3'2023

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)
Явелов 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)
Джюева 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)
Ойноткинова 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 "Силиция-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
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©**CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION**

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 3'2023

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

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
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»

17-19 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

Артериальная гипертензия

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Бахолдин И. Б.
Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией

6

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д.,
Нилова О. В., Николаева Т. О.
Эпикардальное ожирение и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий

15

Инфаркт миокарда

Агарков Н. М., Охотников О. И., Голиков А. В.,
Колпина Л. В., Коломиец В. И.
Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении

24

Каретникова В. Н., Мотова А. В., Осокина А. В.,
Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Шмидт Е. А.,
Жидкова И. И., Печерина Т. Б., Поликутина О. М.,
Барбараш О. Л.

Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления

32

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Кривоножкин Д. В.,
Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Осокина Н. А.
Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

42

Рябokon А. М., Захарова Н. В., Индейкина М. И.,
Кононихин А. С., Шогенова Л. В., Медведев О. С.,
Костин М. П., Свитич О. А., Куньо Ibaraki,
Hiroki Maehara, Николаев Е. Н., Варфоломеев С. Д.,
Чучалин А. Г.

Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом

50

Клинический случай

Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В.,
Кондратьев М. Ю., Хлынин М. С., Гарганеева А. А.
Синдром Шатерье у больной с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: клинический случай

60

Обзоры литературы

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.
Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом

67

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Sumin A. N., Shcheglova A. V., Bakholdin I. B.
Comparative analysis of START and CAVI arterial stiffness scores in hypertensive patients

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D.,
Nilova O. V., Nikolaeva T. O.
Epicardial obesity and left atrial mechanical dispersion in hypertensive patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation

Myocardial infarction

Agarkov N. M., Okhotnikov O. I., Golikov A. V.,
Kolpina L. V., Kolomiets V. I.
Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction, hypertension and frailty

Karetnikova V. N., Motova A. V., Osokina A. V.,
Golubovskaya D. P., Oleinik I. R., Shmidt E. A.,
Zhidkova I. I., Pecherina T. B., Polikutina O. M.,
Barbarash O. L.
Type 2 myocardial infarction: the potential for early detection

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V.,
Musikhina N. A., Petelina T. I., Osokina N. A.
Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia

Ryabokon A. M., Zakharova N. V., Indeikina M. I.,
Kononikhin A. S., Shogenova L. V., Medvedev O. S.,
Kostin M. P., Svitich O. A., Kunio Ibaraki,
Hiroki Maehara, Nikolaev E. N., Varfolomeev S. D.,
Chuchalin A. G.
Changes in the proteomics of exhaled breath condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome

Clinical case

Vitt K. N., Kuzheleva E. A., Tukish O. V.,
Kondratiev M. Yu., Khlynin M. S., Garganeeva A. A.
Chatterjee phenomenon in a patient with heart failure with preserved ejection fraction: a case report

Literature reviews

Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.
Pathogenetic features of cardiovascular pathology in patients with osteoarthritis

Шеховцова Т. А., Дуляков Д. В.
ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы

74

Shekhovtsova T. A., Duplyakov D. V.
HIV infection and cardiovascular pathology

Логинов С. И.
Сочетанное влияние сидячего поведения и физической активности разной интенсивности на кардиоваскулярное здоровье

85

Loginov S. I.
Combined effect of sedentary behavior and physical activity of different intensity on cardiovascular health

Методические рекомендации

Драпкина О. М., Ангарский Р. К., Рогожкина Е. А., Максимова О. А., Иванова А. А., Зятенкова Е. В., Джиева О. Н.
Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации

95

Methodical guidelines

Drapkina O. M., Angarsky R. K., Rogozhkina E. A., Maksimova O. A., Ivanova A. A., Zyatenkova E. V., Dzhioeva O. N.
Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines

Уважаемые читатели,

Современные методы исследования характера распределения жировой ткани позволяют своевременно обеспечить диагностику висцерального ожирения, что является важным шагом на пути к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением. Недорогим, простым в исполнении, воспроизводимым и точным является метод ультразвук-ассистированного осмотра.

Авторами методических рекомендаций **"Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани"** впервые предложен комплексный подход к интегративной оценке висцеральной и подкожной жировой ткани и представлен последовательный 5-этапный алгоритм, который позволяет специалистам оценить распределение жировой ткани у пациентов и дать соответствующие рекомендации по коррекции образа жизни, питания, физической активности и медикаментозной терапии.

Рекомендации опубликованы в третьем номере журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" за 2023 год.

В этом выпуске читатели также могут ознакомиться с результатами сравнительного анализа индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией, сравнения толщины эпикардального ожирения в зависимости от формы фибрилляции предсердий, сравнения уровней биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с наличием/отсутствием синдрома старческой астении, новой моделью догоспитальной клинической оценки риска развития инфаркта миокарда, которая позволяет на этапе приемного отделения формировать разные потоки пациентов для окончательной верификации диагноза. Авторами, изучающими влияние пере-



несенной COVID-19-пневмонии на здоровье пациентов, установлена связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления, а также выявлено изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода.

С образовательными целями будет интересен клинический случай синдрома Шатерье у больной с хронической сердечной недостаточностью.

Обзорные статьи посвящены патогенетическим особенностям сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом, ВИЧ-инфекции и патологии сердечно-сосудистой системы, сочетанному влиянию сидячего поведения и физической активности разной интенсивности на здоровье.

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

Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией

Сумин А. Н.¹, Щеглова А. В.¹, Бахолдин И. Б.²

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово;

²ФГУ "Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук". Москва, Россия

Цель. Сопоставить новый индекс артериальной жесткости START и показатель сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 709 человек с АГ в возрасте от 24 до 64 лет методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Изучались значения CAVI и START, полученного ретроспективно по скорости пульсовой волны и показателям артериального давления при помощи online калькулятора.

Результаты. Медиана индекса CAVI была в пределах нормальных значений (<9,0): 7,5 (6,6; 8,4) справа и 7,4 (6,5; 8,4) слева. Медиана индекса START составила 6,25 (5,0; 7,55) справа и 6,4 (5,1; 7,8) слева. Для молодых лиц (21-30 лет) медиана индекса START составила 4,47, для индекса CAVI — 6,25 ($p>0,05$). У лиц старшей возрастной группы (61-70 лет) медиана индекса START составила 7,27, для индекса CAVI — 8,4 ($p>0,05$). Динамика роста индекса START с возрастом была выше на 38,5%, чем индекса CAVI на 25,6% ($p=0,034$). Отмечена высокая степень корреляции CAVI и START ($r=0,823$, $p<0,001$). Показатели ассоциировались с возрастом ($r=0,412$ для CAVI и $r=0,355$ для START; $p<0,001$), стажем курения ($r=0,390$ и $r=0,361$; $p<0,001$), скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,317$ и $r=-0,318$; $p<0,001$), индексом массы тела ($r=-0,176$ и $r=-0,185$; $p=0,001$). Для индекса CAVI связь выявлена с уровнем глюкозы ($r=0,192$; $p<0,001$) и малоподвижным образом жизни ($r=-0,157$; $p=0,04$), для индекса START — с уровнем креатинина ($r=0,143$; $p=0,01$).

Заключение. У больных АГ отмечена высокая степень корреляции нового индекса START с индексом CAVI ($r=0,823$, $p<0,001$). Показатели имели схожие ассоциации с факторами риска, что является важным для последующего практического применения индекса START.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, артериальная жесткость, индекс артериальной жесткости START, факторы риска, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/11-2022

Рецензия получена 22/11-2022

Принята к публикации 12/01-2023



Для цитирования: Сумин А. Н., Щеглова А. В., Бахолдин И. Б. Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3473. doi:10.15829/1728-8800-2023-3473. EDN RTDGM5

Comparative analysis of START and CAVI arterial stiffness scores in hypertensive patients

Sumin A. N.¹, Shcheglova A. V.¹, Bakholdin I. B.²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²Federal Research Center of the Keldysh Institute of Applied Mathematics. Moscow, Russia

Aim. To compare the novel arterial stiffness index START and the cardio-ankle vascular index (CAVI) in hypertensive (HTN) patients.

Material and methods. A total of 709 people with HTN aged 24 to 64 years were examined by volume sphygmography using VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Japan). CAVI and START values obtained retrospectively from pulse wave velocity and blood pressure were studied using an online calculator.

Results. The median CAVI score was within the normal range (<9,0): 7,5 (6,6; 8,4) on the right and 7,4 (6,5; 8,4) on the left. The median of the START index was 6,25 (5,0; 7,55) on the right and 6,4 (5,1; 7,8) on the left. For young people (21-30 years old), the median START score was 4,47, for the CAVI index — 6,25 ($p>0,05$). In the older age group (61-70 years), the median

START index was 7,27, for the CAVI index — 8,4 ($p>0,05$). The growth pattern of the START score with age was higher by 38,5% than the CAVI index by 25,6% ($p=0,034$). A high degree of correlation between CAVI and START was noted ($r=0,823$, $p<0,001$). Parameters were associated with age ($r=0,412$ for CAVI and $r=0,355$ for START; $p<0,001$), smoking duration ($r=0,390$ and $r=0,361$; $p<0,001$), glomerular filtration rate ($r=-0,317$ and $r=-0,318$; $p<0,001$), body mass index ($r=-0,176$ and $r=-0,185$; $p=0,001$). For the CAVI index, a relationship was found with the glucose level ($r=0,192$; $p<0,001$) and a sedentary lifestyle ($r=-0,157$; $p=0,04$), while for the START index — with the creatinine level ($r=0,143$; $p=0,01$).

Conclusion. Patients with hypertension showed a high correlation between the novel START index and the CAVI score ($r=0,823$,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: an_sumin@mail.ru

[Сумин А. Н. — д.м.н., зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Щеглова А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4108-164X, Бахолдин И. Б. — д.ф.-м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-0928-2430].

$p < 0,001$). The indicators had similar associations with risk factors, which is important for the subsequent practical application of the START index.

Keywords: cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, START arterial stiffness index, risk factors, hypertension, pulse wave velocity.

Relationships and Activities: none.

Sumin A. N.* ORCID: 0000-0002-0963-4793, Shcheglova A. V. ORCID: 0000-0002-4108-164X, Bakholdin I. B. ORCID: 0000-0003-0928-2430.

*Corresponding author: an_sumin@mail.ru

Received: 09/11-2022

Revision Received: 22/11-2022

Accepted: 12/01-2023

For citation: Sumin A. N., Shcheglova A. V., Bakholdin I. B. Comparative analysis of START and CAVI arterial stiffness scores in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3473. doi:10.15829/1728-8800-2023-3473. EDN RTDGMS

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, Me — медиана, ПАД — пульсовое АД, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Большинство известных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений реализуют свое действие через изменение свойств сосудистой стенки.
- Артериальная жесткость является мощным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Отмечена взаимосвязь нового индекса артериальной жесткости START с рядом кардиоваскулярных факторов риска.
- Оценка нового индекса START может эффективно использоваться в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Most of the known risk factors for cardiovascular events realize their effect through changes in vascular properties.
- Arterial stiffness is a powerful predictor of cardiovascular disease risk.

What might this study add?

- The relationship between the novel START arterial stiffness index and a number of cardiovascular risk factors was noted.
- Evaluation of the novel START index can be effectively used in clinical practice along with other methods for assessing vascular stiffness in hypertensive patients.

Введение

Артериальная жесткость отражает старение и потерю эластичности кровеносных сосудов и используется в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. Несмотря на то, что наиболее часто используемым параметром артериальной жесткости является скорость пульсовой волны (СПВ) [2], в последнее время рассматривают новые индексы — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI, CAVI₀ и START (stiffness of arteries) [4-6]. Причина поиска новых индексов артериальной жесткости заключается в том, что показатель СПВ по своей природе подвержен влиянию артериального давления (АД) во время измерения и может недооценивать степень сосудистой дисфункции из-за рисков ССЗ, отличных от артериальной гипертензии (АГ) [7]. Независимость CAVI от АД была подтверждена как теоретически, так и в реальной клинической практике [8]. Индекс CAVI₀ предложен как вариант CAVI, который по предположению авторов еще сильнее корректирует зависимость от АД [5]. Казалось бы, что найден идеальный маркер сосудистой жесткости — CAVI,

который можно использовать в донозологическом скрининге, программах первичной и вторичной профилактики. Однако для массового применения данного показателя существует серьезное ограничение — данный показатель можно получить только при использовании приборов семейства VaSera, которые производятся в Японии и имеют, соответственно, довольно высокую стоимость, не говоря уже о влиянии возможных санкций. Поэтому возникает вопрос о разработке отечественного аналога показателя CAVI для оценки артериальной жесткости.

Идеальным решением представляется разработка прибора, способного измерять СПВ по классической методике и нивелировать влияющее АД. Следует отметить, что недавно предложен такой показатель — индекс START, не зависящий от влияния АД в момент измерения, индекс жесткости артерий, основанный на теории обратимых разрывов при движении жидкости в протяженном пространстве, ограниченном эластичными стенками, а также фундаментальных законах сохранения импульса и массы. Индекс жесткости START не привязан

к конкретному устройству и может быть применен для коррекции влияния высокого АД на оценку сосудистой жесткости по СПВ, измеренной любым устройством на любом участке артериального русла. Индекс START рассчитывается для конкретного участка артериального русла на основе присущей ему СПВ [6]. Ранее была продемонстрирована высокая степень корреляции данного показателя с индексом CAVI у здоровых лиц (Сумин А. Н., в печати), требуется дальнейшее подтверждение его диагностических возможностей при различных заболеваниях. На основании этого проведено настоящее исследование, целью которого было сопоставить новый индекс артериальной жесткости START и показатель CAVI у больных АГ.

Материал и методы

Объектом исследования являлась случайная популяционная выборка ($n=1628$) взрослого населения в возрасте 25–64 лет Кемеровской области в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Всем участникам исследования проводился опрос по стандартной анкете, разработанной на основе адаптированных международных методик, состоящей из 12 модулей [9]. Модуль о наличии АГ включал вопросы об осведомленности обследованного о наличии у него заболевания и о факте приема антигипертензивных препаратов. Измерение АД проводили в положении сидя в спокойной комфортной обстановке после 5-мин отдыха автоматическим тонометром Omron. Уровень АД измеряли на правой руке двукратно с интервалом ~2–3 мин. При анализе учитывали среднее из двух измерений. АГ констатировали при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., и/или если больной получал антигипертензивную терапию. В окончательный анализ были включены лица с АГ в анамнезе ($n=709$), 390 мужчины и 319 женщин [10]. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом НИИ КПССЗ. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

У всех исследуемых с АГ помимо стандартного набора обследований проводили оценку жесткости сосудистой стенки с помощью объемной сфигмографии (VaSera VS-1000 Fukuda Denshi, Япония). Исследование проводилось после 10 мин. отдыха в тихой комнате. Обследуемому с двух сторон на плечи и лодыжки накладывались 4 сфигмоманжеты, на запястья — электроды для электрокардиографии, во втором межреберье от грудины слева — датчик фонокардиограммы. Аппарат VaSera VS-1000 позволяет автоматически рассчитывать показатель сосудистой жесткости CAVI по сердечно-лодыжечной СПВ (ha PWV) на участке от клапана аорты до артерий правой и левой голени. Прибор определяет два основных CAVI: R-CAVI (справа) и L-CAVI (слева). Дополнительно дает возможность автоматически получить значения САД, ДАД, на 4 конечностях и показатели лодыжечно-плечевого индекса.

На основе архивных данных отчетов прибора VaSeraVS-1000 у этих же пациентов, был проанализиро-

ван индекс жесткости START при помощи Online калькулятора (<https://stelari-start.com/>).

Расчет нового индекса сосудистой жесткости START

С учетом недостатков методов расчета классического индекса β и основанного на нем индекса CAVI, предложено учитывать нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде. Данный метод оценки жесткости основывается на работах Бахолдина И. Б. [11, 12], в которых исследовались волны в трубах с упругими стенками на основе полной модели мембраны и пластины для стенок, а также гидравлического приближения внутри трубы. Полученный новый параметр жесткости, в отличие от классического параметра жесткости β , базируется на законе сохранения массы и импульса, использовании стандартного метода вывода условий на разрыве, где фронт пульсовой волны моделируется как разрыв, и учитывает нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде. Это позволило авторам предположить, что данный коэффициент лучше описывает упругие стенки сосуда при большой разнице САД и ДАД [6].

Индекс жесткости START рассчитывается по формуле:

$$START = \frac{-\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U) + \sqrt{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U)\right]^2 - v_s(v_s - U)\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(1 - \alpha)}}{(1 - \alpha)v_s} \quad [6],$$

где v_s — максимальная систолическая скорость кровотока; v_d — конечная диастолическая скорость кровотока; α — отношение v_d к v_s ; U — скорость разрыва, совпадающая с измеренной ранее СПВ PWV; P_s — САД; P_d — ДАД.

В связи с тем, что скорость течения крови мала по сравнению со СПВ, обычно величину α целесообразно брать нулевой. СПВ на участке от клапана сердца до лодыжки была рассчитана по предложенной производителем VaSera VS-1000 Fukuda Denshi формуле:

$$haPWV = L/T,$$

где расстояние $L = L1 + L2 + L3$, а время $T = tb + tba$ (рисунок 1).

В конечном итоге мы получили индекс жесткости START, отражающий жесткость на сердечно-лодыжечном участке артериального русла (haSTART), т.к. именно на этом участке аппарат VaSera позволяет рассчитывать показатель сосудистой жесткости.

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ "Statistica 10.0". Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). При сравнении показателей CAVI и START в различных возрастных группах был использован критерий Краскелла-Уоллеса с последующей оценкой межгрупповых различий с помощью теста Манна-Уитни. Для оценки корреляционных отношений индексов CAVI и START с факторами риска использовали коэффициент корреляции Спирмена. Дополнительно рассчитывались модели множественной линейной регрессии отдельно для каждого индекса жесткости. Для каждого фактора была проведена оценка коэффициента регрессии (β), его стандартной ошибки (SE), статистической значимости отличия коэффициента от нулевого значения (p), а также 95% доверительного интервала для каждого коэффициента. В качестве независимых факторов модели были использованы пол, возраст, скорость клубочковой фильтрации

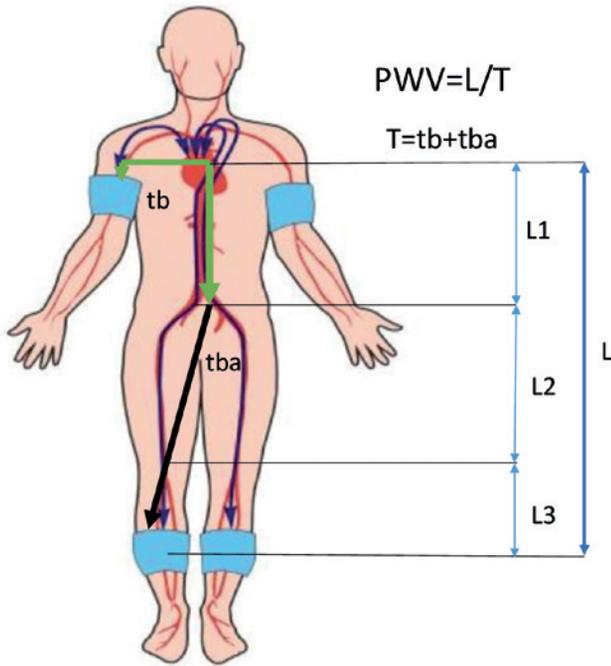


Рис. 1 Показатели для расчета СПВ (haPWV) на основе данных отчетов прибора VaSeraVS-1000.

Примечание: L1 — длина сосуда между клапаном сердца и местом пульсации на бедренной артерии; L2 — расстояние по прямой между местом пульсации на бедренной артерии и центром коленного сустава; L3 — расстояние по прямой между центром коленного сустава и центром манжеты, наложенной на лодыжку; L — длина сосуда между клапаном сердца и артерий лодыжки ($=L1+L2+L3$); T — время прохождения пульсовой волны от аортального клапана до лодыжки; tb — время между началом II тона и инцизурой пульсовой волны, регистрируемой на плече; tba — время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени.

(СКФ), САД, ДАД и пульсовое артериальное давление (ПАД).

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых представлена в таблице 1. Ме возраста в общей группе составила 55,0 (48,0; 60,0) лет. Из 709 исследуемых — 390 (55,5%) мужчин. Среди участников отмечена более высокая Ме индекса массы тела (ИМТ), окружности бедер и талии. Распространенность среди обследованных курения составила 26,5%. Ме уровня общего холестерина (5,35 ммоль/л) и холестерина липопротеинов низкой плотности (3,63 ммоль/л) превышали верхнюю границу нормы для этих показателей. Согласно данным анамнеза, 113 (15,9%) больных имели ишемическую болезнь сердца, 24 (3,4%) ранее перенесли инфаркт миокарда, в 29 случаях (4,1%) перенесли инсульт, сахарным диабетом 2 типа страдали 52 (7,3%) пациента.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных АГ

Показатель	(n=709)
Мужчины (n, %)	390 (55,0)
Возраст (лет, Ме [Q25; Q75])	55,0 [48,0; 60,0]
Наследственность по ССЗ (n, %)	491 (62,3)
Курение (n, %)	188 (26,5)
Стаж курения (годы, Ме [Q25; Q75])	35,0 [26,0; 41,0]
Работа в основном сидячая (n, %)	207 (29,2)
Инвалидность по ССЗ (n, %)	14 (2,0)
Работающие (n, %)	469 (66,1)
Антропометрические показатели	
Рост (см, Ме [Q25; Q75])	166,0 [159,0; 173,0]
Вес (кг, Ме [Q25; Q75])	85,5 [74,0; 96,6]
ИМТ (кг/м ² , Ме [Q25; Q75])	30,53 [26,7; 34,7]
Окружность талии (см, Ме [Q25; Q75])	100,5 [91,0; 109,0]
Окружность бедер (см, Ме [Q25; Q75])	108,0 [101,0; 116,0]
Основные лабораторные данные	
Общий ХС (ммоль/л, Ме [Q25; Q75])	5,35 [4,65; 6,15]
ХС липопротеинов высокой плотности (ммоль/л, Ме [Q25; Q75])	1,62 [1,37; 1,91]
ХС липопротеинов низкой плотности (ммоль/л, Ме [Q25; Q75])	3,63 [2,99; 4,31]
Триглицериды (ммоль/л, Ме [Q25; Q75])	1,35 [0,93; 1,84]
Креатинин (мкмоль/л, Ме [Q25; Q75])	70,7 [64,3; 78,15]
Глюкоза (ммоль/л, Ме [Q25; Q75])	5,11 [4,64; 5,65]
Мочевая кислота (мкмоль/л, Ме [Q25; Q75])	0,31 [0,26; 0,38]
СКФ (мл/мин/1,73 м ²) Ме [Q25; Q75])	102,1 [84,5; 121,9]
Анамнестические данные	
ИБС, n (%)	113 (15,9)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	24 (3,4)
Инсульт, n (%)	29 (4,1)
Сахарный диабет, n (%)	52 (7,3)
Бронхиальная астма, n (%)	39 (5,5)
Заболевания почек, n (%)	219 (30,9)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, Ме — медиана.

Анализ показателей объемной сфигмографии (таблица 2) среди всей когорты обследованных с АГ показал, что Ме индекса жесткости САVI была в пределах нормальных значений (т.е. <9,0) [4]: 7,5 (6,6; 8,4) справа и 7,4 (6,5; 8,4) слева. Ме индекса жесткости START составила 6,25 (5,0; 7,55) справа и 6,4 (5,1; 7,8) слева. При анализе показателей АД Ме САД была 148,0 мм рт.ст. справа и 143,0 мм рт.ст. слева. Ме ДАД составила 92,0 мм рт.ст. справа и 90,0 мм рт.ст. слева. Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и лодыжечно-плечевого индекса находились в пределах нормы.

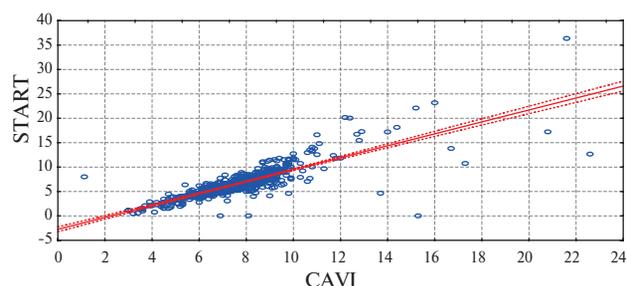
При сопоставлении показателей жесткости САVI и START в изученной группе выявлена их сильная взаимосвязь ($r=0,823$, $p<0,001$) (рисунок 2), причем, более выраженная зависимость определялась у женщин ($r=0,903$, $p<0,001$) по сравнению с мужчинами ($r=0,743$, $p<0,001$).

Таблица 2

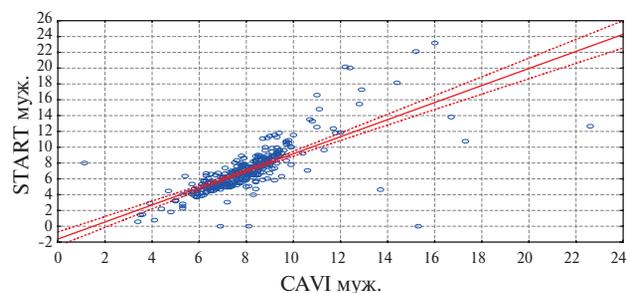
Показатели объемной сфигмографии (VaSera VS-1000) среди больных АГ

(n=709)	
САД (мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]), право	148,0 [136,0; 160,0]
САД (мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]), лево	143,0 [132,0; 157,0]
ДАД (мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]), право	92,0 [85,0; 99,0]
ДАД (мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]), лево	90,0 [84,0; 98,0]
ПАД (мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]), право	54,0 [47,0; 63,0]
ПАД (мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]), лево	52,0 [45,0; 62,0]
ЛПИ (Ме [Q25; Q75]), право	1,1 [1,02; 1,17]
ЛПИ (Ме [Q25; Q75]), лево	1,07 [1,0; 1,14]
ЧСС (уд./мин, Ме [Q25; Q75])	67,0 [60,0; 75,0]
CAVI (Ме [Q25; Q75]), право	7,5 [6,6; 8,4]
CAVI (Ме [Q25; Q75]), лево	7,4 [6,5; 8,4]
START (Ме [Q25; Q75]), право	6,25 [5,0; 7,6]
START (Ме [Q25; Q75]), лево	6,4 [5,1; 7,7]

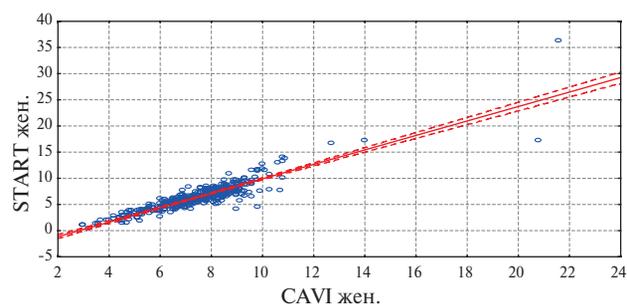
Примечания: ДАД — диастолическое АД, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ПАД — пульсовое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.



А) Корреляция между CAVI и START у больных АГ в общей выборке (n=709; r=0,823; p<0,001).



Б) Корреляция между CAVI и START у больных АГ мужчин (n=390; r=0,743; p<0,001).



В) Корреляция между CAVI и START у больных АГ женщин (n=319; r=0,903; p<0,001).

Рис. 2 Корреляция между CAVI и START у больных АГ.

Таблица 3

Корреляционные связи CAVI и START с факторами риска

Показатели	CAVI		START	
	r	p	r	p
Возраст (лет)	0,412	<0,001	0,355	<0,001
Вес (кг)	-0,153	0,006	-0,154	0,005
Окружность талии (см)	-0,093	0,094	-0,106	0,55
Окружность бедер (см)	-0,142	0,010	-0,131	0,019
ИМТ (кг/м ²)	-0,176	0,001	-0,185	0,001
Работа в основном сидячая	-0,157	0,04	-0,098	0,078
Курение	-0,016	0,776	-0,047	0,398
Стаж курения (лет)	0,390	<0,001	0,361	<0,001
ЧСС (уд./мин)	0,025	0,650	-0,004	0,947
Общий ХС (ммоль/л)	0,006	0,919	0,077	0,174
ХС ЛВП (ммоль/л)	0,016	0,638	0,053	0,163
ХС ЛНП (ммоль/л)	-0,011	0,843	0,051	0,362
ТГ (ммоль/л)	-0,049	0,378	-0,147	0,792
Креатинин (мкмоль/л)	0,099	0,074	0,143	0,01
Глюкоза (ммоль/л)	0,192	<0,001	0,123	0,26
Мочевая кислота (ммоль/л)	0,032	0,559	0,067	0,23
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,317	<0,001	-0,318	<0,001

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

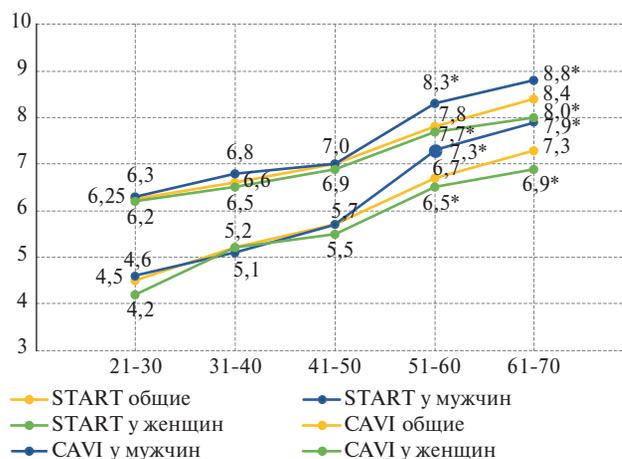


Рис. 3 Показатели CAVI и START больных АГ в разных возрастных диапазонах.

Примечание: * — p<0,001 при сопоставлении мужчин и женщин в соответствующих возрастных группах.

Проанализированы показатели объемной сфигмографии у обследованных пациентов с АГ в зависимости от возраста (рисунок 3). Дополнительный анализ показателей жесткости проведен в следующих возрастных группах: 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 и 61-70 лет. Ме индекса CAVI во всех возрастных группах не достигала патологического уровня ($\geq 9,0$) [4]. Показатель CAVI увеличивался с 6,25 в возрасте 21-30 лет до 8,4 в возрасте 61-70 лет. Бы-

Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями АД с помощью множественного регрессионного анализа

А) Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями САД

	САVI				
	Простая		Множественная		
	г	р	β	95% ДИ	р
Возраст	0,324	<0,001	0,262	0,18 — 0,33	<0,001
Пол	-0,115	0,002	-0,137	-0,2 — -0,06	<0,001
ЧСС	0,043	0,251	0,059	0,009 — 0,12	0,088
СКФ	-0,284	<0,001	-0,184	-0,25 — -0,11	<0,001
САД	0,183	<0,001	0,135	0,06 — 0,21	<0,001

	START				
	Простая		Множественная		
	г	р	β	95% ДИ	р
Возраст	0,276	<0,001	0,194	0,11 — 0,27	<0,001
Пол	-0,083	0,028	-0,094	-0,16 — -0,02	<0,001
ЧСС	0,039	0,947	0,052	-0,01 — 0,12	0,139
СКФ	-0,301	<0,001	-0,232	-0,3 — -0,16	<0,001
САД	0,143	<0,001	0,109	0,03 — 0,18	0,002

Б) Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями ДАД

	САVI				
	Простая		Множественная		
	г	р	β	95% ДИ	р
Возраст	0,324	<0,001	0,279	0,2 — 0,35	<0,001
Пол	0,115	0,002	-0,131	-0,2 — -0,06	<0,001
ЧСС	0,004	0,251	0,051	-0,01 — 0,12	0,148
СКФ	-0,284	<0,001	-0,191	-0,26 — -0,11	<0,001
ДАД	0,117	0,002	0,118	0,04 — 0,19	<0,001

	START				
	Простая		Множественная		
	г	р	β	95% ДИ	р
Возраст	0,276	<0,001	0,206	0,13 — 0,28	<0,001
Пол	-0,08	0,028	-0,088	-0,15 — -0,01	0,012
ЧСС	0,039	0,291	0,044	-0,02 — 0,11	0,222
СКФ	-0,304	<0,001	-0,239	-0,3 — -0,16	<0,001
ДАД	0,088	0,019	0,103	0,03 — 0,17	<0,001

В) Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями ПАД

	САVI				
	Простая		Множественная		
	г	р	β	95% ДИ	р
Возраст	0,324	<0,001	0,279	0,2 — 0,35	<0,001
Пол	-0,112	0,002	-0,152	-0,22 — -0,08	<0,001
ЧСС	0,043	0,250	0,081	-0,01 — 0,14	0,021
СКФ	-0,284	<0,001	-0,168	-0,24 — -0,09	<0,001
ПАД	0,114	<0,001	0,082	0,02 — 0,15	0,02

	START				
	Простая		Множественная		
	г	р	β	95% ДИ	р
Возраст	0,276	<0,001	0,205	0,12 — 0,28	<0,001
Пол	-0,083	0,03	-0,107	-0,17 — -0,03	<0,001
ЧСС	0,039	0,29	0,07	0,001 — 0,13	<0,001
СКФ	-0,304	<0,001	-0,219	-0,29 — -0,14	<0,001
ПАД	0,114	0,02	0,061	-0,009 — 0,13	0,09

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ДАД — диастолическое АД, ПАД — пульсовое АД, САД — систолического АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

ло отмечено, что значение индекса CAVI у мужчин достоверно выше, чем у женщин ($p < 0,001$) в старших возрастных группах (51-60 лет и 61-70 лет). Такая же тенденция наблюдалась и для индекса START — выявлены аналогичные гендерные различия в возрастных группах 51-60 лет и 61-70 лет ($p < 0,001$). Для индекса START значение Me составило 4,47 в молодом возрасте (21-30 лет). У лиц старшей возрастной группы (61-70 лет) Me индекса START составила 7,27. Динамика роста индекса START с возрастом была выше на 38,5%, чем индекса CAVI на 25,6% ($p = 0,034$).

При изучении влияния факторов риска на показатели жесткости CAVI и START выявлена существенная зависимость от возраста (для CAVI $r = 0,412$; $p < 0,001$; для индекса START — $r = 0,35$; $p < 0,001$). Оба показателя жесткости продемонстрировали слабые, но достоверные ($p < 0,05$) корреляции с ИМТ (CAVI $r = -0,176$, $p < 0,001$, START $r = -0,185$, $p < 0,001$), окружностью бедер (CAVI $r = -0,142$, $p = 0,01$, START $r = -0,131$, $p = 0,019$), стажем курения (CAVI $r = 0,39$, $p < 0,001$, START $r = 0,361$, $p < 0,001$) и СКФ (CAVI $r = 0,317$, $p < 0,001$, START $r = -0,318$, $p < 0,001$). Для индекса CAVI значимая корреляционная связь выявлена также с уровнем глюкозы ($r = 0,192$; $p < 0,001$) и малоподвижным образом жизни ($r = -0,157$; $p = 0,04$), для индекса START — с уровнем креатинина ($r = 0,143$; $p = 0,01$) (таблица 3).

При проведении регрессионного анализа дополнительно оценили ассоциацию САД, ДАД и ПАД с индексами CAVI и START при включении в модели множественной регрессии с учетом возраста, пола, ЧСС и СКФ. Результаты представлены в таблице 4. По соотношению с САД и ДАД (таблица 4 А, Б) существенных расхождений между CAVI и индексом START не выявлено, отмеченная положительная корреляционная связь остается статистически значимой и в модели множественной логистической регрессии. Ассоциация ПАД с индексами CAVI и START имела некоторые отличия (таблица 4 В). При сопоставимой выраженности корреляционной связи в модели регрессионного анализа сохранялась статистически значимая ассоциация ПАД и индекса CAVI ($p = 0,02$), чего не отмечено для индекса START ($p = 0,09$). Тем не менее, и в этом случае сохранялась однонаправленность как корреляционных связей, так и стандартизированных коэффициентов частичной регрессии (β) для значений ПАД и индексов CAVI и START. Данный анализ показывает сопоставимые зависимости данных индексов от уровня АД в когорте обследованных нами больных АГ, чего ранее не удалось показать при сопоставлении индексов CAVI и CAVI₀ [13].

Обсуждение

У больных АГ отмечена высокая степень корреляции нового индекса артериальной жесткости

START с индексом жесткости CAVI в общей выборке ($p < 0,001$), у мужчин ($p < 0,001$) и женщин ($p < 0,001$). Кроме того, данные показатели имели схожие ассоциации с факторами риска: с возрастом ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), окружностью бедер ($p < 0,019$), стажем курения ($p < 0,001$) и СКФ ($p < 0,001$). Для индекса CAVI значимая корреляционная связь выявлена также с уровнем глюкозы ($p < 0,001$) и малоподвижным образом жизни ($p = 0,04$), для индекса START — с уровнем креатинина ($p = 0,01$), что является важным для последующего практического применения индекса START.

Выявленное достаточно полное совпадение возрастных изменений и корреляционных связей индексов CAVI и START не являлось чем-то заранее обусловленным. Например, относительно недавно разработанный индекс CAVI₀ [5], призванный, по мнению разработчиков, полностью нивелировать зависимость от уровня АД, оказался менее конкурентным с индексом CAVI, в частности у больных АГ [13]. В печати была развернута дискуссия по сопоставлению и обсуждению этих показателей. Поначалу сторонникам индекса CAVI₀ с помощью математических расчетов удалось показать, что данный показатель более точен и меньше зависит от уровня АД [5]. Однако индекс CAVI показал бóльшую точность в клинических ситуациях, напротив, индекс CAVI₀ при обследовании здоровых лиц и больных АГ в популяционной выборке оказался менее точным маркером жесткости артерий по сравнению с индексом CAVI (вследствие большей зависимости от ДАД) [13]. Индекс CAVI имел лучшую прогностическую значимость по сравнению не только с индексом CAVI₀, но и с другим показателем артериальной жесткости — haСПВ [14]. Кроме того, в результате более подробного рассмотрения схожести и различий индексов CAVI и CAVI₀ авторы недавнего обзора пришли к выводу, что CAVI₀ является сомнительным из-за несоответствия в формуле, а CAVI является надежным и чувствительным показателем артериальной жесткости, независимой от АД, как в органическом, так и в функциональном компонентах [15]. Поэтому хорошая корреляция индекса START с CAVI позволяет использовать индекс START в тех же клинических ситуациях, что и уже изученный (правда, преимущественно в азиатских странах) индекс CAVI.

Эти индексы имели схожие ассоциации и с такими факторами риска как возраст, стаж курения, СКФ, ИМТ. Для индекса CAVI значимая корреляционная связь выявлена с уровнем глюкозы и малоподвижным образом жизни, для индекса START — с уровнем креатинина. Обнаруженные ассоциации вполне согласуются с полученными ранее данными для показателя CAVI и приведенными в обзоре Saiki A, et al. [16]. Оба эти показателя оказались в равной степени ассоциированы с уровнями САД,

ДАД и ПАД в моделях множественной логистической регрессии. В последнем случае отмечается различие с данными сопоставления индексов CAVI и CAVI₀ — для CAVI наблюдалась положительная корреляция с ДАД, а для CAVI₀ — отрицательная [13]. Нами не отмечено ассоциации индексов CAVI и START с показателями липидного спектра крови, хотя ранее было показано, что гиполипидемическая терапия способна снизить значения CAVI [16]. В исследовании Wang H, et al. [17] было показано, что при АГ значения CAVI были выше, а признаки дислипидемии были более выраженными, чем у здоровых. В то же время существенная корреляция со значениями CAVI показателей липидного спектра отмечена только у здоровых лиц, но не у больных АГ, что вполне согласуется с полученными нами результатами.

Клиническое значение результатов исследования логично вытекает из вышеприведенных рассуждений. Поскольку значения индекса START хорошо коррелируют с показателями индекса CAVI у здоровых лиц (Сумин А. Н., в печати), в общей выборке [6] и у больных АГ (в настоящем исследовании), то видятся, как минимум, два основных направления для дальнейших исследований. Во-первых, необходимо убедиться в том, что индекс START имеет прогностическое значение, аналогичное индексу CAVI у различных категорий пациентов [14, 18, 19]. Во-вторых, изучить влияние различных профилактических и лечебных воздействий на индекс START, определив, насколько они аналогичны таковым для индекса CAVI и других показателей сосудистой жесткости [16, 20–22]. И наконец, оценить, возможно ли, при снижении индекса START улучшить прогноз пациентов. В последнем случае можно также вспомнить концепции синдрома раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA) и, наоборот, сверхнормальное старение сосудов (SUPERNOVA — чрезвычайно низкие показатели сосудистой жесткости) [23, 24]. Использование индекса START (как и показателя CAVI) мо-

жет способствовать поиску защитных механизмов или новых терапевтических целей против процесса старения [25, 26]. Если же рассматривать больных АГ, то оценка индекса START может позволить оценивать влияние гипотензивной терапии на динамику развития атеросклероза [27], влияние профилактических программ по борьбе с факторами риска на состояние сосудистой стенки [28], прогнозировать развитие почечной дисфункции [19]. В настоящее время доступен онлайн калькулятор расчета индекса START (<https://stelari-start.com/>), что, несомненно, будет способствовать его применению в дальнейших исследованиях и внедрению в клиническую практику.

Ограничением исследования является отсутствие описания структуры гипотензивной терапии в группе исследования и сведений о доле пациентов, находившихся на регулярной терапии. Соответственно, не проводился субанализ с учетом достижения/поддержания целевого уровня АД. Это было обусловлено особенностью настоящего исследования, которое выполнено без врачебного вмешательства в неорганизованной популяции Кемеровской области и проведено в 2012–2013 гг в рамках крупного многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ.

Заключение

У больных АГ отмечена высокая степень корреляции нового индекса артериальной жесткости START с индексом жесткости CAVI ($r=0,823$, $p<0,001$). Эти показатели имели схожие ассоциации с факторами риска, что является важным для последующего практического применения индекса START, прежде всего для оценки его прогностического значения и возможности коррекции при лечебных и профилактических воздействиях.

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

Литература/References

- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.0.
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
- Khromova AA, Salyamova LI, Kvasova OG, et al. Conventional risk factors and arterial bed parameters in patients with coronary artery disease younger and older than 50 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2541. (In Russ.). Хромова А.А., Саламова Л.И., Квасова О.Г. и др. Традиционные факторы риска и состояние артериального русла у пациентов с ишемической болезнью сердца моложе и старше 50 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2541. doi:10.15829/1728-8800-2020-2541.
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101-7. doi:10.5551/jat.13.101.
- Spronck B, Avolio AP, Tan I, et al. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens*. 2017;35(1):98-104. doi:10.1097/HJH.0000000000001132.
- Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, et al. The stelari START index is a new promising indicator of vascular stiffness. *Bulletin*

- of the Smolensk State Medical Academy. 2022;21(3):96-103. (In Russ.) Бахолдин И. Б., Милягин В. А., Талов А. В. и др. Индекс STELARI START — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2022;21(3):96-103. doi:10.37903/vsgma.2022.3.11.
7. Shirai K, Song M, Suzuki J, et al. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) — CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(1):49-55. doi:10.5551/jat.3582.
 8. Shirai K, Shimizu K, Takata M, et al. Independency of the cardio-ankle vascular index from blood pressure at the time of measurement. *J Hypertens.* 2017;35(7):1521-3. doi:10.1097/HJH.0000000000001349.
 9. Scientific and organizing committee of the project ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
 10. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, et al. Cardio-ankle vascular index in patients with arterial hypertension. *Doctor.Ru.* 2016;11(128):28-32. (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В., Фёдорова Н. В. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных артериальной гипертензией. *Доктор.Ру.* 2016;11(128):28-32.
 11. Bakholdin IB. Theory and classification of reversible structures of discontinuities in hydrodynamic type models. *PMM.* 2014;78(6):833-52. (In Russ.) Бахолдин И. Б. Теория и классификация обратимых структур разрывов в моделях гидродинамического типа. *ПММ.* 2014;78(6):833-52.
 12. Bakholdin IB. Application of the theory of reversible discontinuities for the study of equations describing waves in pipes with elastic walls. *Applied Mathematics and Mechanics.* 2017;81(5):593-609. (In Russ.) Бахолдин И. Б. Применение теории обратимых разрывов для исследования уравнений, описывающих волны в трубах с упругими стенками. *Прикладная математика и механика.* 2017;81(5):593-609.
 13. Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, et al. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(7):603-15. doi:10.5551/jat.48314.
 14. Nagayama D, Fujishiro K, Miyoshi T, et al. Predictive ability of arterial stiffness parameters for renal function decline: a retrospective cohort study comparing cardio-ankle vascular index, pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index 0. *J Hypertens.* 2022;40(7):1294-302. doi:10.1097/HJH.0000000000003137.
 15. Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, et al. The Background of Calculating CAVI: Lesson from the Discrepancy Between CAVI and CAVI0. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:193-201. doi:10.2147/VHRM.S223330.
 16. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, et al. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(8):732-48. doi:10.5551/jat.RV17043.
 17. Wang H, Liu J, Zhao H, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and plasma lipids in hypertension subjects. *J Hum Hypertens.* 2015;29(2):105-8. doi:10.1038/jhh.2014.37.
 18. Sumin AN, Shcheglova AV, Ivanov SV, et al. Long-Term Prognosis after Coronary Artery Bypass Grafting: The Impact of Arterial Stiffness and Multifocal Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2022;11(15):4585. doi:10.3390/jcm11154585.
 19. Nagayama D, Yamaguchi T, Saiki A, et al. High serum uric acid is associated with increased cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):163-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.011.
 20. Oleynikov VE, Khromova AA, Abramova EA, et al. Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction atherosclerosis. *Arterial Hypertension.* 2020;26(1):75-84. (In Russ.) Олейников В. Э., Хромова А. А., Абрамова Е. А. и др. Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(1):75-84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84.
 21. Kobayashi R, Sato K, Takahashi T, et al. Effects of a short-term increase in physical activity on arterial stiffness during hyperglycemia. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;66(3):238-44. doi:10.3164/jcfn.19-69.
 22. Zuo C, Bo S, Li Q, et al. The Effect of Whole-Body Traditional and Functional Resistance Training on CAVI and Its Association With Muscular Fitness in Untrained Young Men. *Front Physiol.* 2022;13:888048. doi:10.3389/fphys.2022.888048.
 23. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial Hypertension.* 2020;26(2):133-45. (In Russ.) Ротарь О. П., Толкунова К. М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):133-45. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
 24. Tolkunova KM, Rotar OP, Erina AM, et al. Supernormal vascular aging — prevalence and determinants at population level (the ESSE-RF data). *Arterial Hypertension.* 2020;26(2):170-83. (In Russ.) Толкунова К. М., Ротарь О. П., Ерина А. М. и др. Концепция "супернормального" сосудистого старения — распространенность и детерминанты на популяционном уровне (в рамках ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):170-83. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-170-183.
 25. Burko NV, Avdeeva IV, Oleynikov VE, et al. The Concept of Early Vascular Aging. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):742-749. Бурко Н. В., Авдеева И. В., Олейников В. Э. и др. Концепция раннего сосудистого старения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(5):742-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749.
 26. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index — what we know and what we strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(4):619-27. (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем, и к чему стремимся. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(4):619-27. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09.
 27. Kiuchi S, Hisatake S, Kawasaki M, et al. Addition of a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor to a calcium channel blocker ameliorates arterial stiffness. *Clin Pharmacol.* 2015;7:97-102. doi:10.2147/CPAA.S81880.
 28. Shirai K, Saiki A, Nagayama D, et al. The Role of Monitoring Arterial Stiffness with Cardio-Ankle Vascular Index in the Control of Lifestyle-Related Diseases. *Pulse (Basel).* 2015 Sep;3(2):118-33. doi:10.1159/000431235.

Эпикардиальное ожирение и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий

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

ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Сравнить толщину эпикардиального ожирения (ЭЖ) в области передней стенки правого желудочка и механическую дисперсию левого предсердия (МДЛП) у больных артериальной гипертензией (АГ) без нарушения сердечного ритма и с различными формами рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В обсервационное одномоментное одностороннее исследование включены 383 пациента с АГ, из которых у 251 при целенаправленном обследовании ФП не выявлена, у 61 отмечалась пароксизмальная, а у 71 — персистирующая ФП. При эхокардиографическом исследовании, которое выполнялось на фоне синусового ритма, измерялась толщина ЭЖ в области передней стенки правого желудочка и с помощью технологии speckle-tracking эхокардиографии определялась МДЛП, равная процентному отношению стандартного отклонения времени достижения пикового значения глобальной продольной деформации миокарда левого предсердия в фазу резервуара к продолжительности сердечного цикла.

Результаты. У больных АГ без ФП, с пароксизмальной и персистирующей ФП толщина ЭЖ равнялась 6,70 [5,80; 8,00], 8,20 [7,10; 9,93] и 8,70 [7,93; 10,0] мм ($p < 0,0001$), МДЛП — 0,72 [0,58; 0,93], 2,87 [2,40; 3,28] и 2,67 [2,11; 3,15]% ($p < 0,0001$), соответственно.

Заключение. У больных АГ с пароксизмальной и персистирующей ФП толщина ЭЖ в области передней стенки правого желудочка

и МДЛП существенно больше, чем у больных без нарушения ритма. У больных с персистирующей ФП толщина жирового слоя больше, чем при пароксизмальной ФП, в то время как МДЛП при этих формах аритмии практически не различается.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, эпикардиальный жир, speckle-tracking эхокардиография, механическая дисперсия левого предсердия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/12-2022

Рецензия получена 16/01-2023

Принята к публикации 26/01-2023



Для цитирования: Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. Эпикардиальное ожирение и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3513. doi:10.15829/1728-8800-2023-3513. EDN DVDLWC

Epicardial obesity and left atrial mechanical dispersion in hypertensive patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.
Tver State Medical University. Tver, Russia

Aim. To compare the epicardial fat thickness (EFT) in right ventricular anterior wall (RVAW) and left atrial mechanical dispersion (LAMD) in hypertensive (HTN) patients without arrhythmias and with various types of recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. This observational cross-sectional single-center study included 383 patients with HTN, of which 251 did not have AF, 61 patients had paroxysmal, and 71 patients — persistent AF. Echocardiography performed against the background of sinus rhythm assessed the EFT in RVAW. In addition, using speckle-tracking echocardiography, the LAMD was determined, equal to the percentage of the standard deviation of the time to peak global longitudinal LA strain in the reservoir phase to duration of cardiac cycle.

Results. In HTN patients without AF, with paroxysmal and persistent AF, the EFT was 6,70 [5,80; 8,00], 8,20 [7,10; 9,93] and 8,70 [7,93; 10,0] mm ($p < 0,0001$), LAMD — 0,72 [0,58; 0,93], 2,87 [2,40; 3,28] and 2,67 [2,11; 3,15]% ($p < 0,0001$), respectively.

Conclusion. In HTN patients with paroxysmal and persistent AF, the EFT in RVAW and LAMD is significantly greater than in patients without arrhythmias. In patients with persistent AF, EFT is greater than in paroxysmal AF, while LAMD practically does not differ.

Keywords: hypertension, atrial fibrillation, epicardial fat, speckle-tracking echocardiography, left atrial mechanical dispersion.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: vera.v.mazur@gmail.com

[Мазур Е. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Мазур В. В.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Баженов Н. Д. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-0511-7366, Нилова О. В. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0648-5358, Николаева Т. О. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1103-5001].

Mazur E. S. ORCID: 0000-0002-8879-3791, Mazur V. V.* ORCID: 0000-0003-4818-434X, Bazhenov N. D. ORCID: 0000-0003-0511-7366, Nilova O. V. ORCID: 0000-0002-0648-5358, Nikolaeva T. O. ORCID: 0000-0002-1103-5001.

*Corresponding author: vera.v.mazur@gmail.com

Received: 28/12-2022

Revision Received: 16/01-2023

Accepted: 26/01-2023

For citation: Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O. Epicardial obesity and left atrial mechanical dispersion in hypertensive patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3513. doi:10.15829/1728-8800-2023-3513. EDN DVDLWC

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МДЛП — механическая дисперсия ЛП, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, ст. — степень, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭЖ — эпикардиальный жир, АUC — площадь под кривой, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана (давление наполнения ЛЖ).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Эпикардиальное ожирение является одним из факторов риска фибрилляции предсердий (ФП).
- Важнейшим механизмом проаритмического действия эпикардиального жира служит жировая инфильтрация миокарда предсердий, ведущая к его электрической неоднородности и развитию фиброза.
- Увеличение механической дисперсии левого предсердия, определяемой с помощью speckle-tracking эхокардиографии, может отражать наличие предсердного фиброза и электрофизиологических нарушений.

Что добавляют результаты исследования?

- У больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей ФП толщина эпикардиального жира и механическая дисперсия левого предсердия существенно больше, чем у больных без нарушения ритма.
- Исследование выявило тесную связь между показателями механической дисперсии левого предсердия и наличием у больного пароксизмальной или персистирующей ФП, что свидетельствует о возможности использования данного показателя для выявления больных с недиагностированной ранее ФП.

Key messages

What is already known about the subject?

- Epicardial adiposity is one of the risk factors for atrial fibrillation (AF).
- The most important mechanism of proarrhythmic epicardial fat effect is fatty infiltration of the atrial myocardium, leading to its electrical heterogeneity and fibrosis.
- An increase in left atrial mechanical dispersion, as determined by speckle-tracking echocardiography, may reflect atrial fibrosis and electrophysiological abnormalities.

What might this study add?

- In hypertensive patients with paroxysmal and persistent AF, epicardial fat thickness and mechanical dispersion of the left atrium is significantly greater than in patients without arrhythmias.
- The study revealed a close relationship between left atrial mechanical dispersion and paroxysmal or persistent AF, which indicates the possibility of using this indicator to identify patients with previously undiagnosed AF.

Введение

Эпикардиальное ожирение, то есть избыточное отложение жира под эпикардом является одним из факторов риска фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Принято считать, что связующим звеном между эпикардиальным ожирением и ФП служит жировая инфильтрация миокарда предсердий [2, 3], ведущая к его электрической неоднородности [1, 2] и развитию фиброза [4]. Одним из проявлений фиброза является возрастание механической дисперсии левого предсердия (ЛП) (МДЛП), отражающей асинхронность достижения пиковых значений продоль-

ной деформации миокарда в различных сегментах ЛП [5, 6]. По мнению Ciuffo L, et al. [6], МДЛП более точно отражает выраженность фиброза ЛП, чем оценка по данным магнитно-резонансной томографии.

Из вышеизложенного следует, что появление и прогрессирование ФП должно сопровождаться увеличением количества эпикардиального жира (ЭЖ) и проявлений фиброза, в частности, увеличением толщины ЭЖ в области правого желудочка и возрастанием МДЛП. В настоящей работе сделана попытка подтвердить это предположение.

Цель работы — сравнить толщину ЭЖ в области передней стенки правого желудочка и МДЛП у больных артериальной гипертензией (АГ) без нарушения сердечного ритма и с различными формами рецидивирующей ФП.

Материал и методы

Одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 23.04.2020) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

В исследование последовательно включались пациенты с ранее диагностированной АГ, обратившиеся к кардиологу с жалобами на перебои сердцебиения и/или одышку, возникающие при физической нагрузке или спонтанно. Кроме того, в исследование последовательно включались больные АГ с персистирующей ФП, которым была выполнена успешная электрическая кардиоверсия. В исследование не включались пациенты с ранее диагностированной ишемической болезнью сердца. Из исследования были исключены больные, у которых в ходе проводимого обследования была выявлена транзиторная ишемия миокарда, пороки сердца или кардиомиопатия, а также пациенты без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и больные с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) <50%. В результате были сформированы три группы больных АГ. В 1 группу (n=251) вошли пациенты с АГ, у которых не было анамнестических указаний на ФП и при суточном мониторинровании электрокардиограммы (ЭКГ) не зарегистрированы эпизоды аритмии; во 2 группу (n=61) — больные АГ с документально подтвержденным диагнозом пароксизмальной ФП или с зарегистрированными при суточном мониторинровании ЭКГ эпизодами ФП длительностью ≥30 сек; 3 группу (n=71) составили больные с персистирующей ФП.

Учитывали пол и возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), наличие сопутствующего сахарного диабета, длительность гипертензивного анамнеза, особенности антигипертензивной терапии и уровень артериального давления на момент обследования.

Всем пациентам в соответствии с рекомендациями ASE (American Society of Echocardiography) и EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) [7] было выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование (аппарат Vivid S70, GE, США), включавшее определение толщины ЭЖ в области передней стенки правого желудочка, степени ГЛЖ, индекса объема ЛП (ИОЛП), отношение скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана (E/e'), глобальной продольной деформации миокарда ЛП в фазу резервуара и расчет МДЛП. Исследование проводилось на фоне синусового ритма, причем у больных с персистирующей ФП после исчезновения признаков станнинга ЛП.

Толщина ЭЖ измерялась в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ и принималась равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого

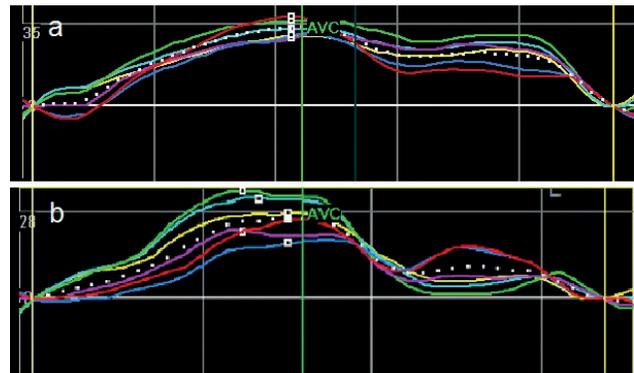


Рис. 1 Кривые деформации сегментов ЛП при его синхронном (а) и асинхронном растяжении (б). Белыми квадратами обозначены пиковые значения продольной деформации миокарда в фазу резервуара в каждом из 6 сегментов ЛП. Время достижения пикового значения измеряется от зубца R на ЭКГ. При синхронном растяжении (а) — это время одинаково для всех сегментов, при асинхронном — различается (б).

желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков [3, 8]. При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводилось измерение, пересекал корень аорты в области его фиброзного кольца. Толщина ЭЖ принималась равной среднему значению результатов измерений в трех последовательных сердечных циклах.

Степень (ст.) ГЛЖ у лиц без ожирения диагностировалась и оценивалась по массе миокарда ЛЖ, нормированной по площади поверхности тела: 1 ст. — 116–131 г/м² у мужчин или 96–108 г/м² у женщин, 2 ст. — 132–148 или 109–121 г/м², 3 ст. при более высоких значениях. У лиц с ожирением масса миокарда нормировалась по росту: 49–55 г/м^{2.7} у мужчин и 45–51 г/м^{2.7} у женщин — 1 ст., 56–63 и 52–58 г/м^{2.7} — 2 ст., не <64 и 59 г/м^{2.7} — 3 ст., соответственно [7].

Двухмерная эхокардиография с технологией отслеживания серого пятна (speckle-tracking) и последующий анализ проводился на ультразвуковых изображениях с частотой кадров не <50 кадров/сек. Кривые деформации ЛП были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной 4-камерной проекции в конце диастолы в соответствии с R-R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R). Глобальная продольная деформация ЛП рассчитывалась как среднее значение пиковых значений продольной деформации в фазу резервуара в 6 сегментах ЛП [9, 10]. МДЛП рассчитывалась как процентное отношение стандартного отклонения времени достижения пикового значения резервуарной фазы продольной деформации миокарда в различных сегментах ЛП (рисунок 1) к продолжительности сердечного цикла [11].

Для статистического анализа использовался программный продукт MedCalc® Statistical Software version 20.106 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). Определялись медиана (Me) и интерквартильный размах [Q₁; Q₃] для числовых переменных, выборочная доля для категориальных. Статистическая значимость влияния изучаемого фактора на числовые переменные оценивалась по критерию Крускала-Уоллиса, на категориальные по критерию χ². При посттестовом анализе межгрупповых различий числовых переменных

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Все больные (n=383)	ФП			p
		Нет (n=251)	Пароксизмальная (n=61)	Персистирующая (n=71)	
Возраст, лет	62,0 [56,0; 68,0]	60,0 [52,3; 66,8]	65,0 [62,0; 69,0]*	64,0 [60,0; 70,0]*	<0,0001
Мужчины, n (%)	147 (38,4%)	89 (35,5%)	17 (27,9%)	41 (57,7%)*	0,0005
Анамнез АГ, лет	7,00 [5,00; 10,0]	7,00 [5,00; 10,0]	7,00 [4,75; 10,0]	8,00 [6,00; 10,0]	0,5707
иАПФ/БРА, n (%)	371 (96,7%)	242 (96,4%)	59 (96,7%)	70 (98,6%)	0,6474
β-блокаторы, n (%)	194 (50,7%)	100 (39,8%)	43 (70,5%)*	51 (71,8%)*	<0,0001
Антагонисты кальция, n (%)	164 (42,8%)	107 (42,6%)	21 (34,4%)	36 (50,7%)	0,1685
Диуретики, n (%)	207 (54,0%)	133 (53,0%)	25 (41,0%)	49 (69,0%)*	0,0047
АД <140/90 мм рт.ст., n (%)	108 (28,2%)	49 (19,5%)	20 (32,8%)	39 (54,9%)*	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	29,9 [26,9; 33,8]	29,8 [26,6; 33,6]	30,5 [27,3; 34,2]	29,5 [27,3; 34,1]	0,8403
Сахарный диабет, n (%)	80 (20,9%)	42 (16,7%)	20 (32,8%)*	18 (25,4%)	0,0129
ЭЖ, мм	7,20 [6,10; 8,88]	6,70 [5,80; 8,00]	8,20 [7,10; 9,93]*	8,70 [7,93; 10,0]**	<0,0001
ГЛЖ 2-3 ст., n (%)	189 (49,3%)	116 (46,2%)	36 (59,0%)	37 (52,1%)	0,1752
E/e'	9,60 [7,91; 11,7]	9,10 [7,56; 11,2]	10,2 [8,46; 11,6]*	11,3 [9,07; 13,4]*	<0,0001
ИОЛП, мл/м ²	33,0 [27,6; 39,9]	30,0 [26,3; 34,9]	35,9 [33,0; 42,0]*	42,0 [37,0; 48,8]**	<0,0001
ПДЛП, %	21,7 [19,0; 25,0]	23,0 [21,0; 27,0]	20,0 [17,0; 22,0]*	19,0 [17,0; 21,0]	<0,0001
МДЛП, %	0,92 [0,65; 2,34]	0,72 [0,58; 0,93]	2,87 [2,40; 3,28]*	2,67 [2,11; 3,15]*	<0,0001

Примечание: * — статистически значимое различие с показателем больных без ФП (p<0,05), ** — статистически значимое различие с показателем больных пароксизмальной ФП (p<0,05). АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ПДЛП — глобальная продольная деформация миокарда ЛП в фазу резервуара, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖ — эпикардиальный жир.

использовался критерий Conover WJ, при сравнении выборочных долей — точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Бонферрони. Сила взаимосвязи между значениями числовой и бинарной переменных оценивалась с помощью ROC-анализа по площади под кривой (AUC). Сила влияния изучаемых факторов на значение числовой переменной оценивалась по коэффициентам уравнения множественной линейной регрессии. Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки <5% (p<0,05).

Результаты

Больные АГ без нарушения сердечного ритма в среднем были на 5 лет моложе больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, между которыми статистически значимых возрастных различий не отмечалось (таблица 1). Среди больных без аритмии и с пароксизмальной ФП преобладали женщины, среди больных с персистирующей ФП — мужчины. По продолжительности гипертензивного анамнеза выделенные группы не различались. Все больные получали комбинированную антигипертензивную терапию, в подавляющем большинстве случаев включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. В качестве второго препарата у больных без нарушения ритма чаще всего использовались тиазидные диуретики, у больных с ФП — β-адреноблокаторы. Антиаритмические препараты получали 18 больных пароксизмальной ФП: соталол — 11 пациентов, пропафенон — 5 па-

циентов, лаппаконитина гидробромид — 2 пациента. Эффективность антигипертензивной терапии, судя по уровню артериального давления на момент обследования, у больных с персистирующей ФП была выше чем у больных с пароксизмальной ФП, а у последних выше чем у больных без аритмии. Можно полагать, что эти различия связаны с большей приверженностью к лечению больных с субъективно ощущаемой или диагностированной ФП.

Между выделенными группами не отмечалось статистически значимых различий по ИМТ; доля больных с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) во всех группах была близка к 50%. В отличие от ИМТ, толщина ЭЖ у больных с пароксизмальной ФП была больше, чем у больных без аритмии, а у больных с персистирующей ФП больше, чем у больных с пароксизмальной формой аритмии (рисунок 2).

По выраженности ГЛЖ больные АГ в выделенных группах не различались, однако отношение E/e', отражающее уровень давления наполнения ЛЖ, у больных с ФП в среднем было выше, чем у больных без аритмии. Статистически значимых различий между больными с пароксизмальной и персистирующей ФП не выявлено, однако тенденция к повышению давления наполнения при переходе от пароксизмальной к персистирующей ФП прослеживалась вполне отчетливо.

ИОЛП статистически значимо различался как между больными АГ без аритмии и с ФП, так и между больными с пароксизмальной и персисти-

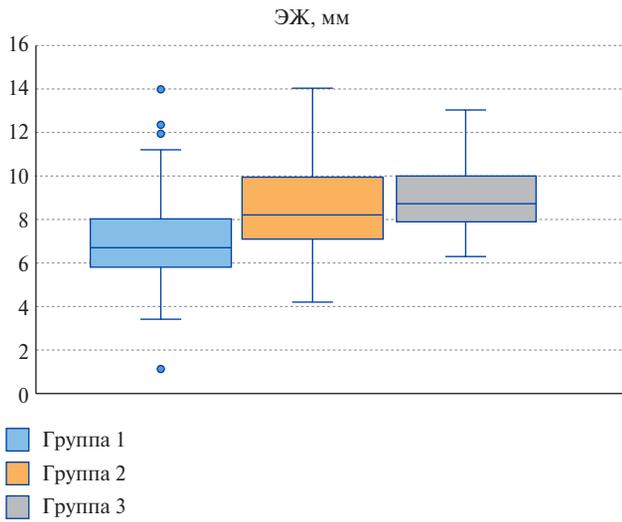


Рис. 2 Толщина ЭЖ в области передней стенки правого желудочка у больных АГ без нарушения ритма (Группа 1), с пароксизмальной (Группа 2) и персистирующей ФП (Группа 3).

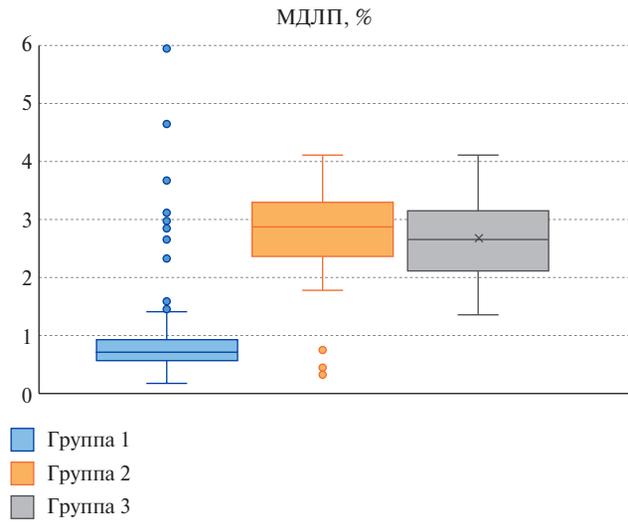


Рис. 3 МДЛП у больных АГ без нарушения ритма (Группа 1), с пароксизмальной (Группа 2) и персистирующей ФП (Группа 3). Выбросы в Группе 1 могут быть связаны с наличием в ней больных с невыявленной пароксизмальной ФП.

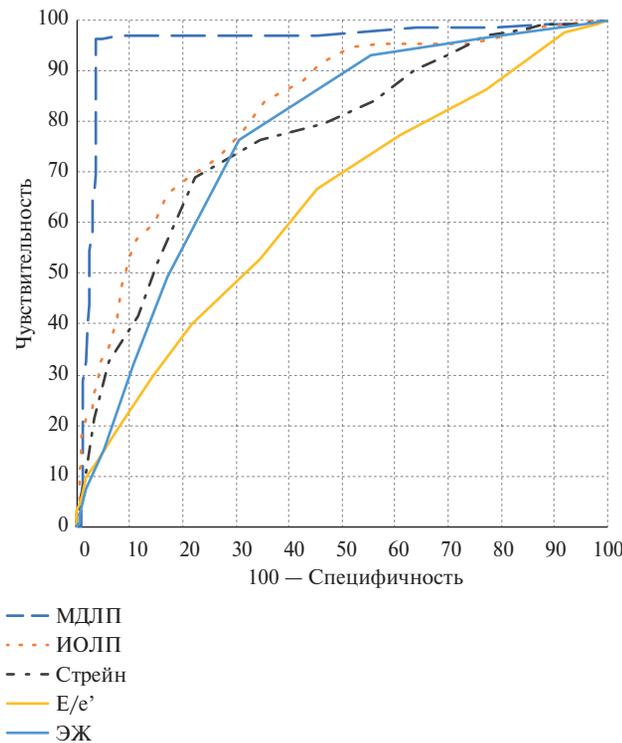


Рис. 4 ROC-кривые для МДЛП, ИОЛП, глобальной продольной деформации миокарда ЛП в фазу резервуара (стрейн), давления наполнения ЛЖ (E/e') и ЭЖ, отражающие способность перечисленных показателей дискриминировать больных с ФП и без таковой.

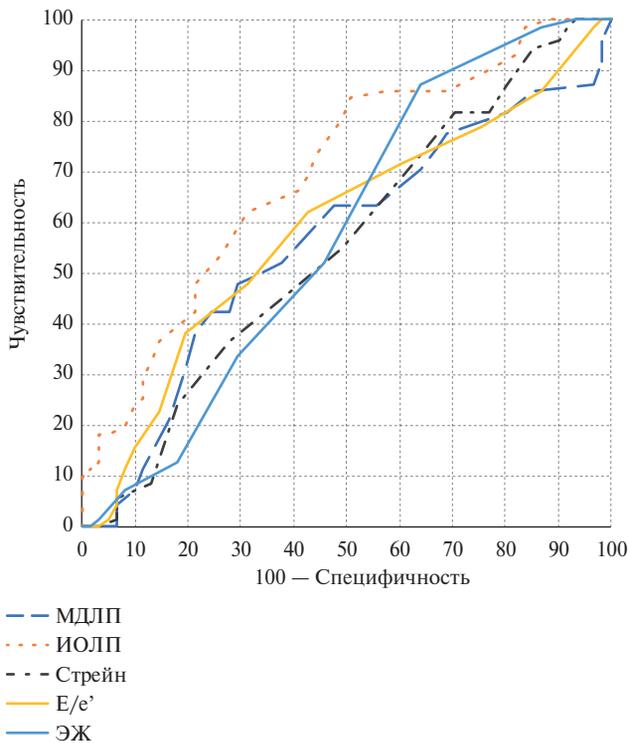


Рис. 5 ROC-кривые для МДЛП, ИОЛП, глобальной продольной деформации миокарда ЛП в фазу резервуара (стрейн), давления наполнения ЛЖ (E/e') и ЭЖ, отражающие способность перечисленных показателей дискриминировать пароксизмальную и персистирующую формы ФП.

рующей ФП. Глобальная деформация миокарда ЛП в фазу резервуара у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП практически не различалась и была существенно ниже, чем у больных без аритмии. Однако наиболее выраженными оказались различия средних величин МДЛП, которые

у больных с ФП в 4 раза превышали показатель больных без аритмии (рисунок 3).

Наглядное представление о силе взаимосвязи между ФП и показателями структурно-функционального состояния ЛП дают ROC-кривые, представленные на рисунке 4. Площадь под кривой

Результаты ROC-анализа взаимосвязи между показателями структурно-функционального состояния ЛП и ФП

Показатель	AUC (95% ДИ)	p	Разность с предыдущей AUC (95% ДИ)	p
МДЛП	0,956 (0,931-0,975)	<0,0001	—	—
ИОЛП	0,824 (0,782-0,861)	<0,0001	0,133 (0,085-0,180)	<0,0001
Жир	0,774 (0,729-0,815)	<0,0001	0,050 (-0,012-0,111)	0,1128
ПДЛП	0,770 (0,725-0,811)	<0,0001	0,004 (-0,061-0,069)	0,9030
E/e'	0,632 (0,581-0,680)	<0,0001	0,138 (0,075-0,202)	<0,0001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ПДЛП — глобальная продольная деформация миокарда левого предсердия в фазу резервуара.

(AUC) для МДЛП существенно больше, чем у других показателей (таблица 2), что указывает на потенциальную возможность использования критерия МДЛП $>1,6\%$ для выявления больных с высоковероятной, но не диагностированной ФП. Чувствительность этого критерия составляет 96,2 (91,4-98,8)%, специфичность — 96,4 (93,3-98,3)%, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата — 26,83 и 0,039.

Анализ, выполненный на группах больных АГ с ФП, показал, что дифференцировать пароксизмальную и персистирующую формы аритмии позволяет только ИОЛП (рисунок 5), причем дискриминирующая способность этого показателя не слишком высока: AUC = 0,700 (95% доверительный интервал: 0,614-0,776), $p < 0,0001$. ИОЛП $>35,9$ мл/м², как критерий пароксизмальной формы ФП обладает чувствительностью 84,5 (74,0-92,0)% и специфичностью 50,8 (37,7-63,9)%, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результата — 1,72 и 0,30, соответственно.

Тот факт, что с наличием ФП ассоциируется увеличение МДЛП, а с переходом от пароксизмальной к персистирующей ФП — возрастание ИОЛП, указывает на различие структурно-функциональных изменений ЛП, ведущих к появлению аритмии и к ее прогрессированию.

Для выявления факторов, влияющих на МДЛП, был выполнен анализ множественной линейной регрессии, в который вошли переменные, не относящиеся к характеристикам структурно-функционального состояния ЛП: пол, возраст, ИМТ, толщина ЭЖ, степень ГЛЖ и отношение E/e'. Анализ был выполнен на всей обследованной когорте и на группе больных без нарушения сердечного ритма. В первом случае независимое влияние на МДЛП продемонстрировали степень ГЛЖ и наличие ФП: МДЛП = 0,6574 + 0,1172 × ГЛЖ + 1,8491 × ФП ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,6583$). У больных без нарушения ритма статистически значимым оказалось влияние мужского пола и ГЛЖ: МДЛП = 0,5368 + 0,1614 × Мужской пол + 0,1565 × ГЛЖ ($p = 0,0027$; $R^2 = 0,0467$). Очевидно, что ни выраженность ГЛЖ, ни принадлежность

к мужскому полу не позволяют объяснить резкое возрастание МДЛП у больных АГ с ФП.

Для выявления факторов, способных повлиять на количество ЭЖ, в анализ множественной линейной регрессии были включены пол, возраст, ИМТ и номер группы, к которой относится пациент: 1 группа — нет ФП, 2 группа — пароксизмальная, 3 группа — персистирующая ФП. Все включенные в анализ факторы, за исключением половой принадлежности, продемонстрировали статистически значимое влияние на толщину ЭЖ: Жир = 1,1743 + 0,03054 × Возраст + 0,09933 × ИМТ + 0,9473 × Группа ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,2570$). Коэффициенты при переменных свидетельствуют, что влияние ФП на толщину ЭЖ на порядок превосходит влияние пола и ИМТ.

Обсуждение

Исследование показало, что у больных АГ с ФП значения МДЛП существенно выше, чем у больных без нарушения сердечного ритма. При этом у больных с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии средние величины этого показателя практически не различаются. Аналогичные, но менее выраженные различия между больными АГ с пароксизмальной ФП и без таковой ранее были выявлены в исследовании Furukawa A, et al. [12], а между больными с идиопатической пароксизмальной ФП и здоровыми лицами в исследовании Shang Z, et al. [13]. Результатов сравнения МДЛП у больных АГ с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в литературе не представлено, однако при гипертрофической кардиомиопатии различий МДЛП между больными с указанными формами ФП выявлено не было [14].

В ряде исследований показано наличие корреляционной связи показателей МДЛП с оценками выраженности предсердного фиброза по данным магнитно-резонансной томографии и электрофизиологических исследований [5, 6]. Причем, по мнению Ciuffo L, et al. [6], МДЛП более точно отражает выраженность фиброза ЛП, чем оценка по данным магнитно-резонансной томографии.

С этой точки зрения различия МДЛП у больных АГ с ФП и без таковой (2,87 vs 0,72%) свидетельствуют не просто об увеличении выраженности фиброза, а о переходе его на качественно иной уровень. При этом устойчивость аритмии, судя по значениям МДЛП у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП (2,87 и 2,67%), от выраженности фиброза не зависит.

Маркером фиброза служит не только МДЛП, но и глобальная продольная деформация миокарда ЛП в фазу резервуара [15-19], средние значения которой у обследованных нами больных АГ с пароксизмальной и персистирующей ФП были существенно ниже, чем у больных без нарушения ритма — 20,0 и 19,0 vs 23,0%, соответственно. При этом дискриминирующая способность МДЛП в отношении ФП существенно выше, чем у глобальной продольной деформации миокарда ЛП в фазу резервуара (AUC 0,956 vs 0,770), что было отмечено и в других исследованиях [11, 13]. Тесная связь между ФП и МДЛП указывает на возможность использования этого показателя для выявления больных АГ с недиагностированной ФП. По нашим данным, МДЛП >1,6%, с вероятностью 92,7% указывает на наличие у пациента пароксизмальной или персистирующей ФП. Заметим, что прогностическое значение глобальной продольной деформации ЛП в фазу резервуара $\leq 20\%$ составляет всего 63,8%.

В настоящем исследовании не выявлено факторов, с которым можно связать "скачкообразное" возрастание МДЛП у больных АГ с ФП. Анализ множественной линейной регрессии, выполненный на группе больных АГ без нарушения ритма, показал, что независимое влияние на МДЛП оказывают пол пациента ($p=0,0409$) и степень ГЛЖ ($p=0,0025$). Однако мужской пол ведет к возрастанию МДЛП, в среднем, на $0,16 \pm 0,09\%$, а увеличение ГЛЖ на 1 ст. приводит к повышению МДЛП на $0,16 \pm 0,05\%$. Между тем, ФП ассоциируется с увеличением МДЛП на $1,84 \pm 0,07\%$. Иными словами, влияние ФП на порядок превосходит влияние указанных выше факторов. Приходится признать, что причиной резкого возрастания МДЛП у больных АГ с ФП служат иные, не учтенные в настоящем исследовании факторы. Возможно, одним из таких факторов является генетическая предрасположенность к более быстрому развитию "возрастного" фиброза, хотя в настоящем исследовании связи между возрастом пациентов и значениями МДЛП не выявлено.

Проведенное исследование показало, что ФП у больных АГ ассоциируется не только с уменьшением глобальной продольной деформации миокарда ЛП в фазу резервуара и резким увеличением МДЛП, но и с возрастанием ИОЛП, увеличением отношения E/e' , т.е. с повышением давления наполнения ЛЖ и увеличением толщины ЭЖ. При-

чем средние величины ИОЛП и толщины ЭЖ статистически значимо различались не только между больными АГ без нарушения ритма и с пароксизмальной ФП, но и между больными с пароксизмальной и персистирующей ФП. Различие средних значений E/e' у больных с разными формами ФП не достигали уровня статистической значимости, но тенденция к увеличению давления наполнения при переходе от пароксизмальной ФП к персистирующей прослеживалась вполне отчетливо. Можно полагать, что отмеченные межгрупповые различия носят аритмогенный характер, т.е. связаны с появлением и возрастанием "бремени" ФП. Роль ФП в развитии дилатации ЛП и повышении давления наполнения ЛЖ достаточно хорошо известна [18, 20], но предположение об адипогенном действии ФП требует обсуждения.

Взаимосвязь между общим и эпикардиальным ожирением отмечается как у здоровых лиц [3, 21], так и у больных с ФП [2]. По нашим данным, увеличение ИМТ на 1 кг/м^2 ассоциируется с возрастанием толщины ЭЖ на $0,10 \pm 0,02 \text{ мм}$. Однако в ряде работ показано, что у больных с ФП выраженность общего ожирения не является главным фактором, определяющим количество ЭЖ [1, 22, 23]. Так, по данным Özer S, et al. [22], толщина ЭЖ у больных с ФП, которую не удалось купировать с помощью электрической кардиоверсии, была значительно больше, чем в группе больных с успешно восстановленным синусовым ритмом ($4,17 \pm 1,33$ vs $2,37 \pm 1,0 \text{ мм}$, $p < 0,002$), при том, что ИМТ в сравниваемых группах был практически одинаковым — $32,1 \pm 5,1$ и $30,1 \pm 5,9 \text{ кг/м}^2$ ($p > 0,05$). В настоящем исследовании между выделенными группами больных АГ также не было статистически значимых различий по ИМТ, в то время как толщина ЭЖ при переходе от группы больных без ФП к группам больных с пароксизмальной и с персистирующей ФП возрастала, в среднем, на $0,95 \pm 0,12 \text{ мм}$ ($p < 0,0001$). Таким образом, появление и нарастание тяжести ФП по влиянию на ЭЖ сопоставимо с увеличением ИМТ на 10 кг/м^2 .

Связующим звеном между ФП и эпикардиальным ожирением может быть предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), обладающий как липолитическим, так и адипогенным действием [24, 25]. Липолитический эффект проявляется в случае быстрого и выраженного повышения концентрации ПНУП, что бывает при высвобождении из внутриклеточных гранул его ранее накопленных запасов в ответ на острую объемную перегрузку ЛП. Адипогенное действие ПНУП проявляется в случае небольшого, но постоянного повышения его концентрации, что отмечается при усилении синтеза пептида в ответ на стойкое повышение гемодинамической нагрузки на предсердия. Косвенным подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что

у обследованных нами больных толщина ЭЖ и отношение E/e' возрастают при переходе от группы больных АГ без аритмии к группам больных с пароксизмальной и персистирующей ФП.

Ограничения исследования. В настоящее время отсутствуют общепринятые референсные значения для показателей деформации и механической дисперсии миокарда ЛП, полученных с помощью speckle-tracking эхокардиографии, что не позволяет оценить функциональное состояние ЛП у обследованных пациентов.

Проведенное исследование выявило резкое возрастание значений МДЛП у больных АГ с пароксизмальной и персистирующей ФП, что свидетельствует о возможности использования данного показателя для выявления больных с недиагностированной ранее ФП. Однако эти данные получены в относительно небольшом одноцентровом исследовании и не подтверждены на валидирующей когорте, что заставляет относиться к ним с определенной осторожностью. Кроме того, в исследовании участвовали только больные АГ с ГЛЖ, что порождает вопрос о возможности экстраполяции полученных результатов на пациентов с иной этиологией ФП.

Настоящее исследование показало, что количество ЭЖ у больных АГ возрастает при ФП и переходе от пароксизмальной формы аритмии к перси-

стирующей. Убедительных данных о роли эпикардального ожирения в развитии ФП и нарастании ее тяжести в этом исследовании не получено. Однако для оценки количества ЭЖ использовались данные о толщине жирового слоя в области правого желудочка, который не соприкасается с миокардом ЛП. Более обоснованные выводы взаимосвязи ФП и эпикардального ожирения можно было бы сделать при сопоставлении структурно-функциональных характеристик ЛП с количеством жира, непосредственно соприкасающегося с миокардом ЛП, например, жира, содержащегося в межпредсердной перегородке [26].

Заключение

У больных АГ с пароксизмальной и персистирующей ФП толщина ЭЖ в области передней стенки правого желудочка и МДЛП существенно больше, чем у больных без нарушения ритма. У больных с персистирующей ФП толщина жирового слоя больше, чем при пароксизмальной ФП, в то время как МДЛП при этих формах аритмии практически не различается.

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

Литература/References

- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2707. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е. и др. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2707. doi:10.15829/1728-8800-2020-2707.
- Wong C, Sun M, Odutayo A, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e004378. doi:10.1161/CIRCEP.116.004378.
- Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. The thickness of the epicardial fat is the "visit card" of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):29-34. (In Russ.) Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Толщина ЭЖ — "визитная карточка" метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):29-34. doi:10.14341/OMET9295.
- Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38:53-61. doi:10.1093/eurheartj/ehv625.
- Watanabe Y, Nakano Y, Hidaka T, et al. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:490-7. doi:10.1016/j.hrthm.2014.12.007.
- Ciuffo L, Tao S, Ipek EG, et al. Intra-atrial Dyssynchrony During Sinus Rhythm Predicts Recurrence After the First Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):310-9. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.028.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304-10. doi:10.1038/oby.2003.45.
- Badano LP, Koliak Th, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:591-600. doi:10.1093/ehjci/jev042.
- Alekhin MN, Kalinin AO. Value of indicators of longitudinal deformation of the left atrium in patients with chronic heart failure. *Medical alphabet*. 2020;32:24-9. (In Russ.) Алехин М. Н., Калинин А. О. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2020;32:24-9. doi:10.33667/2078-5631-2020-32-24-29.
- Kawakami H, Ramkumar S, Nolan M, et al. Left Atrial Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography as an Independent Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1268-76.e3. doi:10.1016/j.echo.2019.06.002.
- Furukawa A, Ishii K, Hyodo E, et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Imaging for Assessing Left Atrial Function in Hypertensive Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016;57:705-11. doi:10.1536/ihj.16-121.

13. Shang Z, Su D, Cong T, et al. Assessment of left atrial mechanical function and synchrony in paroxysmal atrial fibrillation with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2017;34:176-83. doi:10.1111/echo.13434.
14. Candan O, Gecmen C, Kahyaolu M, et al. Clinical Utility of Left Atrial Asynchrony and Mechanical Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Acta Cardiol Sin*. 2022;38:141-50. doi:10.6515/ACS.202203_38(2).20210930A.
15. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2013;111:595-601. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.049.
16. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:231-9. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.865683.
17. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506. doi:10.1001/jama.2014.3.
18. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:65-77. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
19. Ganaev KG, Vlasova EE, Avalyan AA, et al. First experience of using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess the association of left atrial strain with atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5026. (In Russ.) Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Авалян А. А. и др. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5026. doi:10.15829/1560-4071-2022-5026.
20. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS, et al. Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5018. (In Russ.) Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018.
21. Lai YH, Yun CH, Su CH, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract*. 2016;3:5-16. doi:10.1530/ERP-15-0031.
22. Özer S, Şahin M, Kutlu M. Relationship between Epicardial Fat Thickness and Cardioversion Success in Patients with Atrial Fibrillation. *Sakarya Med J*. 2019;9(1):125-30. doi:10.31832/smj.486781.
23. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.) Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184.
24. Losik DV, Fisher EV, Mikheenko IL, et al. The role of cardiac biomarkers and epicardial fat in the diagnosis of heart failure in patients with various types of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4882. (In Russ.) Лосик Д. В., Фишер Е. В., Михеенко И. Л. и др. Роль кардиоспецифических биомаркеров и ЭЖ в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4882. doi:10.15829/1560-4071-2022-4882.
25. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:e771-80. doi:10.1073/pnas.1610968114.
26. Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-25. (In Russ.) Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):316-25. doi:10.14341/omet12614.

Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении

Агарков Н. М.^{1,2}, Охотников О. И.³, Голиков А. В.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; ³ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск, Россия; ⁴Тель-Авивский университет. Тель-Авив, Израиль

Цель. Анализ уровня биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), артериальной гипертензией (АГ) и синдромом старческой астении (ССА).

Материал и методы. Сформировано три клинические группы: пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2 ст. (n=80); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+преастиения (ПА) (n=52); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА (n=114). У пациентов всех групп через 2-4 мес. после ИМ определялись уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), метаболитов оксида азота (NO) — нитратов и нитритов, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, фактора роста роста эндотелия сосудов (VEGF).

Результаты. У пациентов с ИМ+АГ+ССА установлено более высокое содержание в крови вЧСРБ — 6,4 мг/л по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (4,2 мг/л; p<0,01) и с пациентами с ИМ+АГ (3,2 мг/л; p<0,01). Уровень другого биомаркера воспаления ICAM-1 составил в указанных группах 315,6, 242,7 и 213,5 нг/мл, соответственно (p<0,01). У пациентов с ИМ+АГ+ПА диагностированы низкие уровни нитрита (NO₂) и нитрата (NO₃) — 6,7 и 5,4 мкмоль/л у пациентов с ИМ+АГ+ССА vs 7,2 мкмоль/л у пациентов с ИМ+АГ (p<0,01). Аналогичное соотношение присуще нитрату NO₃. Напротив, содержание десквамированных эндотелиоцитов и VEGF было статистически значимо выше у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (p<0,01). Существенно выше

у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с группой ИМ+АГ+ПА оказался и уровень эндотелина-1: 18,85 vs 13,41 фмоль/л в (p<0,05).

Заключение. Уровни показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИМ+АГ статистически значимо превышают таковые у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА и с ИМ+АГ, за исключением метаболитов оксида азота.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, синдром старческой астении, маркеры воспаления, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/07-2022

Рецензия получена 04/08-2022

Принята к публикации 14/10-2022



Для цитирования: Агарков Н. М., Охотников О. И., Голиков А. В., Колпина Л. В., Коломиец В. И. Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3364. doi:10.15829/1728-8800-2023-3364. EDN PRHWLK

Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction, hypertension and frailty

Agarkov N. M.^{1,2}, Okhotnikov O. I.³, Golikov A. V.³, Kolpina L. V.⁴, Kolomiets V. I.¹

¹Southwest State University. Kursk, Russia; ²Belgorod National Research University. Belgorod, Russia; ³Kursk State Medical University. Kursk, Russia; ⁴Tel Aviv University. Tel Aviv, Israel

Aim. To analyze the level of biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction (MI), hypertension (HTN) and frailty.

Material and methods. Three following clinical groups were formed: patients aged 60-74 years with MI+ grade 1-2 HTN (n=80); patients aged 60-74 with MI+HTN+prefrailty (n=52); patients aged 60-74 years with MI+HTN+frailty (n=114). In patients of all groups 2-4 months after

MI, the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), nitric oxide (NO) metabolites — nitrates and nitrites, endothelin-1, desquamated endotheliocytes, vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined.

Results. Patients with MI+HTN+frailty had a higher hsCRP — 6,4 mg/l compared with patients with MI+HTN+ prefrailty (4,2 mg/l; p<0,01) and patients with MI+HTN (3,2 mg/l; p<0,01). The level of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vitalaxen@mail.ru

[Агарков Н. М.* — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии, с.н.с. лаборатории "Проблемы старения", ORCID: 0000-0002-4821-3692, Охотников О. И. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии, ORCID: 0000-0002-6685-3183, Голиков А. В. — д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1, ORCID: 0000-0002-3978-8910, 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].

ICAM-1 was 315,6, 242,7, and 213,5 ng/ml, respectively, in these groups ($p < 0,01$). Patients with MI+HTN+prefrailty, MI+HTN+frailty and MI+HTN had following levels of nitrite (NO_2^-) and nitrate (NO_3^-) — 6,7, 5,4, and 7,2 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$). A similar ratio is inherent in NO_3^- . On the contrary, the content of desquamated endotheliocytes and VEGF was significantly higher in patients with MI+HTN+frailty compared with patients with MI+HTN+prefrailty ($p < 0,01$). The level of endothelin-1 was also significantly higher in patients with MI+HTN+frailty compared with the MI+HTN+prefrailty group: 18,85 vs 13,41 fmol/l ($p < 0,05$).

Conclusion. The levels of inflammation and endothelial dysfunction in patients with MI+HTN are significantly higher than those in patients with MI+HTN+frailty compared with patients with MI+HTN+prefrailty and MI+HTN, with the exception of nitric oxide metabolites.

Keywords: myocardial infarction, hypertension, frailty, inflammatory markers, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Agarkov N. M.* ORCID: 0000-0002-4821-3692, Okhotnikov O. I. ORCID: 0000-0002-6685-3183, Golikov A. V. ORCID: 0000-0002-3978-8910, 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: 04/08-2022

Accepted: 14/10-2022

For citation: Agarkov N. M., Okhotnikov O. I., Golikov A. V., Kolpina L. V., Kolomiets V. I. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction, hypertension and frailty. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3364. doi:10.15829/1728-8800-2023-3364. EDN PRHWLK

АГ — артериальная гипертензия, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преаестения, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Ме — медиана, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ICAM-1 — Intercellular adhesion molecule-1 (молекула межклеточной адгезии-1), NO — оксид азота, NO_2^- — нитрит, NO_3^- — нитрат, VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Около трети пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом, составляют лица старческого возраста, среди которых широко распространен основной гериатрический синдром — синдром старческой астении (ССА).
- Неизвестными остаются изменения системы воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда (ИМ)+артериальной гипертензией (АГ)+ССА, поскольку в предыдущих исследованиях эти показатели рассматривались раздельно среди пациентов с ИМ, при ССА и АГ.
- Раздельно представлены в современных публикациях сведения о биомаркерах воспаления, эндотелиальной дисфункции у пациентов только с ИМ (без АГ и ССА), что не позволяет оценить влияние сочетания ИМ, АГ и ССА на нарушения в системе воспаления и эндотелия.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с ИМ+АГ и ИМ+АГ+преаестения (ПА) достоверно выше уровень С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, молекулы межклеточной адгезии, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, фактора роста эндотелия сосудов и снижены уровни нитрита NO_2^- и нитрата NO_3^- .
- Выявленные различия в уровнях показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИМ+АГ+ССА указывают на то, что ССА ассоциируется с более высоким уровнем вышеуказанных показателей.

Key messages

What is already known about the subject?

- About a third of patients hospitalized with acute coronary syndrome are elderly, among whom frailty is widespread.
- Changes in the inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction (MI)+hypertension (HTN)+frailty remain unknown, since in previous studies these indicators were considered separately among patients with MI, frailty and HTN.
- Data on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with only MI (without HTN and frailty) are presented separately in modern publications, which does not allow assessing the effect of MI, HTN and frailty combination on inflammation and endothelial system disorders.

What might this study add?

- In patients with MI+HTN+frailty, compared with MI+HTN and MI+HTN+prefrailty, the level of high-sensitivity C-reactive protein, intercellular adhesion molecule, endothelin-1, desquamated endotheliocytes, endothelial growth factor was significantly higher, while the levels of nitrite NO_2^- and nitrate NO_3^- was lower.
- The revealed differences in inflammation and endothelial dysfunction parameters in patients with MI+HTN+frailty indicate that frailty is associated with its higher levels.

Введение

Ведущим фактором риска инфаркта миокарда (ИМ) в пожилом возрасте выступает артериальная гипертензия (АГ), диагностируемая в 82-87% случаев соответственно при типичном и атипичном развитии ИМ [1]. За последние десять лет значительно увеличилось число пациентов старших возрастных групп с ИМ+АГ и другими сопутствующими заболеваниями [2], оказывающими существенное негативное влияние на гериатрический статус пациентов с данной сердечно-сосудистой патологией [3, 4]. Около трети пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом, составляют лица старческого возраста [5], среди которых широко распространен основной гериатрический синдром — синдром старческой астении (ССА), считающийся неблагоприятным вариантом старения, и оказывающий влияние на течение и исходы ИМ [6].

Однако сведения о ССА среди пациентов с ИМ+АГ ограничены. Незвестными остаются маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА, поскольку в предыдущих исследованиях эти показатели рассматривались отдельно среди пациентов с ИМ, при ССА и АГ. В частности, анализируется содержание С-реактивного белка (СРБ) у пожилых с ССА [7], высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) в оценке ССА и для прогнозирования смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [8], молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 Intercellular adhesion molecule-1) с распространенностью ССА среди пожилых тайванцев [9], связь показателей ЭД и ССА [10]. Раздельно представлены в современных публикациях [11-13] сведения о биомаркерах воспаления, ЭД у пациентов только с ИМ [14], т.е. без АГ и ССА, что не позволяет оценить влияние сочетания ИМ+АГ+ССА на нарушения в системе воспаления и эндотелия, необходимые для понимания общепатологических процессов при вышеназванных заболеваниях и для использования их при ведении и прогнозировании исходов ИМ и определения вклада ССА в изменение обсуждаемых биомаркеров.

Цель исследования — анализ уровня биомаркеров воспаления и ЭД у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ССА.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет одномоментное исследование, выполненное в 2020-2021гг на базе городской клинической больницы № 1 г. Курска. В исследование включались пациенты через 2-4 мес. после перенесенного ИМ+АГ, проходившие диспансерное наблюдение в вышеназванном лечебно-профилактическом учреждении, у которых в этот период (2-4 мес. после ИМ) проводился забор крови для изучения содержания показателей воспаления и ЭД. На этом же этапе у пациентов

с ИМ+АГ проводилось выявление ССА и дифференциация данного гериатрического синдрома на ССА и преастению (ПА).

При выполнении исследования было сформировано три клинические группы: пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2 ст. (n=80, средний возраст 68,4±3,1 года); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2-й ст.+ПА (n=52, средний возраст 68,1±2,9 лет); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2-й ст.+ССА (n=114, средний возраст 69,4±3,5 лет).

В исследование не включались пациенты, не достигшие 60 лет и старше 74 лет, с АГ 3 ст., хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, осложненными формами ИМ (отек легких, кардиогенный шок), онкологической патологией, индексом массы тела >30 кг/м², острыми и хроническими заболеваниями печени и почек, с печеночной и почечной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы, перенесенным нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, острой инфекционной патологией; пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства; пациенты с сопутствующими заболеваниями, влияющими на уровень воспаления. За 3-4 сут. до забора крови у пациентов исключался прием статинов по согласованию с медицинской организацией, руководством больницы, что отражено в подписанном пациентами информированном согласии. Диагноз ИМ без подъема сегмента ST устанавливался на основании медицинской документации (выписка из медицинской карты амбулаторного больного). Коронарная ангиография пациентам не проводилась.

АГ выявлялась в соответствии с "Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 4-го пересмотра по диагностике и лечению АГ" [15].

Фенотип ССА определяли по критериям Fried LP [16]. ПА определяли при наличии двух положительных ответов на вопросы шкалы Fried LP, а наличие трех положительных ответов соответствовало ССА. При отсутствии положительных ответов пациента относили к группе с отсутствием ССА. Для верификации ПА и ССА выполнялась динамометрия аппаратом "ДМЭР-120". Исследование силы кисти выполнялось в соответствии с требованиями Гронингемского теста оценки уровня физической активности. Скорость ходьбы определялась по тесту "Скорость ходьбы на 4 м", а уровень низкой физической активности при наличии ≤38 баллов по тесту "Опросник двигательной активности ODA23+".

Среди маркеров воспаления изучались вЧСРБ, уровень которого определялся на биохимическом анализаторе BS-300 методом иммунотурбидиметрии, и ICAM-1, концентрацию которого определяли иммуноферментным методом с использованием наборов "Biomedica". Забор крови осуществлялся во всех случаях в утренние часы натощак. Для определения концентрации всех биомаркеров воспаления и ЭД использовалась негемолизированная сыворотка крови, буферный раствор с полиэтиленгликолем и антисыворотка с моноспецифическими антителами. Полученную сыворотку алиquotировали и замораживали при -70° С до выполнения анализа.

Среди параметров ЭД определялись нитриты (NO₂), нитраты (NO₃), их сумма, эндотелин-1, десквамированные эндотелиоциты, VEGF.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных групп пациентов

Исследуемый показатель	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ, n=80	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ПА, n=52	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА, n=114
Средний возраст, лет	68,4±3,1	68,1±2,9	69,4±3,5
Количество пациентов, n	80	52	114
Мужчины, n	38	24	54
Женщины, n	42	28	60
Продолжительность АГ, лет	6,8±1,4	12,5±2,2	12,8±2,4*
Передняя локализация ИМ, n	48	36	71
Задняя локализация ИМ, n	32	16	43
Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	2,1 [2,0-2,3]	2,0 [1,8-2,2]	2,2 [2,1-2,3]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	4,0 [3,9-4,1]	4,1 [3,9-4,2]	4,0 [3,8-4,2]
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	1,1 [1,0-1,3]	1,0 [0,9-1,1]	1,1 [1,0-1,3]
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	5,5 [5,3-5,6]	5,2 [5,0-5,5]	5,1 [4,9-5,2]**
ХСН I-II ФК, n	32	24	51
Нарушение ритма, n	6	4	9
Перенесенный ранее ИМ, n	8	6	16
Стенокардия, n	30	21	46

Примечание: * — $p < 0,01$ между группами с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА, ** — $p < 0,01$ между пациентами с ИМ+АГ и ИМ+АГ+ССА. АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преаестения, ССА — синдром старческой астении, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Маркеры воспаления у больных пожилого возраста с ИМ+АГ, с ИМ+АГ+ПА, с ИМ+АГ+ССА (Ме [Q1-Q3])

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ, n=80	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ПА, n=52	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА, n=114
вчСРБ, мг/л	3,2 [3,1-3,4]	4,2 [3,9-4,5]*	6,4 [6,2-6,6]**
ICAM-1, нг/мл	213,5 [211,2-218,9]	242,7 [239,1-247,7]*	315,6 [311,4-318,7]**

Примечание: * — $p < 0,01$ между пациентами с ИМ+АГ и ИМ+АГ+ПА, ** — $p < 0,01$ между пациентами с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА. АГ — артериальная гипертензия, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преаестения, ССА — синдром старческой астении, ICAM-1 — Intercellular adhesion molecule-1 (молекула межклеточной адгезии-1).

Содержание в сыворотке крови NO_2^- и NO_3^- определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 540 нм по методике Грисса. Эндотелин-1, десквамированные эндотелиоциты, VEGF определяли иммуноферментным анализом с набором "Biomedica". Перед определением содержания NO_2^- и NO_3^- сыворотку крови депротенинировали этиловым спиртом 96° в соотношении 1:2 и замораживали при -20°C . Десквамированные эндотелиоциты, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли в замороженной при -20°C плазме.

Показатели липидограммы и уровень глюкозы изучали посредством автоанализатора "Konelab-300".

Обобщенная характеристика обследованных групп представлена в таблице 1; согласно приведенным данным, среди пациентов рассматриваемых трех групп не установлено статистически значимых различий по содержанию в крови триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности. Сравнимые группы пациентов статистически значимо не различались по наличию сопутствующих заболеваний ($p > 0,05$).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей кли-

нической практики (Good Clinical Practice). Исследование одобрено этическим комитетом Юго-Западного государственного университета, а пациенты включались в него после подписания информированного согласия.

Полученные данные заносились в специально созданные электронные таблицы Microsoft Office Excel и подвергались статистической обработке с применением стандартного пакета "Statistica 10.0". При обработке результатов лабораторных и инструментальных исследований производился расчет медианы (Ме) с интерквартильным размахом (Q25; Q75), а также применялся метод многомерного статистического анализа — иерархический кластерный анализ.

Достоверность полученных результатов оценивалась по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони и различие принималось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение показателей воспаления через 2-4 мес. после ИМ в трех клинических группах предусматривало определение содержания вчСРБ и ICAM-1

Таблица 3

Параметры ЭД у больных ИМ+АГ, ИМ+АГ+ПА, ИМ+АГ+ССА в пожилом возрасте (Ме [Q1-Q3])

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ, n=80	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА, n=52	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА, n=114
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	7,2 [7,0-7,4]	6,7 [6,4-6,9]*	5,4 [5,2-5,5]**
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	12,2 [12,0-12,6]	11,5 [11,2-11,8]	8,7 [8,4-9,0]**
Сумма NO ₂ ⁻ и NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	20,4 [19,2-21,8]	19,3 [18,2-20,9]	13,4 [12,5-15,6]**
Эндотелин-1, фмоль/л	7,23 [6,84-7,91]	13,41 [11,86-12,32]*	18,85 [17,08-22,15]**
Десквамированные эндотелиоциты, x10 ⁴ л	3,0 [2,8-3,5]	4,6 [4,3-4,8]*	8,2 [7,9-9,3]**
VEGF, пг/мл	534,2 [539,7-546,3]	552,9 [548,5-560,4]*	574,8 [571,3-586,8]**

Примечание: * — p<0,05 между пациентами с ИМ+АГ и ИМ+АГ+ПА, ** — p<0,05 между пациентами с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА. АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преаестения, ССА — синдром старческой астении, NO₂⁻ — нитрит, NO₃⁻ — нитрат, VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов).

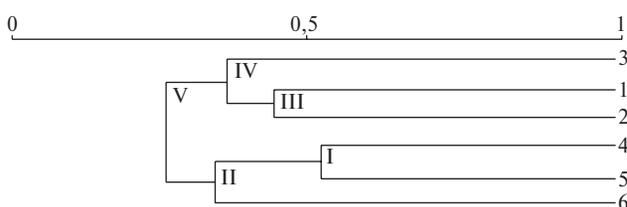


Рис. 1 Взаимодействие показателей ЭД через 2-4 мес. после ИМ у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА.

Примечание: 1 — содержание в крови NO₂⁻, 2 — содержание в крови NO₃⁻, 3 — сумма NO₂⁻ и NO₃⁻, 4 — содержание в крови эндотелина-1, 5 — содержание в крови десквамированных эндотелиоцитов, 6 — содержание в крови VEGF, I-V — номера кластеров.

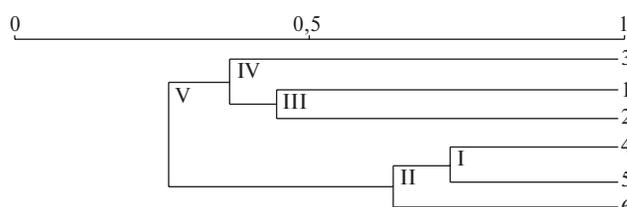


Рис. 2 Взаимодействие показателей ЭД у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА.

Примечание: 1 — содержание в крови NO₂⁻, 2 — содержание в крови NO₃⁻, 3 — сумма NO₂⁻ и NO₃⁻, 4 — содержание в крови эндотелина-1, 5 — содержание в крови десквамированных эндотелиоцитов, 6 — содержание в крови VEGF, I-V — номера кластеров.

(таблица 2). Содержание в крови этих маркеров было статически значимо выше у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА по сравнению с пациентами группы ИМ+АГ. У пациентов с ИМ+АГ+ССА уровень маркеров воспаления также оказался выше не только по сравнению с пациентами ИМ+АГ, но и с пациентами с ИМ+АГ+ПА. Эти результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между их повышенным уровнем и ИМ+АГ+ССА.

Среди параметров эндотелиальной дисфункции у пожилых больных ИМ+АГ+ПА, ИМ+АГ+ССА статически значимо снижено содержание NO₂⁻, чем у пациентов с ИМ+АГ. Однако концентрация NO₃⁻ достоверно ниже только у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с двумя другими группами.

Наряду с этим у пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА уровни эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов и VEGF (p<0,01) статически значимо выше по сравнению с пациентами с ИМ+АГ. Наибольшее содержание среди названных выше параметров присуще эндотелину-1, концентрация которого оказалась выше в 2,6 раза у пациентов с ИМ+АГ+ССА и, наоборот, минимальное — VEGF. Дестабилизация других патологических процессов в эндотелии повысилась также у пациентов 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА. В частно-

сти, все исследуемые параметры ЭД у пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА существенно увеличились по сравнению с предыдущей группой — ИМ+АГ+ПА. У пациентов с ИМ+АГ+ССА в пожилом возрасте содержание в крови метаболитов NO имело наименьшие значения по сравнению с двумя другими клиническими когортами (p<0,01) (таблица 3).

Репрезентативно низкой в периферической крови больных ИМ+АГ+ССА оказалась концентрация суммарных метаболитов NO — NO₂⁻ и NO₃⁻ по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (p<0,01). Напротив, уровни эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов и VEGF у пациентов с ИМ+АГ+ССА достоверно выше (p<0,01), чем в двух других клинических группах.

Таким образом, через 2-4 мес. у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА параметры ЭД значимо отличались от таковых у пациентов с ИМ+АГ. При этом содержание суммарных NO₂⁻ и NO₃⁻ оказалось ниже (p<0,01), а уровень эндотелина-1, VEGF и десквамированных эндотелиоцитов — достоверно выше (p<0,01) у пациентов с ИМ+АГ+ССА, чем у пациентов с ИМ+АГ.

Оценка взаимодействия вазодилатирующих и вазопрессорных маркеров ЭД у больных ИМ+

АГ+ПА пожилого возраста с применением кластерного метода показывает интеграцию эндотелина-1 и десквамированных эндотелиоцитов, образующих 1-й кластер (рисунок 1).

С эндотелином-1, десквамированными эндотелиоцитами взаимодействует VEGF. Следует отметить, что интеграция вазопрессорных субстратов у пожилых больных ИМ+АГ+ПА более высокая, чем NO_2^- и NO_3^- . Они взаимодействуют между собой на более низком уровне интеграции. Между NO_2^- и NO_3^- и эндотелином, десквамированными эндотелиоцитами и VEGF выявлена опосредованная интеграция через 2-й кластер и 4-й кластер.

Анализ взаимодействия между показателями ЭД у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА свидетельствует о более высоком уровне интеграции биомаркеров ЭД у этих больных по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (рисунок 2). Особенно это относится к взаимодействию эндотелина-1 и VEGF. Незначительно повысилась степень интеграции между содержанием NO_2 и NO_3 в крови.

Эти результаты подчеркивают повышение сопряженности параметров ЭД у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами аналогичного возраста с ИМ+АГ+ПА. Ведущими биомаркерами воспаления и ЭД у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ССА следует считать эндотелин-1 и десквамированные эндотелиоциты, образующие 1-й кластер при наивысшей интеграции.

Обсуждение

У пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с двумя другими группами выявлены более высокие ($p < 0,01$) уровни биомаркеров воспаления и ЭД. Согласно результатам ранее выполненного исследования [13] у пациентов более молодого возраста с изолированным ИМ (без АГ и ССА) содержание ICAM-1 в сыворотке на 12-14 сут. после развития ИМ составляло 44,9 пг/мл, что статистически значимо ниже полученных нами результатов и особенно по сравнению с пациентами 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА. Среди пациентов со стабильной стенокардией уровень данного биомаркера воспаления оказался еще ниже [13].

Близкие к нашим данным параметры СРБ выявлены у пациентов 60-74 лет с ИМ в ближайшие 48 ч после выполнения чрескожного коронарного вмешательства в ретроспективном (СРБ=1,76±1,72 мг/л) и проспективном исследованиях (1,78±1,88 мг/л) [17]. Исследование, направленное на изучение связи между увеличением СРБ и частотой ИМ у пациентов с плановым чрескожным коронарным вмешательством в ретроспективном и проспективном этапах, представило доказательства того, что повышенные уровни СРБ и других биомаркеров воспаления были значимыми факторами, влияющими на возникновение ИМ и особенно после корректировки

факторов, связанных с процедурными характеристиками.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST через 24 ч после появления симптомов, содержание СРБ составило 15,0 мг/л, что подтвердило роль низкопорогового воспаления в генезе ИМ [18]. Кроме того, сообщается о более высоком уровне вЧСРБ в сыворотке крови у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (69,9 мг/л) [12] по сравнению с пациентами с ИМ без подъема сегмента ST (23,1 мг/л) [11] во время госпитализации в острую фазу заболевания и подчеркивается, что уровни вЧСРБ могут быть простым и надежным маркером величины воспалительной реакции на некроз миокарда.

Уровень ICAM-1 у пациентов 40-80 лет с ИМ при госпитализации составляет 145 нг/мл [12], что существенно ниже, чем у пациентов с ИМ+АГ+ССА, обследованных в настоящей работе, и указывает на то, что при ССА содержание ICAM-1 статистически значимо выше, чем у пациентов с ИМ+АГ+ПА и с ИМ+АГ.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ССА уровень вЧСРБ был статистически значимо выше (1,66 мг/л), чем у пациентов без названного выше гериатрического синдрома — 1,13 мг/л ($p < 0,001$) [8]. В других исследованиях также показаны более высокие уровни СРБ у пациентов с ССА и сердечно-сосудистой патологией [7, 19]. ССА тесно связан с сопутствующими ССЗ, и они могут иметь общие патофизиологические детерминанты [19], включая нейроэндокринные нарушения и вялотекущее хроническое воспаление [20]. Существуют доказательства двунаправленной связи между ССЗ и ССА. В длительных проспективных исследованиях показана, с одной стороны, связь ССА, СРБ и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии, а с другой стороны — кардиометаболического риска со снижением физической работоспособности у пожилых людей [21, 22]. Высокий уровень вЧСРБ у пациентов с ССА ассоциируется с высоким риском смерти от ССЗ [8]. После коррекции на возраст, хронические болезни почек, когнитивные функции и рацион питания, повышенный уровень вЧСРБ у пациентов с ССА связан с 3-кратным увеличением риска развития сердечно-сосудистой патологии, что, по мнению авторов, указывает на прогностическую ценность вЧСРБ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССА.

Результаты метаанализа [23] также показали, что ССА и ПА представляют собой независимые факторы риска ССЗ у пожилых людей. Поэтому определение вЧСРБ позволяет выявлять пациентов с ПА [24]. Мужчины с более высоким уровнем вЧСРБ и наличием ССА чаще умирали к моменту последующего наблюдения, чем пациенты без ССА [19].

Средний уровень ICAM-1 у пациентов с ПА ($276,7 \pm 91,5$ нг/мл) и с ССА ($325,3 \pm 131,2$ нг/мл) был выше по сравнению с лицами без ССА ($263,3 \pm 88,9$ нг/мл); $p < 0,001$ в обоих случаях [9]. Более высокие уровни ICAM-1 у пациентов с ССА, которые выявлены в этом исследовании, могут свидетельствовать о сопряженности повышенного содержания этого маркера воспаления с развитием ССА.

В развитии ИМ и ССА, как известно, решающую роль играет повреждение эндотелия [10], а ЭД предшествует этим заболеваниям и позволяет прогнозировать сердечно-сосудистые события. Среди медиаторов, продуцируемых эндотелием, наиболее важную роль играет NO [25]. В единичных работах впервые показана взаимосвязь между ЭД, оцениваемой по уровню NO, и ССА [10]. Эти результаты не только подтверждают известную взаимосвязь между ССА и ССЗ, но и то, что эта связь существует уже на очень ранней стадии ЭД. Кроме того, выявлено, что уровень асимметричного диметиларгинина, являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы и используемого в качестве маркера ЭД [26], повышен у пациентов с атеросклерозом и ПА и у пациентов без атеросклероза, но с ССА [10]. У больных АГ 1-2-й ст. без ИМ и ССА при увеличении риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) вы-

явлены более высокие уровни стабильных метаболитов NO, эндотелина-1 [27], и VEGF [28]. Напротив, у пациентов с ИМ+АГ содержание NO_2^- снижено до $5,7 \pm 0,2$ vs $8,6 \pm 0,3$ мкмоль/л у здоровых людей, а NO_3^- до $12,0 \pm 0,2$ vs $14,5 \pm 0,4$ мкмоль/л, соответственно [29]. Однако у пациентов с ИМ+АГ+ССА эти показатели ЭД в предыдущих исследованиях не определялись.

Заключение

У пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ существенно выше в сыворотке крови уровни вчСРБ, ICAM-1, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, VEGF, тогда как содержание NO_2^- и NO_3^- достоверно ниже. Сопряженность биомаркеров ЭД, согласно иерархичному кластерному анализу, также была более выражена у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ССА, чем у пациентов с ИМ+АГ+ПА. Установленные различия в содержании маркеров воспаления и ЭД у пациентов с ИМ+АГ, ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА свидетельствуют об их сопряженности с ССА.

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

Литература/References

- 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.
- 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 and senile patients. *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 пациентов пожилого и старческого возраста. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(2):48-54. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-2-48-54.
- 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.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Feoktistova KV, et al. Acute coronary syndrome in old age: problems and unresolved issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):62-7. (In Russ.) Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., Феоктистова К.В. и др. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: проблемы и нерешенные вопросы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-62-67.
- Soselia NN, Bagmanova NH, Villevalde SV, et al. 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., Виллевалде С.В. и др. 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.
- Tonet E, Pavasini R, Biscaglia S, et al. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why? *Journal of geriatric cardiology*. 2019;16(2):129-37. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.005.
- Velissaris D, Pantzaris N, Koniari I, et al. C-Reactive Protein and Frailty in the Elderly: A Literature Review. *J Clin Med Res*. 2017;9(6):461-5. doi:10.14740/jocmr2959w.
- Yao SM, Zheng PP, Wan YH, et al. Adding high-sensitivity C-reactive protein to frailty assessment to predict mortality and cardiovascular events in elderly inpatients with cardiovascular disease. *Exp Gerontol*. 2021;146:111235. doi:10.1016/j.exger.2021.111235.
- Lee WJ, Chen LK, Liang CK, et al. Soluble ICAM-1, Independent of IL-6, Is Associated with Prevalent Frailty in Community-Dwelling Elderly Taiwanese People. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157877. doi:10.1371/journal.pone.0157877.
- Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, Garcia-Garcia FJ, et al. Association between endothelial dysfunction and frailty: the

- Toledo Study for Healthy Aging. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):495-505. doi:10.1007/s11357-013-9576-1.
11. Roumeliotis S, Veljkovic A, Georgianos PI, et al. Association between Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation with Cardiac Necrosis and Heart Failure in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients and Various Degrees of Kidney Function. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3090120. doi:10.1155/2021/3090120.
 12. Zhang Y, Shao T, Yao L, et al. Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3383-8. doi:10.3892/etm.2018.6589.
 13. Prudnikov AR. Risk assessment of acute coronary syndrome based on the study of cytokine profile and proteolytic activity of blood serum. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2019;1:25-33. (In Russ.) Прудников А.Р. Оценка риска развития острого коронарного синдрома на основе исследования профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2019;1:25-33. doi:10.14427/jipai.2019.1.25.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol. Med. Sci*. 2001;56(3):146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
 17. Zhao L, Li Y, Xu T, et al. Impact of increased inflammation biomarkers on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a cohort study. *J Thorac Dis*. 2020;12(10):5398-410. doi:10.21037/jtd-20-1605.
 18. Ries W, Torzewski J, Heigl F, et al. C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:591714. doi:10.3389/fcvm.2021.591714.
 19. McKechnie DG, Papacosta AO, Lennon LT, et al. Associations between inflammation, cardiovascular biomarkers and incident frailty: the British Regional Heart Study. *Age Ageing*. 2021;50(6):1979-87. doi:10.1093/ageing/afab143.
 20. Stewart R. Cardiovascular Disease and Frailty: What Are the Mechanistic Links? *Clin Chem*. 2019;65(1):80-6. doi:10.1373/clinchem.2018.287318.
 21. Liu ZY, Wang ZD, Li LZ, et al. Association of CRP gene polymorphisms with CRP levels, frailty and co-morbidity in an elderly Chinese population: results from RuLAS. *Age Ageing*. 2016;45(3):360-5. doi:10.1093/ageing/afw041.
 22. Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, et al. Association of Frailty and Cardiometabolic Risk Among Community-Dwelling Middle-Aged and Older People: Results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Rejuvenation Res*. 2015;18(6):564-72. doi:10.1089/rej.2015.1699.
 23. 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.
 24. Liang YD, Liu Q, Du MH, et al. Urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanosine as a potential biomarker of frailty for elderly patients with cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:248-54. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.011.
 25. Assar ME, Angulo J, Vallejo S, et al. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol*. 2012;3:132. doi:10.3389/fphys.2012.00132.
 26. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2003;108(8):933-8. doi:10.1161/01.CIR.0000085067.55901.89.
 27. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognostic significance of markers of endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):7-13. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертензивной болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-7-13.
 28. Chukaeva II, Spiryakina YaG, Orlova NV, et al. Evaluation of markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension against the background of achieving the target blood pressure level. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(6):337-40. (In Russ.) Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Орлова Н.В. и др. Оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне достижения целевого уровня артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(6):337-40.
 29. Fushtei IM, Goldovsky BM, Mocheny VO, et al. Modern ideas about the mechanisms of vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Emergency medicine*. 2015;69(6):26-9. (In Russ.) Фуштей И.М., Голдовский Б.М., Мочёный В.О. и др. Современные представления о механизмах поражения сосудов при гипертонической болезни и атеросклерозе. *Медицина неотложных состояний*. 2015;69(6):26-29.

Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления

Каретникова В. Н.^{1,2}, Мотова А. В.², Осокина А. В.¹, Голубовская Д. П.², Олейник И. Р.¹, Шмидт Е. А.¹, Жидкова И. И.¹, Печерина Т. Б.¹, Поликутина О. М.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово; ²ФГБОУ ВО "Кемеровский государственный медицинский университет". Кемерово, Россия

Цель. Оценка возможности использования факторов, ассоциированных с развитием инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа, для ранней диагностики заболевания.

Материал и методы. В проспективное исследование вошли 204 пациента с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС). На момент госпитализации каждому пациенту проводились стандартные обследования для пациентов с ОКС. Годовой этап был реализован в виде телефонного опроса пациентов, в ходе которого устанавливались особенности течения отдаленного постинфарктного периода. Конечные точки: летальный исход, эпизоды повторных коронарных событий и госпитализации.

Результат. Пациенты с ИМ 2 типа составили 10,8% (n=22) от всей анализируемой выборки. Разработана модель для догоспитальной диагностики вероятного ИМ 2 типа. В модель вошли клинико-анамнестические данные, позволяющие без инвазивных и лабораторных исследований предположить течение ИМ 2 типа. В модель были включены признаки (индекс массы тела ≥ 35 , кг/м², фибрилляция предсердий+Killip I, гемоглобин <110 г/л в течение 1 года до ИМ, хроническая обструктивная болезнь легких), наиболее часто встречающиеся у пациентов с ИМ 2 типа согласно собственным данным и результатам ранее проведенных исследований.

Заключение. Разработана модель догоспитальной клинической оценки риска развития ИМ, которая является инструментом поста-

новки предварительного диагноза, и позволяет на этапе приемного отделения сформировать разные потоки пациентов для окончательной верификации диагноза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда 2 типа, ишемический дисбаланс, ранняя диагностика инфаркта миокарда, факторы риска развития инфаркта миокарда 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/11-2022

Рецензия получена 22/11-2022

Принята к публикации 21/12-2022



Для цитирования: Каретникова В. Н., Мотова А. В., Осокина А. В., Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Шмидт Е. А., Жидкова И. И., Печерина Т. Б., Поликутина О. М., Барбараш О. Л. Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3474. doi:10.15829/1728-8800-2023-3474. EDN ITRYSO

Type 2 myocardial infarction: the potential for early detection

Karetnikova V. N.^{1,2}, Motova A. V.², Osokina A. V.¹, Golubovskaya D. P.², Oleinik I. R.¹, Shmidt E. A.¹, Zhidkova I. I.¹, Pecherina T. B.¹, Polikutina O. M.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²Kemerovo State Medical University. Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate the potential of using factors associated with type 2 myocardial infarction (MI) for its early diagnosis.

Material and methods. This prospective study included 204 patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS). At the time of admission, each patient underwent standard examinations for ACS patients. The 1-year stage consisted of telephone survey of patients on the course of long-term postinfarction period. There were following endpoints: death, recurrent coronary events and hospitalization.

Result. Patients with type 2 MI accounted for 10,8% (n=22) of the entire analyzed sample. A model for prehospital diagnosis of probable type 2 MI has been developed. The model included clinical and history data that allow to suggest the type 2 MI course without invasive and laboratory studies. The model included signs (body

mass index ≥ 35 , kg/m², atrial fibrillation+Killip I, hemoglobin <110 g/l within 1 year before MI, chronic obstructive pulmonary disease), the most common in type 2 MI patients according to own data and previous studies.

Conclusion. A model of prehospital clinical assessment of MI risk has been developed for making a preliminary diagnosis and forming different patient streams at the admission stage for the final verification of the diagnosis.

Keywords: type 2 myocardial infarction, ischemic imbalance, early diagnosis of myocardial infarction, risk factors for type 2 myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: av.osokina80@yandex.ru

[Каретникова В. Н. — зав. лабораторией патологии кровообращения, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Мотова А. В. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3721-6599, Осокина А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-7784-5824, Голубовская Д. П. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3922-009X, Олейник И. Р. — аспирант, ORCID: 0000-0001-5470-3076, Шмидт Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Жидкова И. И. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-4819-5965, Печерина Т. Б. — д.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-4771-484X, Поликутина О. М. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7458-6962, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Motova A. V. ORCID: 0000-0002-3721-6599, Osokina A. V.* ORCID: 0000-0002-7784-5824, Golubovskaya D. P. ORCID: 0000-0002-3922-009X, Oleinik I. R. ORCID: 0000-0001-5470-3076, Shmidt E. A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Zhidkova I. I. ORCID: 0000-0002-4819-5965, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0002-4771-484X, Polikutina O. M. ORCID: 0000-0001-7458-6962, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: av.osokina80@yandex.ru

Received: 15/11-2022

Revision Received: 22/11-2022

Accepted: 21/12-2022

For citation: Karetnikova V. N., Motova A. V., Osokina A. V., Golubovskaya D. P., Oleinik I. R., Shmidt E. A., Zhidkova I. I., Pecherina T. B., Polikutina O. M., Barbarash O. L. Type 2 myocardial infarction: the potential for early detection. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3474. doi:10.15829/1728-8800-2023-3474. EDN ITRYSO

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, Hb — гемоглобин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Основой развития инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа является значимый ишемический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки при отсутствии тромбоза коронарных артерий.
- Основными непосредственными причинами ишемического дисбаланса являются нарушения ритма сердца с выраженной тахи- или брадисистолией, анемия, дыхательная недостаточность и другие.

Что добавляют результаты исследования?

- Создана модель ранней диагностики ИМ 2 типа, основанная на клинико-anamnestических факторах риска его развития.
- Разработанная модель является инструментом ранней диагностики ИМ 2 типа на догоспитальном этапе и позволяет сформировать разные потоки пациентов для окончательной верификации диагноза.

Key messages

What is already known about the subject?

- The basis for type 2 myocardial infarction (MI) is a significant ischemic imbalance between myocardial oxygen demand and delivery in the absence of coronary artery thrombosis.
- The main immediate causes of ischemic imbalance are arrhythmias with severe tachy- or bradysystole, anemia, respiratory failure, and others.

What might this study add?

- A model for the early diagnosis of type 2 MI based on clinical and anamnestic risk factors has been created.
- The developed model is a tool for early prehospital diagnosis of type 2 MI and makes it possible to create different patient streams for the final diagnosis verification.

Введение

На протяжении нескольких десятилетий инфаркт миокарда (ИМ) входит в список наиболее частых причин смерти во всем мире. По-прежнему пристальное внимание уделяется изучению закономерностей течения, особенностям диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов при ИМ. Формулировка 4-го универсального определения ИМ в 2018г побудила всплеск внимания к проблеме ИМ 2 типа, обусловленный отсутствием общепризнанных диагностических критериев [1]. Основой развития ИМ 2 типа является критический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки при отсутствии тромбоза коронарных артерий. Нарушение баланса может возникать за счет таких причин как тахикардия, брадикардия, ранний послеопе-

рационный период, аортальный стеноз, тяжелая анемия и прочих. Однако наличие этих факторов не исключает ИМ 1 типа. С учетом полиэтиологичности заболевания тактика ведения пациента с ИМ 2 типа должна быть индивидуальна с момента постановки диагноза, включая персонализированный подход к медикаментозной терапии и ведению на амбулаторном этапе. Своевременная постановка корректного диагноза требует четких диагностических критериев, позволяющих в кратчайшие сроки определиться с тактикой ведения пациента на догоспитальном, госпитальном и амбулаторном этапах.

Цель настоящего исследования — оценка возможности использования факторов, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа, для ранней диагностики заболевания.

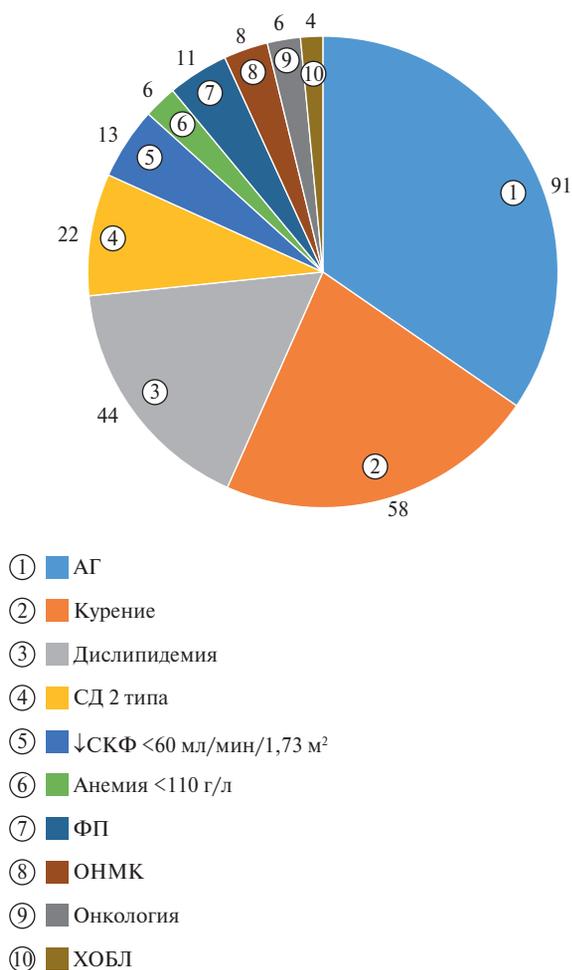


Рис. 1 Факторы сердечно-сосудистого риска и коморбидный фон анализируемой выборки, n=204 (100%).

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,

Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. В проспективное исследование были включены 204 пациента, поступивших в стационар по экстренным показаниям в период с февраля по апрель 2020г, с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС). Критериями включения считались: 1) появление симптомов не более чем за 12 ч до госпитализации с последующим подтвержденным диагнозом ИМ в госпитальном периоде согласно 4-му универсальному определению ИМ; 2) возраст пациентов >18 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения стали: 1) отказ пациента от участия в исследовании; 2) наличие противопоказаний к проведению коронароангиографии (КАГ).

На момент госпитализации всем пациентам были проведены стандартные обследования, включающие сбор клинично-анамнестических данных, антропометрические измерения, лабораторные и инструментальные обследования, являющиеся стандартными для пациентов с ОКС. Годовой этап наблюдения включал телефонный опрос

пациентов, в результате которого устанавливали особенности течения отдаленного постинфарктного периода. Конечными точками считали летальный исход, эпизоды повторных коронарных событий и госпитализаций, спровоцированных кардиальными и некардиальными причинами. Кроме того, оценивали приверженность врачебным рекомендациям и принимаемую пациентом терапию.

Медиана возраста анализируемой выборки составила 63 [56; 70] года, большинство участников исследования — мужчины (n=135 (66,2%)) в возрасте 61 [52; 67] года. Наименьшую часть, соответственно, составили женщины (n=69 (33,8%)) в возрасте 68 [63; 79] лет. Характеристика пациентов по имеющимся факторам риска и сопутствующей патологии представлена на рисунке 1. Наиболее частыми факторами сердечно-сосудистого риска явились артериальная гипертония (n=185 (90,7%)), курение (n=120 (58,8%)) и дислипидемия (n=90 (44,1%)). Реже встречались сведения о наличии сахарного диабета 2 типа — у 44 (21,6%) пациентов, в т. ч. получающих терапию инсулином — 11 (25%).

Согласно данным анамнеза 47 (23%) больных ранее перенесли ИМ, в 20 (42,5%) случаях было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), 4 (8,5%) пациента подверглись коронарному шунтированию (таблица 1).

При поступлении в стационар у 149 (73%) пациентов был установлен ОКС с подъемом сегмента ST, в 55 (27%) случаях — без подъема сегмента ST, из которых у 22 (40%) пациентов отмечена депрессия сегмента ST. В 3 (5,5%) случаях регистрировалась полная блокада левой ножки пачи Гиса, у 16 (29%) пациентов — коронарный зубец T, у 7 (12,7%) — ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) отсутствовали (рисунок 2). У 142 (69,6%) пациентов в госпитальном периоде регистрировался патологический зубец Q. Диагноз ИМ установлен всем пациентам с учетом клинической картины и/или наличия ишемических изменений на ЭКГ и обязательного повышения концентрации тропонина T.

При оценке риска смерти или развития повторных ИМ по шкале GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events) были получены следующие данные: почти половина пациентов — 98 (48%) соответствовала низкому риску (≤ 108 баллов), 81 (39,7%) — среднему риску (109-140 баллов) и 25 (12,3%) больных — высокому риску (>140 баллов). По шкале SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) 148 (72,5%) пациентов имели низкий риск (0-22 балла), 32 (15,7%) — промежуточный риск (23-32 балла) и 20 (9,8%) были отнесены в группу высокого риска. Четырем пациентам (1,9%) расчет не проведен по причине перенесенного в анамнезе коронарного шунтирования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA версии 10 (США). Для анализа данных применялись стандартные непараметрические методы описательной статистики при распределении выборки отличной от нормального. Проверка гипотезы о нормальности распределения выборки осуществлялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Использовались следующие методы статистического анализа: 1) для сравнения двух независимых выборок по

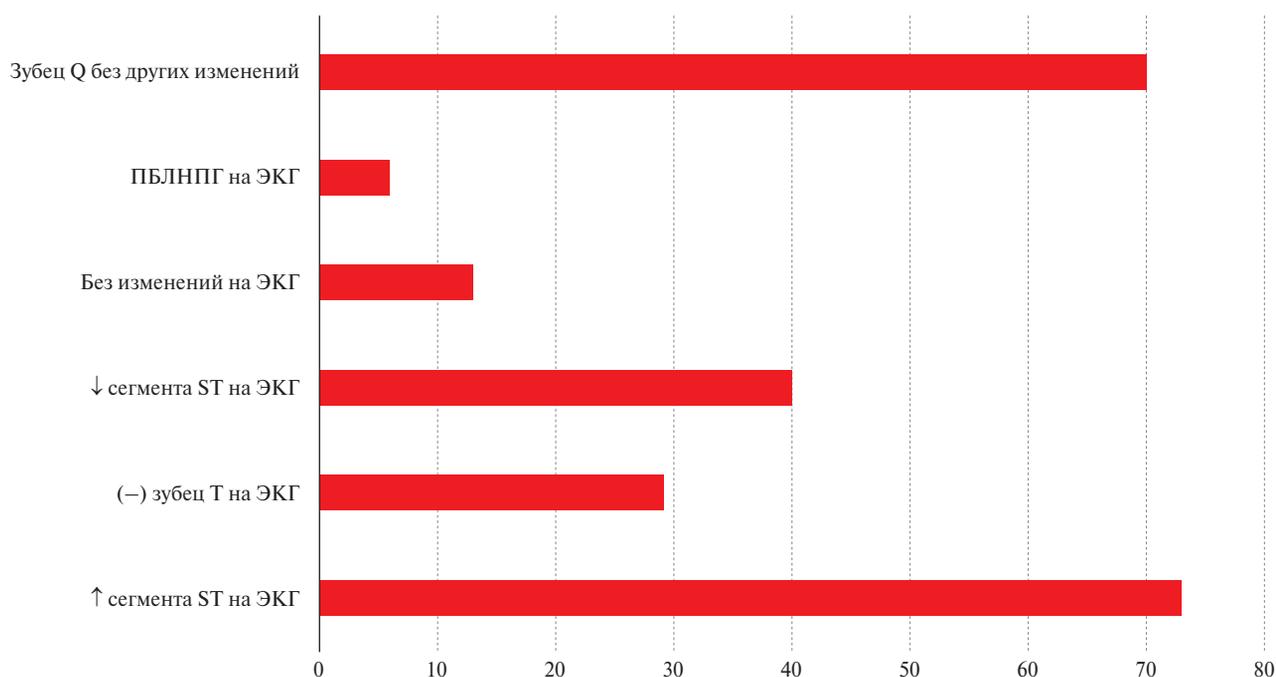


Рис. 2 Изменения на ЭКГ при поступлении в стационар, n=204 (100%).
Примечание: ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки почки Гиса, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 1

Клинико-anamнестические характеристики анализируемой выборки, n=204 (100%)

Показатель	n	%
ПИКС:		
1 ИМ в анамнезе	42	20,6
≥2 ИМ в анамнезе	5	2,4
ЧКВ в анамнезе	26	12,7
КШ в анамнезе	4	1,9
Killip I	184	90,2
Killip II	13	6,4
Killip III	7	3,4
Killip IV	0	0
Элевация сегмента ST на ЭКГ	149	73
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	22	10,8
ПБЛНПГ на ЭКГ	3	1,5
Коронарный зубец T на ЭКГ	16	7,8
Зубец Q без других ишемических изменений	7	3,4
Отсутствие ишемических изменений	7	3,4
Стеноз КА на КАГ ≤49%	14	6,9
Стеноз КА на КАГ ≥50%	190	93,1

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки почки Гиса, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни; 2) для анализа различий частот в двух независимых выборках был использован критерий Фишера с двухсторонней доверительной вероятностью; 3) для описания центральных тенденций применялся расчет медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]; 4) построение ROC-кривых проводилось для оценки чувствительности и специфичности предложенной диагно-

стической модели, оценивалось значение площади под ROC-кривой для оценки силы предложенной модели. Диагностически значимыми считали значения площади под ROC-кривой >0,70 (C-статистика). Во всех проводимых методах статистического анализа уровень значимости "p" принимался <0,05.

Работа выполнена за счет средств фундаментальной темы НИИ № 0419-2022-0002.

Результаты

Согласно результатам КАГ у 16 (7,8%) обследуемых больных отсутствовало поражение коронарных артерий (КА) или верифицированы стенозы <50% без указаний на наличие тромбоза. Хроническая окклюзия инфаркт-несвязанной КА обнаружена у 6 (2,9%) пациентов, у одного из которых выявлено 3-сосудистое поражение без отрицательной динамики от 2011г. Все эти пациенты были отнесены в группу ИМ 2 типа, включившую 22 (10,8%) человека.

Пациенты с ИМ 2 типа оказались сопоставимы по возрасту с группой больных ИМ 1 типа (64 [57; 70] и 63 [54; 68], $p=0,585$). Отличия заключались в преобладании лиц женского пола, меньшем количестве курящих пациентов, более частом указании на наличие фибрилляции предсердий

(ФП) в анамнезе, а также более редком выявлении патологического зубца Q на ЭКГ у больных ИМ 2 типа по сравнению с группой 1 типа (таблица 2). При анализе анамнестических данных отмечено, что пациенты с ИМ 1 типа имели более высокую распространенность дислипидемии — 47,3 vs 18,2% ($p<0,015$) и постинфарктного кардиосклероза — 24,2 vs 13,6% ($p<0,001$), ЧКВ — 13,2 vs 9,1% ($p<0,001$) по сравнению с пациентами с ИМ 2 типа.

При сравнении клинических проявлений ИМ в группах сравнения существенных различий не выявлено (в обеих группах преобладал болевой синдром в грудной клетке — 99 и 90,9%, а также с сопоставимой частотой встречался атипичный вариант начала ИМ (астматический) — в 1,6 и 1,9% при ИМ 1 и 2 типов, соответственно) (таблица 2). При поступлении в стационар среди больных ИМ

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных, особенностей клинических характеристик на момент госпитализации и медикаментозной терапии больных ИМ 1 и 2 типов в стационаре, $n=204$ (100%)

Показатель, n (%)	ИМ 1 типа, n=182 (89,2%)	ИМ 2 типа, n=22 (10,8%)	p
Пол:			
Мужской	125 (69)	10 (45,4)	0,029
Женский	57 (31)	12 (54,5)	0,029
Гипертоническая болезнь	167 (92)	19 (86,4)	0,390
ИМТ ≥ 35 , кг/м ²	19 (10,4)	12 (54,5)	<0,001
Курение	112 (61,5)	8 (36,4)	0,037
СД 2 типа	39 (21,4)	5 (22,7)	0,888
Нарушение толерантности к углеводам	8 (4,4)	1 (4,5)	1,000
Онкология	12 (6,6)	1 (4,5)	1,000
ХОБЛ	4 (2,2)	4 (18,2)	0,005
Тахисистолическая форма ФП	14 (7,7)	8 (36,4)	<0,001
Нб <110 г/л в течение 1 года до индексного события	7 (3,8)	5 (22,7)	0,004
Стенокардия	71 (39)	9 (40,9)	0,863
ПИКС:			
1 ИМ в анамнезе	39 (21,4)	3 (13,6)	0,577
≥ 2 ИМ в анамнезе	5 (2,7)	0 (0)	—
ЧКВ в анамнезе	24 (13,2)	2 (9,1)	0,746
АКШ	4 (2,2)	0 (0)	—
ОНМК	14 (7,7)	2 (9,1)	0,685
ХСН	25 (13,7)	2 (9,1)	0,745
Церебральный атеросклероз:			
<50%	73 (40)	3 (13,6)	0,018
>50%	30 (16,5)	1 (4,5)	0,209
Жалобы при поступлении:			
Боль	177 (97)	20 (91)	0,122
Одышка	3 (1,6)	2 (9,1)	0,091
Предварительный диагноз:			
ИМ	176 (97)	17 (77,3)	<0,001
Стенокардия	4 (2,2)	4 (18,2)	0,005
Декомпенсация ХСН	2 (1,1)	1 (4,5)	0,291
Тромболитическая терапия	25 (14)	3 (13,6)	1,000
ЧКВ	156 (86)	1 (4,5)	<0,001
Неуспешное ЧКВ	3 (1,6)	2 (9,1)	0,091
\uparrow сегмента ST на ЭКГ	136 (75)	13 (59,1)	0,118

Таблица 2. Продолжение

Показатель, n (%)	ИМ 1 типа, n=182 (89,2%)	ИМ 2 типа, n=22 (10,8%)	p
ПБЛНПГ	3 (1,6)	0 (0)	—
Зубец Q на ЭКГ	134 (74)	8 (36,4)	<0,001
Брадикардия	13 (7)	1 (4,5)	1,000
Локальная гипокинезия миокарда (по ЭхоКГ)	111 (61)	9 (40,9)	0,070
Диффузная гипокинезия миокарда (по ЭхоКГ)	7 (3,8)	1 (4,5)	1,000
Локальная акинезия миокарда (по ЭхоКГ)	44 (24,2)	5 (22,7)	0,880
Аневризма ЛЖ	2 (1,1)	1 (4,5)	0,291
Стеноз аортального клапана	1 (0,5)	0 (0)	—
Синусовая тахикардия	53 (29,1)	7 (31,8)	0,034
Killip:			
I	90 (49,4)	21 (95,4)	0,030
II	69 (38)	1 (4,5)	<0,001
III	23 (12,6)	0 (0)	—
IV	0 (0)	0 (0)	—
НРС, осложнения ИМ:			
ФП/ТП	13 (7,1)	3 (13,6)	0,389
ЖТ	1 (0,5)	0 (0)	—
ЖЭС	2 (1,1)	0 (0)	—
Поражение КА:			
Стеноз <50%	0 (0)	14 (63,6)	—
Стеноз >50%	0 (0)	2 (9,1)	—
Стеноз >70%	73 (40)	0 (0)	—
Окклюзия инфаркт независимой артерии	107 (59)	6 (27,3)	0,005
Количество пораженных КА:			
1	30 (16,5)	4 (18,2)	0,767
2	36 (20)	8 (36,4)	0,074
≥3	114 (63)	3 (13,6)	<0,001
Тромбоз КА	137 (75,3)	1 (4,5)	<0,001
"Чистые" КА	0 (0)	14 (63,6)	—
Тахисистолическая форма ФП	14 (7,7)	8 (36,4)	<0,001
Hb <110 г/л в течение 1 года до индексного события	7 (3,8)	5 (22,7)	0,004
ФП+Killip I (при госпитализации)	7 (3,8)	6 (27,3)	<0,001
β-блокаторы	170 (93,4)	17 (72,7)	<0,001
Клопидогрел	67 (36,8)	21 (95,4)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота	162 (89)	19 (86,4)	0,720
Тикагрелор	111 (60,9)	1 (4,5)	<0,001
ПОАК	23 (12,6)	7 (31,8)	0,016
Прасугрел	1 (0,5)	0 (0)	—
иАПФ	177 (97,2)	21 (95,4)	0,500
Аторвастатин	164 (90,1)	21 (95,4)	0,700
Розувастатин	17 (9,3)	0 (0)	—
Блокаторы Ca ²⁺ каналов	86 (47,2)	13 (59,1)	0,294
Нитраты	2 (1,1)	1 (4,5)	0,291
Диуретики	91 (50)	12 (54,5)	0,687
АМКР	113 (62,1)	13 (59,1)	0,784
Антиаритмики	19 (10,4)	1 (4,5)	0,703
Сахароснижающая терапия:			
Диета	5 (2,7)	0 (0)	—
Таблетки	22 (12,1)	3 (13,6)	0,738
Инсулин	9 (4,9)	2 (9,1)	0,336

Примечания: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушение ритма сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки почки Гиса, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, Hb — гемоглобин.

Таблица 3

Конечные точки на годовом этапе наблюдения

Показатель, n (%)	ИМ 1 типа, n=182 (89,2%)	ИМ 2 типа, n=22 (10,8%)	p
Повторный ИМ	5 (2,7)	1 (4,5)	0,500
Нестабильная стенокардия	18 (9,9)	3 (13,6)	0,400
Декомпенсация ХСН	12 (6,6)	0 (0)	—
ОНМК	14 (7,7)	1 (4,5)	0,501
Летальный исход	4 (2,2)	1 (4,5)	0,438

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Однофакторный анализ для показателей, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа

Показатель	ОШ	95% ДИ
ИМТ ≥ 35 , кг/м ²	10,29	3,90-27,16
ХОБЛ	9,88	2,25-43,31
ФП+Killip I	9,37	2,79-31,49
Нб <110, г/л (в течение 1 года до индексного события)	7,35	2,08-25,88
Женский пол	2,7	1,09-6,65

Примечания: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, Нб — гемоглобин.

2 типа 77% пациентов имели предварительный диагноз ИМ, что значимо отличалось от пациентов с ИМ 1 типа ($p < 0,001$). Подавляющее большинство ЧКВ было выполнено больным ИМ 1 типа со значимостью межгруппового различия ($p < 0,001$). Наибольшая часть пациентов с ИМ 2 типа имели минимальные проявления острой сердечной недостаточности (ОСН), соответствующие Killip I — их количество превосходило количество аналогичных пациентов с ИМ 1 типа ($p = 0,030$).

Анализ клинико-anamnestических и лабораторных показателей пациентов с ИМ 2 типа выявил следующие факторы, потенциально вызывающие ишемический дисбаланс: синусовую тахикардию — у 7 (31,8%), выраженную синусовую брадикардию — у 1 (4,6%), тахисистолический вариант пароксизмальной формы ФП — у 8 (36,4%), анемию у 2 (9,1%) пациентов в раннем послеоперационном периоде (после холецистэктомии, тромбэктомии из вен нижних конечностей), острое респираторное вирусное заболевание — у 2 (9,1%) человек. В 2 (9,1%) случаях потенциальных факторов для развития ишемического дисбаланса установить не удалось.

Все пациенты получали лечение и рекомендации согласно унифицированным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМ (таблица 2). Очевидно, что пациенты с ИМ 2 типа значимо реже получали β -блокаторы по причине наличия противопоказаний к препаратам данной группы ($p < 0,001$). Разнонаправленная тенденция выявлена в назначении антиагрегантов. Клопидогрел и прямые оральные антикоагулянты чаще получали больные ИМ 2 типа ($< 0,001$ и $0,016$), а тикагрелор — пациенты с ИМ 1 типа ($< 0,001$).

При проведении телефонного опроса на годовом этапе наблюдения установлено, что живы 199 (97,5%) человек, конечные точки зарегистрированы в 59 (29%) случаях (таблица 3). Эпизоды нестабильной стенокардии и повторных ИМ чаще отмечались среди пациентов с ИМ 2 типа. В то же время декомпенсация хронической сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения с наибольшей частотой регистрировались у пациентов с перенесенным ИМ 1 типа, однако статистической значимости полученные различия не достигли.

При проведении межгруппового сравнения анамnestических и антропометрических данных были получены значимые различия относительно полового состава групп, между численностью пациентов с ожирением II и III ст. (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²) и нормальным весом, по частоте встречаемости сопутствующей патологии — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), и указанием на снижение уровня гемоглобина (Нб) <110 г/л в течение 1 года до развития индексного события. Кроме того, анализируемые группы различались по частоте нарушения ритма сердца в анамнезе (ФП) и проявлениям левожелудочковой недостаточности на момент госпитализации.

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа, проведен однофакторный анализ с включением следующих факторов: женский пол, указание в анамнезе на снижение Нб <110 г/л в течение 1 года до индексного события, ИМТ ≥ 35 кг/м², ХОБЛ, комбинация ФП+Killip I (таблица 4).

Для выявления наиболее важных факторов, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа, проведен

Таблица 5

Многофакторный анализ для показателей, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа

Показатель	ОШ	95% ДИ	Коэффициент	Ст. ошибка	p
ИМТ ≥ 35 , кг/м ²	13,93	4,35-44,55	2,6342	0,5932	<0,001
ФП+Killip I	11,75	2,60-53,09	2,4647	0,7690	0,001
Hb <110, г/л (в течение 1 года до индексного события)	7,78	1,58-38,37	2,0526	0,8136	0,016
ХОБЛ	7,69	1,02-57,7	2,0404	1,0284	0,047
Константа	—	—	-3,5914	0,058	<0,001

Примечания: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, Hb — гемоглобин.

многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Факторы, влияющие на развитие ИМ 2 типа, представлены в таблице 5.

В логистическую регрессию с пошаговым включением вошли 4 фактора: ИМТ (отношение шансов (ОШ)=13,91; 95% доверительный интервал (ДИ): 4,15-46,63), ФП+Killip I (ОШ=11,74; 95% ДИ: 2,46-55,87), Hb <110 г/л (в течение 1 года до индексного события) (ОШ=7,77; 95% ДИ: 1,44-41,72), ХОБЛ (ОШ=7,69; 95% ДИ: 1,00-58,64). Наличие женского пола не продемонстрировало статистической значимости в своем влиянии на развитие ИМ 2 типа при проведении многофакторного анализа.

На основании полученных данных, можно записать формулу для прогнозирования развития ИМ 2 типа (бинарная логистическая регрессия):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где $y = -3,5914 + a \times 2,6342 + b \times 2,4647 + c \times 2,052 + d \times 2,0404$,

a — ИМТ ($0 < 35$ кг/м², $1 \geq 35$, кг/м²),

b — наличие или отсутствие сочетания ФП+Killip I (0 — нет сочетания ФП+Killip I, 1 — есть сочетание ФП+Killip I),

c — наличие или отсутствие признака Hb <110 г/л в течение 1 года до индексного события (0 — нет Hb <110 г/л в течение 1 года до индексного события, 1 — Hb <110 г/л в течение 1 года до индексного события),

d — наличие или отсутствие признака в анамнезе (0 — нет ХОБЛ, 1 — есть ХОБЛ),

e — константа, равная -3,5914,

p — вероятность того, что разовьется ИМ 2 типа (принимает значение от 0 до 1).

С помощью ROC-анализа определен "порог отсека" — значение $p > 0,1749$, выше которого повышается вероятность развития ИМ 2 типа в зависимости от четырех факторов (ИМТ ≥ 35 , кг/м², ФП+Killip I, Hb <110 г/л, ХОБЛ). На рисунке 3 представлена шкала развития ИМ 2 типа (порог отсека равен $>0,1749$, чувствительность — 77,3%, специфичность — 82,4%), площадь под ROC-кривой для данного уравнения = 0,829. Качество полученной модели хорошее.

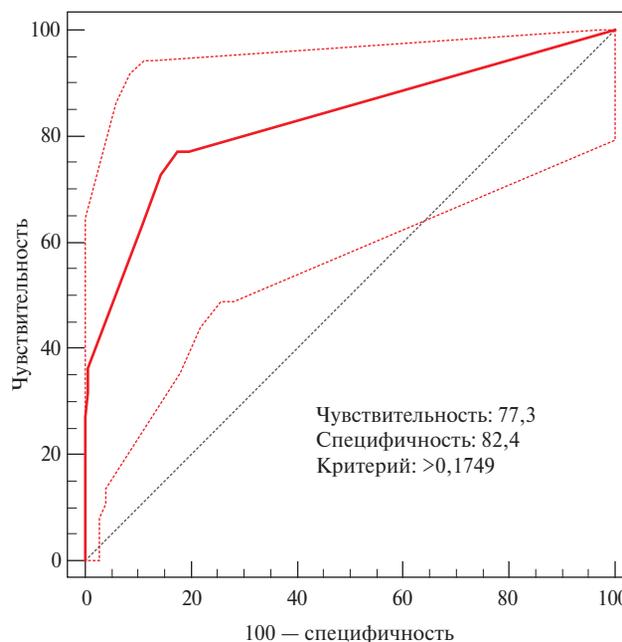


Рис. 3 Модель риска развития ИМ 2 типа.

Обсуждение

По данным различных источников ИМ 2 типа встречается с частотой от 1,6 до 29,7% от общего числа ИМ [2-4]. В анализируемой нами выборке больные ИМ 2 типа составили 10,8%, что полностью соответствует представленным выше данным. Такую выраженную вариативность частоты выявления ИМ 2 типа можно расценивать как следствие отсутствия общепринятого подхода к диагностике, во многом зависящей от особенностей анализируемых пациентов (возраста, пола, коморбидного фона). Именно это и послужило причиной разработки диагностического алгоритма, представленного в данной работе.

В настоящем исследовании одним из основных показателей, определяющих диагноз ИМ 2 типа, явились данные КАГ, среди которых отмечены отсутствие поражений КА и наличие хронической окклюзии инфаркт-несвязанной КА. Известно, что ИМ 2 типа может характеризоваться различными фенотипами — ИМ без обструкции КА и ИМ с наличием окклюзионных поражений инфаркт-несвя-

занных КА. В данном случае ключевым моментом является отсутствие атеротромбоза [5, 6]. Вместе с тем, отсутствие возможности достоверной оценки стабильности атеросклеротической бляшки, а также этиологии коронарного тромба является весомым ограничением в дифференциальной диагностике 1 и 2 типов ИМ. Для решения данного вопроса необходимо располагать результатами внутрисосудистого ультразвукового исследования КА, однако на сегодняшний день данная методика не является рутинной диагностической процедурой [7].

При детальном анализе пациентов с ИМ 2 типа, следует отметить наличие синусовой тахикардии у 7 (31,8%) человек, тахисистолической формы ФП у 8 (36,4%), которые потенциально выступают причиной усугубления ишемического дисбаланса — основы развития ИМ 2 типа [8, 9]. Вместе с тем и среди пациентов с ИМ 1 типа с сопоставимой частотой регистрировались эти нарушения ритма в 29 и 7,7%, соответственно. По данным исследований Saaby L, et al, анемия, тахикардии и дыхательная недостаточность встречаются в 71% случаев ИМ 2 типа [10, 11]. В проведенном исследовании установлена более высокая частота случаев ХОБЛ, а также ожирения среди пациентов с ИМ 2 типа. Кроме того, обращает на себя внимание установленная особенность более частого сочетания ФП с отсутствием проявлений ОЧН (Killip I) при ИМ 2 типа — в 27,3% случаев по сравнению с 3,8% среди лиц с ИМ 1 типа. Эта особенность отражает связь ФП с реализацией патогенеза ИМ 2 типа, являясь закономерным триггером ишемического дисбаланса. При этом стоит отметить характерную особенность развития ФП при ИМ 1 типа — как весьма типичного проявления осложняющей течение инфаркта ОЧН (Killip II-IV). В данном исследовании установлена роль именно ФП в отсутствии проявлений миокардиальной дисфункции для развития ИМ 2 типа. У 36,4% пациентов с диагнозом ИМ 2 типа не удалось установить потенциальные факторы для развития ишемического дисбаланса. Следует подчеркнуть, что пациенты с ИМ 2 типа представлены фенотипически разнородной группой с наличием различных факторов ишемического дисбаланса. Определенные закономерности развития ИМ 2 типа, вероятно, стоит ожидать в некоторых клинических ситуациях, например, у пациентов после оперативного вмешательства, с острой кровопотерей, тахисистолией и других, что лишь указывает на необходимость индивидуального подхода к его выявлению.

Разработанная модель позволила выделить факторы, наиболее характерные для больных ИМ 2 типа, несмотря на разнородность данной категории пациентов и их принципиальные отличия от больных ИМ 1 типа. Вместе с тем, закономерности в развитии 2 типа ИМ можно ожидать у определенных групп пациентов, например, подвергающихся

оперативному вмешательству, на фоне острой кровопотери, с выраженной тахисистолией.

Разработанная в ходе представленного исследования модель направлена на диагностику вероятного ИМ 2 типа на самом раннем догоспитальном этапе оказания помощи, который имеет принципиальное значение для маршрутизации и составления эффективного лечебно-диагностического плана ведения пациентов. В представленную модель вошли клинико-anamnestические данные, позволяющие без инвазивных, продолжительных инструментальных и лабораторных исследований с высокой долей вероятности предположить течение у пациента ИМ именно 2 типа. В модель были включены признаки, наиболее часто встречающиеся у пациентов с ИМ 2 типа согласно собственным данным и результатам ранее проведенных исследований [10-13].

Следует отметить, что в большинстве случаев для больных ИМ 2 типа общепринятая "стандартная" тактика ведения пациентов с ИМ 1 типа, неприменима. Разработанная нами диагностическая модель сочетает в себе факторы, значимо различающиеся между собой при сравнении пациентов с ИМ 1 и 2 типов с преобладанием анализируемых факторов при 2 типе: наличие ожирения ($ИМТ \geq 35$, кг/м²), сочетание указаний на нарушение ритма сердца в анамнезе и/или на момент поступления и проявления острой левожелудочковой недостаточности в пределах Killip I (ФП+Killip I), факт снижения $Hb < 110$ г/л в течение 1 года до индексного события и наличие ХОБЛ. Наличие каждого из факторов не отрицает возможности развития ИМ 1 типа, однако результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что именно совокупность анализируемых показателей повышает диагностическую эффективность модели. Практическое применение данного алгоритма обеспечит обоснованность подозрения на наличие ИМ 2 типа, что должно иметь положительные последствия для дальнейшего лечения и наблюдения за этими пациентами, включая все этапы оказания медицинской помощи.

Предложенная модель догоспитальной клинической smart-диагностики ИМ является инструментом постановки предварительного диагноза, что позволит на этапе приемного отделения сформировать разные потоки пациентов для окончательной верификации диагноза. Так, при подозрении у больного ИМ 2 типа, с целью уточнения диагноза, наиболее целесообразно проведение мультиспиральной компьютерной томографии коронарных сосудов, являющейся менее финансово затратной для медицинской организации и неинвазивной для пациента по сравнению с КАГ.

Ограничением исследования является отсутствие методов диагностики, позволяющих непосредственно оценивать состояние атеросклеротических бляшек в КА (внутрисосудистого ультразвукового

исследования или оптической когерентной томографии). Соответственно, распределение пациентов между группами сравнения (с ИМ 1 и 2 типа) было основано на результатах КАГ, свидетельствующих о наличии атеротромбоза КА (как основного верифицирующего признака ИМ 1 типа) или отсутствии тромботического компонента при наличии незначимых коронарных стенозов (<50%) или их отсутствии и подтверждалось наличием факторов ишемического дисбаланса (для верификации ИМ 2 типа).

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие совокупности факторов,

ассоциированных с развитием ИМ 2 типа: ожирения, анемии в течение 1 года до развития ИМ, сочетания ФП с отсутствием проявлений ОЧН (Killip I) и наличия ХОБЛ. Сочетание этих состояний с высокой долей вероятности позволяет предположить течение ИМ именно 2 типа на начальных этапах оказания медицинской помощи, включая догоспитальный этап и приемное отделение, что позволит оптимизировать диагностический и лечебный процесс в каждом конкретном случае.

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

Литература/References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. 2018. *Circulation*. 2018;138(20):e618-51. doi:10.1161/CIR.0000000000000617.
2. Reznik EV, Golubev YY, Mikhaleva LM. Diagnostics and management of patients with type 2 myocardial infarction. *Consilium Medicum*. 2021;23(10):765-71. (In Russ.) Резник Е. В., Голубев Ю. Ю., Михалева Л. М. Диагностика и ведение больных с инфарктом миокарда 2-го типа. *Consilium Medicum* 2021;23(10):765-71. doi:10.26442/20751753.2021.10.201129.
3. Hawatmeh A, Thawabi M, Aggarwal R, et al. Implications of misclassification of type 2 myocardial infarction on clinical outcomes. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;21(2):176-9. doi:10.1016/j.carrev.2019.04.009.
4. McCarthy CP, Kolte D, Kennedy KF, et al. Hospitalizations and Outcomes of T1MI Observed Before and After the Introduction of MI Subtype Codes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1242-53. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.034.
5. Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):7-21. (In Russ.) Аверков О. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(6):7-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
6. Oblavatckii DV, Boldueva SA, Soloveva MV, et al. The Frequency of Type 2 Myocardial Infarction in the Structure of Hospital Mortality According to 7-Years Data of a State University Clinic. *Kardiologiya*. 2020;60(6):76-83. (In Russ.) Облаватцкий Д. В., Болдуева С. А., Соловьева М. В. и др. Распространенность инфаркта миокарда 2го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. *Кардиология*. 2020;60(6):76-83. doi:10.18087/cardio.2020.6.n896.
7. Barbarash OL. Clinical significance of the diagnosis of myocardial infarction type 2. *Creative cardiology*. 2019;13(4):297-307. (In Russ.) Барбараш О. Л. Клиническое значение диагноза "инфаркт миокарда 2-го типа". *Креативная кардиология*. 2019;13(4):297-307. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-4-297-307.
8. Zharskiy SL. Type 2 myocardial infarction: the current state of the problem. *Far East Medical J*. 2016;3:134-8. (In Russ.) Жарский С. Л. Инфаркт миокарда второго типа: современное состояние проблемы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;3:134-8.
9. Kinash VI, Vorobev AS, Urvantseva IA, et al. Controversial issues of type 2 myocardial infarction patients management. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):78-89. (In Russ.) Кинаш В. И., Воробьев А. С., Урванцева И. А. и др. Спорные вопросы ведения пациентов с инфарктом миокарда второго типа. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):78-89. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-78-89.
10. Pecherina TB, Kashtalap VV. Clinical examples of various types of myocardial infarction from the standpoint of choosing optimal approaches to secondary prevention. *Creative cardiology*. 2019;13(4):363-74. (In Russ.) Печерина Т. Б., Кашталап В. В. Клинические примеры различных типов инфаркта миокарда с позиции выбора оптимальных подходов к вторичной профилактике. *Креативная кардиология*. 2019;13(4):363-74. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-4-363-374.
11. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380(2):171-6. doi:10.1056/NEJMra1808137.
12. Guimarães PO, Leonardi S, Huang Z, et al. Tricoci Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. *Am Heart J*. 2018;196:28-35. doi:10.1016/j.ahj.2017.10.007.
13. Claire ER, Roger VL, Sandoval Y, et al. Bell Causes of Death After Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(4):415-6. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.026.

Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Осокина Н. А.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Исследовать связь показателей эхокардиографии и лабораторных признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших пневмонию новой коронавирусной инфекции (COVID-19, Corona Virus Disease 2019) в зависимости от вариантов поражения левого желудочка (ЛЖ) по данным метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echocardiography, STE).

Материал и методы. В исследование включены 216 пациентов (51,1% мужчин, средний возраст 50,1±11,1 года). Обследование проведено у пациентов через 3 мес. после COVID-19-пневмонии. Пациенты с диффузным угнетением (≥4 сегментов одного уровня ЛЖ) продольной деформации (longitudinal strain, LS) по данным STE составили группу I (n=41); пациенты с региональным поражением (снижение LS ≥3 сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней, огибающей либо правой коронарных артерий) — группу II (n=67); пациенты без визуального поражения ЛЖ — группу III (n=108).

Результаты. Не обнаружено статистически значимых различий по фракции выброса ЛЖ — 68,9±4,1% в группе I, 68,5±4,4% в группе II и 68,6±4,3 в группе III (p=0,934). Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ выявлялось статистически значимо чаще в группах I и II в сравнении с группой III (-17,8±2,0, -18,5±2,0 и -20,8±1,8%, соответственно; p<0,001). При этом угнетение LS базального уровня ЛЖ (-14,9±1,5, -16,8±1,2% и -19,1±1,7%; p<0,001), а также снижение LS нижне-задних отделов ЛЖ в группе с диффузным поражением выявлялось достоверно чаще в сравнении с группами II и III. При анализе лабораторных признаков иммунного воспаления между группами была выявлена статистически значимая разница в кон-

центрации интерлейкина-6 — 3,1 [2,5;4,0], 3,1 [2,4;3,8] и 2,5 [3,8;1,7] пг/мл, (p=0,033), С-реактивного белка — 4,0 [2,2;7,9], 5,7 [3,2;7,9] и 2,4 [1,1;4,7] мг/л, (p<0,001), фактора некроза опухоли-α — 5,9±1,9, 6,2±1,9 и 5,2±2,0 пг/мл, (p=0,004) и ферритина — 130,7 [56,5;220,0], 92,2 [26,0;129,4] и 51,0 [23,2;158,9] мкг/л, соответственно (p=0,025).

Заключение. Выявлена связь диффузного и регионального поражения ЛЖ по данным STE с признаками иммунного воспаления у пациентов через 3 мес. после пневмонии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, продольная деформация, иммунное воспаление, хроническая воспалительная кардиомиопатия, микро-васкулярная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/09-2022

Рецензия получена 05/10-2022

Принята к публикации 20/11-2022



Для цитирования: Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Осокина Н. А. Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3434. doi:10.15829/1728-8800-2023-3434. EDN RGDYKN

Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia

Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Musikhina N. A., Petelina T. I., Osokina N. A.
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To investigate the relationship between echocardiographic parameters and laboratory immune inflammation signs in patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia depending on the left ventricular (LV) involvement according to speckle tracking echocardiography (STE).

Material and methods. The study included 216 patients (men, 51,1%, mean age, 50,1±11,1 years). The examination was carried out in patients 3 months after COVID-19 pneumonia. Patients were divided in 3 groups: group I (n=41) — diffuse decrease (≥4 segments the same LV level) of longitudinal strain (LS) according to STE; group II (n=67) — patients

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shirokov.ne@mail.ru

[Широков Н. Е.* — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Ярославская Е. И. — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, в.н.с., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Криночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Мусихина Н. А. — к.м.н., в.н.с., зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8280-2028, Петелина Т. И. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179, Осокина Н. А. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-3928-8238].

with regional decrease (LS reduction ≥ 3 segments corresponding to systems of the anterior, circumflex or right coronary arteries); group III — patients without visual left ventricle involvement (n=108).

Results. There were no significant differences in LV ejection fraction — 68,9 \pm 4,1% in group I, 68,5 \pm 4,4% in group II and 68,6 \pm 4,3 in group III (p=0,934). A decrease in the global longitudinal left ventricle strain was detected significantly more often in groups I and II compared with group III (-17,8 \pm 2,0, -18,5 \pm 2,0 and -20,8 \pm 1,8%, respectively; p<0,001). At the same time, LS depression of LV basal level (-14,9 \pm 1,5, -16,8 \pm 1,2% and -19,1 \pm 1,7%; p<0,001), as well as a decrease in LS of LV inferior-posterior segments in group with diffuse involvement was detected significantly more often than in groups II and III. In addition, we revealed a significant difference in interleukin-6 concentration — 3,1 [2,5;4,0], 3,1 [2,4;3,8] and 2,5 [3,8;1,7] pg/ml, (p=0,033), C-reactive protein — 4,0 [2,2;7,9], 5,7 [3,2;7,9] and 2,4 [1,1;4,7] mg/l, (p<0,001), tumor necrosis factor- α — 5,9 \pm 1,9, 6,2 \pm 1,9 and 5,2 \pm 2,0 pg/ml, (p=0,004) and ferritin — 130,7 [56,5;220,0], 92,2 [26,0;129,4] and 51,0 [23,2;158,9] μ g/l, respectively (p=0,025).

Conclusion. A relationship was found between diffuse and regional left ventricular involvement according to STE and signs of immune inflammation in patients 3 months after COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19, longitudinal strain, immune inflammation, chronic inflammatory cardiomyopathy, microvascular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Shirokov N. E. * ORCID: 0000-0002-4325-2633, Yaroslavskaya E. I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Musikhina N. A. ORCID: 0000-0002-8280-2028, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179, Osokina N. A. ORCID: 0000-0002-3928-8238.

*Corresponding author:
shirokov.ne@mail.ru

Received: 26/09-2022

Revision Received: 05/10-2022

Accepted: 20/11-2022

For citation: Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Musikhina N. A., Petelina T. I., Osokina N. A. Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3434. doi:10.15829/1728-8800-2023-3434. EDN RGDYKN

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), LS — longitudinal strain (продольная деформация), NETs — Neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные сети), STE — speckle tracking echocardiography (метод отслеживания движения пятен).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ранее была обнаружена связь между субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и лабораторными признаками иммунного воспаления у пациентов, перенесших пневмонию COVID-19 (COrona Virus Disease 2019).

Что добавляют результаты исследования?

- Диффузный вариант поражения ЛЖ (преимущественно базального уровня) через 3 мес. после COVID-19-пневмонии может указывать на хроническую воспалительную кардиомиопатию.
- Региональный вариант поражения ЛЖ (согласно бассейнам коронарных артерий) в сочетании с признаками иммунного воспаления после перенесенной пневмонии COVID-19, вероятно, указывает на микроваскулярную дисфункцию.

Key messages

What is already known about the subject?

- An association has previously been found between subclinical left ventricular (LV) dysfunction and laboratory evidence of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia.

What might this study add?

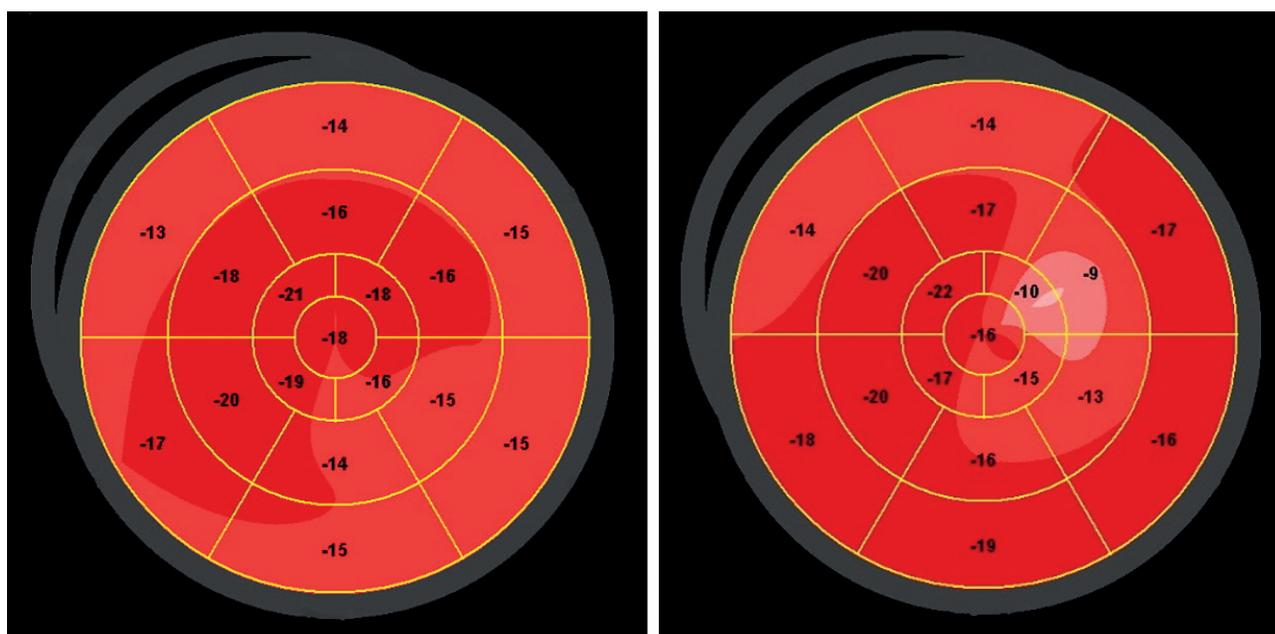
- Diffuse LV involvement (mainly basal level) 3 months after COVID-19 pneumonia may indicate chronic inflammatory cardiomyopathy.
- Regional left ventricular involvement (according to the coronary artery systems) in combination with signs of immune inflammation after COVID-19 pneumonia probably indicates microvascular dysfunction.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COrona Virus Disease 2019) является актуальной моделью для демонстрации взаимоотношений иммунной системы и системы коагуляции [1]. Приоритетную роль в интенсификации воспаления и микроваскулярного тромбоза имеют нейтрофильные внеклеточные сети (Neutrophil extracellular traps, NETs). Важно указать, что обнаружена грубая корреляция признаков NETs с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) [2]. Кроме того, значительный вклад в иммунную дисрегуля-

цию вносит провоспалительный цитокин — интерлейкин (ИЛ)-6 [3]. Высокие уровни ИЛ-6 и СРБ связаны со снижением глобальной продольной деформации (longitudinal strain, LS) через 30-45 дней после перенесенной COVID-19. Поэтому предлагается более длительный период наблюдения за пациентами со скрытой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [4].

Наряду с миокардитом в рамках острого COVID-19 Благовой О. В. и др. впервые описаны случаи морфологически подтвержденного "постковидного" миокардита с длительной персистенцией



А

Б

Рис. 1 Полярные карты ЛЖ при использовании STE.

Примечание: диффузное поражение преимущественно базального уровня миокарда ЛЖ, GLS -16,3% (А). Региональное поражение апикально-передне-перегородочных отделов миокарда ЛЖ, GLS -15,8% (Б).

вируса в миокарде [5]. Миокардит-подобное накопление гадолиния по данным магнитно-резонансной томографии выявляется в субэпикардальном и среднем слоях миокарда ЛЖ у 30-50% пациентов через 3 мес. после COVID-19 [6, 7]. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echocardiography, STE) также обнаруживается преимущественно субэпикардальное снижение сократимости ЛЖ [8]. При этом рядом авторов было отмечено угнетение LS с различными вариантами преимущественной локализации поражения ЛЖ [9, 10].

Цель — исследовать связь показателей ЭхоКГ и лабораторных признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, в зависимости от вариантов поражения ЛЖ по данным STE.

Материал и методы

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

Обследование проведено у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, через 3 мес. после получения

двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции — 51,1% мужчин, средний возраст $50,1 \pm 11,1$ года. Метод STE применен у 273 (71,8%) из 380 больных (с высоким качеством визуализации при ЭхоКГ), включенных в "Перспективный регистр лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию", свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622535. Впоследствии исключены больные с подтвержденной ишемической болезнью сердца [11] и артериальной гипертензией (АГ) с увеличенной массой миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ [12]; таким образом, в исследование включено 216 (56,8%) пациентов.

ЭхоКГ была проведена на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid S70, использован матричный датчик M5Sc-D (1,5-4,6 МГц), данные сохранялись в формате DICOM. Оценка LS осуществлялась при помощи STE в соответствии с действующими рекомендациями [13].

При проведении STE использовалась 17-сегментарная модель ЛЖ для визуальной оценки вариантов его поражения (рисунок 1). Пациенты с диффузным угнетением LS (≥ 4 сегментов одного уровня ЛЖ) составили группу I (n=41); пациенты с региональным поражением ЛЖ (снижение LS ≥ 3 сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней, огибающей либо правой коронарных артерий) — группу II (n=67); пациенты без визуального поражения ЛЖ — группу III (n=108). Клиническая, функциональная и лабораторная характеристики пациентов представлены в таблицах 1-4.

Лабораторные исследования включали общий и биохимический анализы крови. Определяли биохимические маркеры воспаления: СРБ, измеренный высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора "C-reactive protein hs" (BioSystem, Ис-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
Возраст, лет	51,3±10,8	51,3±10,9	48,8±11,2	0,278
Пол, муж, %	73,2	59,7	36,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,4 [28,4;32,9]*	30,1 [27,8;33,8]^	27,5 [24,3;31,2]	<0,001
КТ ОГК во время госпитализации, %	52,0 [36,0;65,0]	52,0 [32,0;70,0]	49,0 [30,5;60,0]	0,387
КТ ОГК на первой контрольной точке, %	8,0 [6,0;25,0]	18,0 [8,0;35,0]	8,0 [5,0;24,0]	0,429
АГ, %	82,9	77,6	54,6	<0,001
СД, %	7,3	10,4	5,6	0,486
БА, %	7,3	4,5	3,7	0,643
ХОБЛ, %	0	3,0	0	0,106
ФК ХСН по NYHA	1,1±0,25	1,2±0,5	1,3±0,5	0,084

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), статистически значимые различия: * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

Таблица 2

ЭхоКГ характеристика пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
Толщина МЖП, мм	10,0 [10,0;12,0]*	10,0 [10,0;11,0]^	10,0 [9,0;10,8]	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10,0 [9,0;10,0]*	10,0 [9,0;10,0]^	9,0 [9,0;10,0]	<0,001
ИМТ ЛЖ, г/м ²	77,6±14,0*	76,6±14,4^	70,1±12,5	0,001
КДО ЛЖ, мл	85,0 [78,0;117,5]*	94,0 [77,0;110,0]^	81,5 [68,0;100,8]	<0,001
КДО ЛП, мл	45,0 [37,0;57,0]	42,0 [37,0;58,0]	44,5 [36,0;53,0]	0,612
TDI e', МЖП, см/с	8,0 [5,5;9,0]*	7,0 [6,0;9,0]^	9,0 [8,0;12,0]	<0,001
TDI e', боковая стенка ЛЖ, см/с	9,0 [7,0;12,5]*	10,0 [8,0;11,0]^	12,0 [10,0;15,0]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	68,9±4,1	68,5±4,4	68,6±4,3	0,934
LS, базальный уровень, %	-14,9±1,5**	-16,8±1,2^	-19,1±1,7	<0,001
LS, средний уровень, %	-17,6±1,9*	-18,4±1,7^	-20,7±1,7	<0,001
LS, апикальный уровень, %	-21,5±3,9*	-20,9±4,2^	-23,3±3,6	<0,001
GLS, %	-17,8±2,0*	-18,5±2,0^	-20,8±1,8	<0,001
Снижение GLS <-18,0%, %	53,7	35,8	4,6	<0,001
Количество визуально пораженных сегментов ЛЖ, n	6,0 [5,0;8,0]**	5,0 [4,0;5,0]^	1,0 [0,0;2,0]	<0,001

Примечание: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, TDI e' — left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' (ранняя диастолическая скорость движения кольца митрального клапана), статистически значимые различия: # — между группами I и II, * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

пания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания), референсные значения 0-3,0 мг/л; ИЛ-1 (0-5 пг/мл), ИЛ-6 (≥9,7 пг/мл), ИЛ-8 (0-62 пг/мл); фактор некроза опухоли α (ФНО-α, 0-8,11 пг/мл), гомоцистеин (5,0-15,0 мкмоль/л), N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида — конкурентным методом (твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США), ферритин (мужчины 30-400 нг/мл, женщины 15-150 нг/мл).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistical Package for the Social Sciences — IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. При анализе количественных величин при их нормальном распределении использован однофакторный дисперсионный анализ; результаты представлены в виде

M±SD (M — среднее арифметическое, SD — среднее квадратичное отклонение). При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использован критерий Краскала-Уиллиса; результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Качественные величины сравнивали критерием χ² Пирсона. При сравнении трех групп использовали поправку на множественные сравнения. Для выявления независимой связи использовали логистический регрессионный анализ. При оценке диагностической значимости полученных в регрессии показателей использовался ROC-анализ. За уровень статистической значимости различий переменных принимали значение p<0,05.

Результаты

Группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным характеристикам

Таблица 3

Сегментарная продольная деформация ЛЖ у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
1, %	-15,0 [-12,0;-17,0]*	-16,0 [-13,0;-19,0]^	-18,0 [-17,0;-21,0]	<0,001
2, %	-14,0 [-12,0;-16,0]**	-16,0 [-14,0;-18,0]^	-18,0 [-16,0;-20,0]	<0,001
3, %	-15,0 [-13,0;-16,5]*	-16,0 [-14,0;-18,0]^	-18,0 [-16,0;-19,0]	<0,001
4, %	-16,0 [-15,0;-18,0]**	-19,0 [-17,0;-22,0]^	-20,0 [-19,0;-22,0]	<0,001
5, %	-14,0 [-13,5;-16,0]**	-18,0 [-15,0;-20,0]^	-20,0 [-17,3;-22,0]	<0,001
6, %	-15,0 [-11,5;-17,0]*	-16,0 [-14,0;-18,0]^	-19,0 [-17,0;-21,0]	<0,001
7, %	-16,0 [-13,5;-18,5]*	-15,0 [-13,0;-19,0]^	-19,0 [-17,0;-22,0]	<0,001
8, %	-18,0 [-17,0;-21,0]*	-20,0 [-17,0;-23,0]^	-21,0 [-19,0;-23,0]	<0,001
9, %	-19,0 [-17,0;-21,0]*	-20,0 [-18,0;-21,0]^	-21,0 [-20,0;-23,0]	<0,001
10, %	-20,0 [-16,5;-21,0]**	-21,0 [-19,0;-23,0]	-22,0 [-20,0;-24,0]	<0,001
11, %	-17,0 [-15,0;-19,0]*	-18,0 [-15,0;-20,0]^	-21,0 [-19,0;-23,0]	<0,001
12, %	-15,7±3,5*	-16,2±3,4^	-19,5±3,2	<0,001
13, %	-20,6±4,5	-19,3±5,6^	-22,0±4,9	0,003
14, %	-23,3±4,5	-22,9±4,5^	-24,7±4,0	0,020
15, %	-21,0 [-19,0;-25,0]*	-22,0 [-19,0;-25,0]^	-24,0 [-22,0;-27,0]	<0,001
16, %	-20,0 [-17,0;-22,5]*	-19,0 [-16,0;-22,0]^	-23,0 [-19,3;-25,0]	<0,001
17, %	-21,6±3,9	-20,8±3,4^	-23,3±3,7	<0,001

Примечание: использование 17-сегментарной модели ЛЖ согласно действующим рекомендациям [13]: 1 — базальный передний сегмент, 2 — базальный передне-перегородочный сегмент, 3 — базальный перегородочный сегмент, 4 — базальный нижний сегмент, 5 — базальный задний сегмент, 6 — базальный боковой сегмент, 7 — средний передний сегмент, 8 — средний передне-перегородочный сегмент, 9 — средний перегородочный сегмент, 10 — средний нижний сегмент, 11 — средний задний сегмент, 12 — средний боковой сегмент, 13 — апикальный передний сегмент, 14 — апикальный перегородочный сегмент, 15 — апикальный нижний сегмент, 16 — апикальный боковой сегмент, 17 — верхушка, статистически значимые различия: * — между группами I и II, ** — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

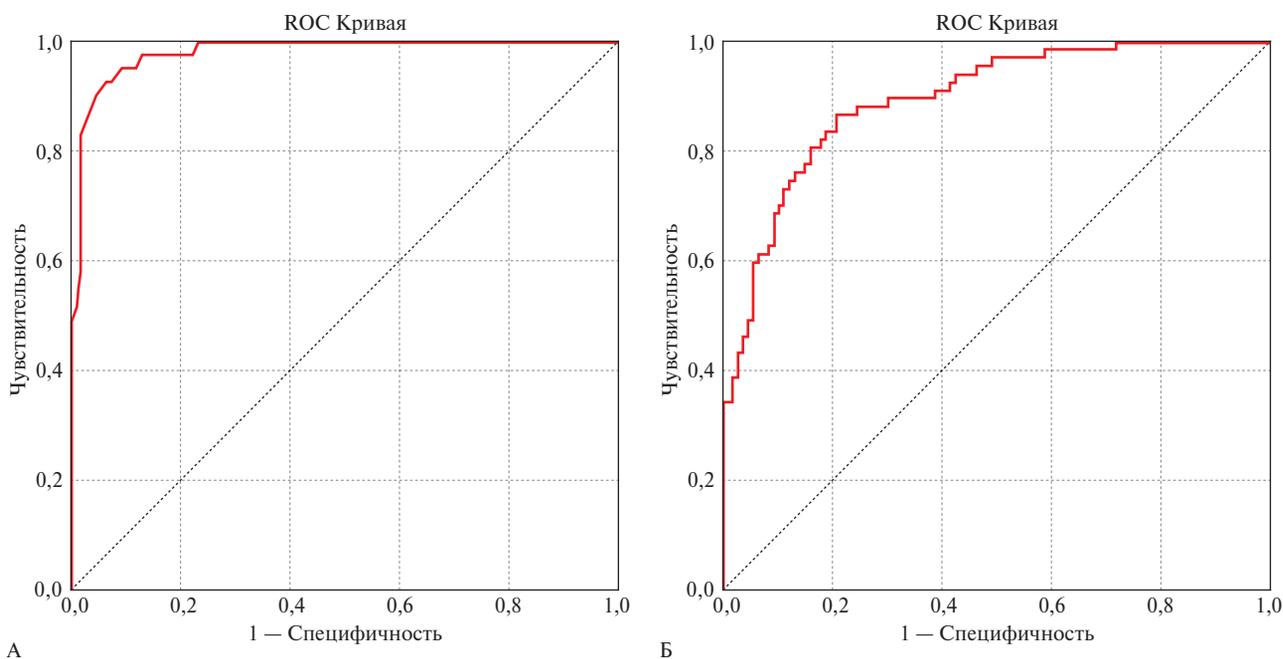


Рис. 2 Модели связи вариантов поражения ЛЖ: А — модель 1 (выделение групп I и III), Б — модель 2 (выделение групп II и III).

через 3 мес. после COVID-19-пневмонии, за исключением пола, АГ, индекса массы тела, которые статистически значимо чаще встречались в группах I и II. Не было выявлено достоверных различий по выраженности поражения легких по данным компьютерной томографии грудной клетки во время госпитализации и на контрольной точке (таблица 1).

Индекс массы миокарда ЛЖ и конечный диастолический объем ЛЖ были статистически значимо большими у пациентов групп I и II в сравнении с группой III. Наряду с этим было выявлено достоверное снижение ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана по данным тканевой доплерографии в указанных группах в сравнении с группой III (таблица 1).

Таблица 4

Лабораторные показатели пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
Эритроциты, *10 ¹² /л	5,1±0,4*	5,0±0,4^	4,8±0,4	<0,001
Гемоглобин, г/л	149,7±10,4**	142,2±12,8^	136,3±12,4	<0,001
Гематокрит, %	47,4±3,1*	45,7±3,8^	43,6±3,9	<0,001
Ферритин, мкг/л	130,7 [56,5;220,0]**	92,2 [26,0;129,4]	51,0 [23,2;158,9]	0,025
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,5±1,5	5,6±1,6	5,2±1,4	0,400
Нейтрофилы, %	53,9±8,0	53,3±9,2	54,9±8,3	0,483
Лимфоциты, %	35,7±7,8	36,8±8,4	35,1±7,5	0,400
Эозинофилы, %	3,0 [1,0;4,0]	2,0 [1,0;3,0]	2,0 [2,0;3,0]	0,121
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	230,0 [195,0;260,0]	230,0 [197,0;266,0]	228,5 [192,8;263,3]	0,995
КФК, Ед/л	106,0 [80,2;150,0]	100,9 [71,5;142,7]	99,5 [73,4;140,7]	0,519
КФК-МВ, Ед/л	10,6 [8,3;13,2]	11,5 [8,8;14,9]	12,0 [9,1;15,5]	0,315
АСТ, Ед/л	21,1 [17,9;26,2]	20,7 [16,0;27,1]	20,0 [15,9;23,8]	0,177
АЛТ, Ед/л	24,5 [17,1;32,3]	21,1 [15,3;32,3]	21,2 [15,9;26,6]	0,189
Фибриноген, г/л	2,7±0,5	2,8±0,6	2,6±0,6	0,306
ПТИ, %	102,0 [92,8;105,0]	103,5 [96,6;109,0]	101,0 [90,3;108,0]	0,508
Общий ХС, ммоль/л	5,7±1,2	5,6±1,2	5,5±1,3	0,717
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,4]*	1,2 [1,1;1,4]^	1,3 [1,1;1,7]	0,005
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±1,0	3,5±1,0	3,4±1,1	0,785
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,7 [0,5;1,1]*	0,6 [0,5;1,0]^	0,5 [0,4;0,7]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,1;2,5]*	1,4 [1,1;2,1]^	1,1 [0,8;1,5]	0,001
Д-димер, мкг/мл	0,2 [0,1;0,3]	0,2 [0,1;0,4]	0,2 [0,1;0,4]	0,824
НУП, пг/мл	77,4 [28,6;157,7]	66,3 [31,1;130,4]	63,1 [15,1;146,0]	0,616
вчСРБ, мг/л	4,0 [2,2;7,9]*	5,7 [3,2;7,9]^	2,4 [1,1;4,7]	<0,001
ФНО-α, пг/мл	5,9±1,9	6,2±1,9^	5,2±2,0	0,004
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,0 [10,5;15,2]	12,9 [10,1;14,8]	11,7 [9,0;14,5]	0,508
ИЛ-1, пг/мл	2,1 [1,7;3,0]	1,8 [1,5;2,7]	2,0 [1,6;2,7]	0,474
ИЛ-6, пг/мл	3,1 [2,5;4,0]*	3,1 [2,4;3,8]^	2,5 [3,8;4,7]	0,033
ИЛ-8, пг/мл	13,5 [9,0;19,1]	14,2 [11,6;17,3]	14,3 [9,9;18,7]	0,644

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-изофермент КФК, НУП — натрийуретический пептид, ПТИ — протромбиновый индекс, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ХС — холестерин, статистически значимые различия: * — между группами I и II, * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

При анализе контрактильной функции ЛЖ достоверных различий по фракции выброса ЛЖ обнаружено не было, но было выявлено угнетение как глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS), так и LS всех уровней ЛЖ в группах I и II в сравнении с группой III (таблицы 1, 2). При анализе сегментарной LS было обнаружено угнетение сократимости большинства сегментов ЛЖ групп I и II в сравнении с группой III (таблица 3). При этом нижнезадние отделы ЛЖ в группе с диффузным поражением страдали достоверно чаще в сравнении с группами II и III. В группе II региональное снижение LS соответствовало бассейнам коронарных артерий: передней нисходящей артерии — в 56,7% случаев, огибающей артерии — в 34,3%, правой коронарной артерии — в 9,0%.

При анализе лабораторных показателей в группах I и II в сравнении с группой III были выявле-

ны статистически значимо более высокие концентрации ИЛ-6, триглицеридов, высокочувствительного СРБ и ряда других показателей (таблица 4). Уровень ФНО-α был достоверно выше в группе II в сравнении с группой III; уровень ферритина — статистически значимо выше в группе I в сравнении с группами II и III.

Для выявления факторов, связанных с диффузным и региональным поражением ЛЖ, проанализировали данные с помощью логистического регрессионного анализа.

По данным логистической регрессии (включение групп I и III) в исходной совокупности переменных, характеризующих контрактильный статус ЛЖ, лабораторных признаков иммунного воспаления, а также клинических характеристик (GLS, GLS <18,0%, LS базального, среднего, апикального уровней ЛЖ, уровней триглицеридов, высокочувствительный СРБ, ферритина, ИЛ-6, ФНО-α, АГ,

мужской пол, индекс массы тела) только LS базального уровня ЛЖ — отношение шансов (ОШ) 6,907; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,886-16,532 ($p < 0,001$), имел независимую связь с диффузным поражением ЛЖ (модель 1). При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели составили 92,7 и 93,5%, соответственно. Площадь под кривой была равна 0,980; $p < 0,001$, что соответствует отличному качеству предсказательной модели (рисунок 2).

При проведении логистической регрессии с включением групп II и III комплекс из LS базального уровня ЛЖ (ОШ 1,918; 95% ДИ: 1,171-3,140; $p = 0,010$), LS среднего уровня ЛЖ (ОШ 1,679; 95% ДИ: 1,125-2,505; $p = 0,011$) и ФНО- α (ОШ 1,365; 95% ДИ: 1,057-1,764; $p = 0,017$) был независимо связан с региональным поражением ЛЖ (модель 2). При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели составили 86,6 и 79,2%, соответственно. Площадь под кривой была равна 0,894; $p < 0,001$, что также соответствует отличному качеству предсказательной модели (рисунок 2).

Обсуждение

Как известно, СРБ синтезируется в ответ на высвобождение ИЛ-6 и ФНО- α [14]. Важно отметить, что локальная продукция указанных цитокинов может играть роль в перераспределении десмосомального белка плакоглобина и способствовать повреждению кардиомиоцитов [15, 16]. Согласно нашим данным, у пациентов с диффузным и региональным поражением ЛЖ выявлены более высокие показатели маркеров иммунного воспаления (в рамках референсных значений, за исключением СРБ), а также снижение контрактильности большинства сегментов ЛЖ без визуального маркирования их дисфункции.

При проведении STE Caiado LDC, et al. выявили преимущественное поражение базального уровня ЛЖ [9]. При этом, по данным Gryfou ES, et al. чаще страдают задняя и боковая стенки ЛЖ [10], что согласуется с полученными нами данными у больных с диффузным угнетением сократимости. Более того, такая локализация по данным магнитно-резонансной томографии характерна для миокардита [7]. Отечественные исследователи указывают на возможный патогенетический механизм "постковидного" миокардита — прямое повреждение кардиомиоцитов при COVID-19 с последующей воспалительной реакцией, которая может поддерживаться и после элиминации вируса из миокарда [17, 18]. Вероятно, диффузное поражение ЛЖ по данным ЭхоКГ с использованием STE (преимущественно базального уровня) через 3 мес. после COVID-19 пневмонии указывает на хроническую воспалительную кардиомиопатию (КМП) [19]. Согласно

согласованному мнению экспертов по ведению пациентов с миокардитом и хронической воспалительной КМП от 2020г, такая КМП характеризуется признаками воспаления миокарда; снижением контрактильной функции/дилатацией ЛЖ; продолжительностью симптомов > 1 мес. [19].

Коган Е.А. и др. [17] представили данные морфологического исследования, согласно которому особенностью ассоциированного с SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) миокардита является его сочетание с коронаритом, в т.ч. мелких веток коронарных артерий. Более того, обнаружена связь между инфицированием эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 и микроваскулярным тромбозом коронарных артерий [20]. Несмотря на отсутствие единого мнения относительно определения микроваскулярной дисфункции коронарных артерий, классифицируют несколько ее типов. Основной тип обусловлен нарушением функции эндотелия и гладкомышечных клеток, что приводит к сосудистому ремоделированию [21]. По нашим данным, региональное поражение ЛЖ (согласно бассейнам коронарных артерий) в сочетании с признаками иммунного воспаления могут указывать на микроваскулярную дисфункцию после перенесенной COVID-19-пневмонии.

Важно отметить, что иммунное воспаление и сердечная недостаточность тесно связаны и взаимно усиливают друг друга [22], поэтому актуальным представляется продолжение наблюдения за пациентами со скрытой дисфункцией ЛЖ [23]. Кроме того, дальнейшие исследования необходимы для разработки стратегий лечения и реабилитации больных с "постковидным" синдромом [24].

Ограничения исследования. Отсутствие исходных данных (до COVID-19, во время госпитализации) приводит к потере комплексного представления о динамике исследуемых показателей ЭхоКГ и признаков иммунного воспаления. Выделение групп по принципу вариантов поражения ЛЖ при использовании метода STE у пациентов после COVID-19-пневмонии ранее не описано. Поэтому полученные результаты, их описание и обсуждение могут только указать на возможное течение COVID-19.

Заключение

Таким образом, в работе выявлена связь диффузного и регионального поражения ЛЖ по данным STE с признаками иммунного воспаления у пациентов через 3 мес. после COVID-19-пневмонии.

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

Литература/References

- Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb/Hemost*. 2020;26:1076029620943293. doi:10.1177/1076029620943293.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi:10.1172/jci.insight.138999.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473-4. doi:10.1126/science.abb8925.
- Mahajan S, Kunal S, Shah B, et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography*. 2021;38(10):1722-30. doi:10.1111/echo.15199.
- Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6):11-27. (In Russ.) Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11-27. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1659.
- Haberka M, Rajewska-Tabor J, Wojtowicz D, et al. Perimyocardial Injury Specific for SARS-CoV-2-Induced Myocarditis in Comparison With Non-COVID-19 Myocarditis: A Multicenter CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;4:S1936-878X(21)00827-5. doi:10.1016/j.jcmg.2021.11.002.
- Wang H, Li R, Zhou Z, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Res*. 2021;23(1):14. doi:10.1186/s12968-021-00710-x.
- Li R, Wang H, Ma F, et al. Widespread myocardial dysfunction in COVID-19 patients detected by myocardial strain imaging using 2-D speckle-tracking echocardiography. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;42(10):1567-74. doi:10.1038/s41401-020-00595-z.
- Caiado LDC, Azevedo NC, Azevedo RRC, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using left ventricular longitudinal strain. *J Echocardiogr*. 2021;14:1-6. doi:10.1007/s12574-021-00555-4.
- Tryfou ES, Kostakou PM, Chasikidis CG, et al. Biventricular myocardial function in Covid-19 recovered patients assessed by speckle tracking echocardiography: a prospective cohort echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;23:1-9. doi:10.1007/s10554-021-02498-4.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Ridker PM. C-Reactive protein: Eighty eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009;55:209-15. doi:10.1373/clinchem.2008.119214.
- Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):743-52. doi:10.1161/CIRCEP.111.964890.
- Campian ME, Verberne HJ, Hardziyenka M, et al. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2079-85. doi:10.1007/s00259-010-1525-y.
- Kogan EA, Kukleva AD, Berezovsky YuS, et al. Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(4):5-13. (In Russ.) Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С. и др. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии*. 2021;83(4):5-13. doi:10.17116/patol2021830415.
- Blagova OV, Ainnetdinova DK, Kogan EA, et al. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4827. (In Russ.) Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Коган Е.А. и др. Инфекционный и небактериальный тромбоембокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
- Bearse M, Hung YP, Krauson AJ, et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19. *Mod Pathol*. 2021;34(7):1345-57. doi:10.1038/s41379-021-00790-1.
- Camicci PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40. doi:10.1056/NEJMra061889.
- Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
- Serezhina EK, Obrezan AG. Cardiovascular pathology in patients with COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(8):23-6. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(8):23-6. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1215.
- Kim OT, Drapkina OM, Rodionova YuV. Russian-language publication activity of medical researchers in during the COVID-19 pandemic: "post-COVID-19 syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3299. (In Russ.) Ким О.Т., Драпкина О.М., Родионова Ю.В. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: "постковидный синдром". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3299. doi:10.15829/1728-8800-2022-3299.

Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом

Рябоконе А. М.¹, Захарова Н. В.¹, Индейкина М. И.¹, Кононихин А. С.², Шогенова Л. В.³, Медведев О. С.⁴, Костинов М. П.^{5,6}, Свитич О. А.⁵, Kunio Ibaraki⁷, Hiroki Maehara⁸, Николаев Е. Н.², Варфоломеев С. Д.^{1,9,10}, Чучалин А. Г.³

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук. Москва, Россия; ²Сколковский институт науки и технологий. Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Факультет фундаментальной медицины. Москва, Россия; ⁵ФГБНУ "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова". Москва, Россия; ⁶ФГАУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)". Москва, Россия; ⁷Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus. Okinawa, Japan; ⁸Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus Hospital. Okinawa, Japan; ⁹Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта, ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия; ¹⁰Химический факультет ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Изучить влияние ингаляционной терапии активной формой водорода (АФВ) на белковый состав конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) у пациентов с постковидным синдромом (ПКС).

Материал и методы. В рандомизированное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены 60 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019) с ПКС в период выздоровления, имеющих клинические проявления синдрома хронической усталости и получавших стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с синдромом хронической усталости. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) — 30 человек, которые получали стандартную терапию и ингаляции АФВ (аппарат "SUISONIA", Япония) на протяжении 10 сут., и 2 группа (контрольная) — 30 медицинских работников, которые получали только стандартную терапию. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и среднему возрасту. У всех участников исследования в 1-е и 10-е сут. отбирали пробы КВВ. Образцы подвергали триптическому гидролизу и проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией анализ с использованием нанопоточного хроматографа (Dionex 3000) в тандеме с времяпролетным масс-спектрометром высокого разрешения (timsTOF Pro).

Результаты. С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения было суммарно идентифицировано 478 белков и 1350 пептидов. Число белков в пробах после терапии АФВ, в среднем, на 12% больше, чем до лечения. Анализ распределения белков по различным группам пациентов показал, что лишь половина этих белков (112) являются общими для всех групп образцов и выявляются в КВВ до, после и в независимости от водородной терапии. Кроме качественной разницы в белковых составах КВВ у различных групп, были выявлены и количественные изменения в концентрации 36 белков (в основном, структурных и защитных), которые в совокупности позволили

достоверно различить подгруппы до и после прохождения терапии. Важно отметить, что среди этих белков есть участники процессов свертывания крови (α -1-антитрипсин), опосредованного хемокинами и цитокинами воспаления, и ряда сигнальных путей (цитоплазматический актин 2), ответа на окислительный стресс (тиоредоксин), гликолиза (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) и пр.

Заключение. Применение водородной терапии может способствовать переключению ряда физиологических процессов, что может влиять на успех восстановительного лечения при ПКС. В частности, полученные результаты указывают на активацию водородной терапией аэробного синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях, что хорошо соотносится с выявленными лабораторными исследованиями снижением уровня лактата в крови исследованных пациентов. При этом важно, что данная терапия может тормозить провоспалительную активность, негативно влияя на процессы свертывания и сигнальные пути интегринов и апоптоза, и, кроме того, активировать защитные пути, цикл трикарбоновых кислот, FAS-сигналинг и метаболизм пурина, что может быть существенным для эффективного восстановления после перенесенной COVID-19.

Ключевые слова: постковидный синдром, реабилитация, активная форма водорода, конденсат выдыхаемого воздуха, протеом, масс-спектрометрия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/01-2023

Рецензия получена 12/02-2023

Принята к публикации 13/02-2023



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: amryabokon@gmail.com

[Рябоконе А. М.* — к.х.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-9043-9129, Захарова Н. В. — к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-5267-0079, Индейкина М. И. — н.с., ORCID: 0000-0002-8177-7449, Кононихин А. С. — к.ф.-м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-2238-3458, Шогенова Л. В. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-9285-9303, Медведев О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-8942-4851, Костинов М. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-1382-9403, Свитич О. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0003-1757-8389, Kunio Ibaraki — Emeritus Professor, ORCID: 0000-0003-4641-6979, Hiroki Maehara — Associate Professor, ORCID: 0000-0001-5897-9213, Николаев Е. Н. — д.ф.-м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-6209-2068, Варфоломеев С. Д. — д.х.н., профессор, член-корр. РАН, научный руководитель, директор, профессор, ORCID: 0000-0003-2793-0710, Чучалин А. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-6808-5528].

Для цитирования: Рябоконт А. М., Захарова Н. В., Индейкина М. И., Кононихин А. С., Шогенова Л. В., Медведев О. С., Костин М. П., Свитич О. А., Куньо Ibaraki, Hiroki Maehara, Николаев Е. Н., Варфоломеев С. Д., Чучалин А. Г. Изменение протеома конденса-

та выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3517. doi:10.15829/1728-8800-2023-3517. EDN RKFRJK

Changes in the proteomics of exhaled breath condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome

Ryabokon A. M.¹, Zakharova N. V.¹, Indeikina M. I.¹, Kononikhin A. S.², Shogenova L. V.³, Medvedev O. S.⁴, Kostinov M. P.^{5,6}, Svitich O. A.⁵, Kunio Ibaraki⁷, Hiroki Maehara⁸, Nikolaev E. N.², Varfolomeev S. D.^{1,9,10}, Chuchalin A. G.³

¹Emanuel Institute of Biochemical Physics. Moscow, Russia; ²Skolkovo Institute of Science and Technology. Moscow, Russia; ³Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia; ⁴Lomonosov Moscow State University. Faculty of Fundamental Medicine. Moscow, Russia; ⁵Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums. Moscow, Russia; ⁶I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ⁷Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus. Okinawa, Japan; ⁸Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus Hospital. Okinawa, Japan; ⁹Institute of Physicochemical Foundations of the Functioning of Neural Networks and Artificial Intelligence, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ¹⁰Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To study the effect of inhalation therapy with an active hydrogen (AH) on the protein composition of exhaled breath condensate (EBC) in patients with post-COVID syndrome (PCS).

Material and methods. This randomized controlled parallel prospective study included 60 patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19) with PCS during the recovery period and clinical manifestations of chronic fatigue syndrome who received standard therapy according to the protocol for managing patients with chronic fatigue syndrome (CFS). The patients were divided into 2 groups: group 1 (main) — 30 people who received standard therapy and AH inhalations (SUISONIA, Japan) for 10 days, and group 2 (control) — 30 medical workers who received only standard therapy. Patients in both groups were comparable in sex and mean age. All participants in the study were sampled with EBC on days 1 and 10. Samples were subjected to tryptic digestion and high-performance liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry analysis using a nanoflow chromatograph (Dionex 3000) in tandem with a high-resolution time-of-flight mass spectrometer (timsTOF Pro).

Results. A total of 478 proteins and 1350 peptides were identified using high resolution mass spectrometry. The number of proteins in samples after AH therapy, on average, is 12% more than before treatment. An analysis of the distribution of proteins in different groups of patients showed that only half of these proteins (112) are common for all groups of samples and are detected in EBC before, after, and regardless of hydrogen therapy. In addition to the qualitative difference in the EBC protein compositions in different groups, quantitative changes in the concentration of 36 proteins (mainly structural and protective) were also revealed, which together made it possible to reliably distinguish between subgroups before and after treatment. It is worth noting that among these proteins there are participants of blood coagulation (α -1-antitrypsin), chemokine- and cytokine-mediated inflammation, and a number of signaling pathways (cytoplasmic actin 2), response to oxidative stress (thioredoxin), glycolysis (glyceraldehyde-3- phosphate dehydrogenase), etc.

Conclusion. The use of hydrogen therapy can contribute to the switching of a number of physiological processes, which may affect the success of recovery in PCS patients. In particular, the obtained results indicate the activation of aerobic synthesis of adenosine

triphosphate in mitochondria by hydrogen therapy, which correlates well with the decrease in the blood lactate level detected by laboratory studies. At the same time, this therapy can inhibit pro-inflammatory activity, negatively affecting the coagulation and signaling pathways of integrins and apoptosis, and, in addition, activate protective pathways, tricarboxylic acid cycle, FAS signaling, and purine metabolism, which may be essential for effective recovery after COVID-19.

Keywords: post-COVID syndrome, rehabilitation, active hydrogen, exhaled breath condensate, proteome, mass spectrometry.

Relationships and Activities: none.

Ryabokon A. M.* ORCID: 0000-0001-9043-9129, Zakharova N. V. ORCID: 0000-0002-5267-0079, Indeikina M. I. ORCID: 0000-0002-8177-7449, Kononikhin A. S. ORCID: 0000-0002-2238-3458, Shogenova L. V. ORCID: 0000-0001-9285-9303, Medvedev O. S. ORCID: 0000-0001-8942-4851, Kostinov M. P. ORCID: 0000-0002-1382-9403, Svitich O. A. ORCID: 0000-0003-1757-8389, Kunio Ibaraki ORCID: 0000-0003-4641-6979, Hiroki Maehara ORCID: 0000-0001-5897-9213, Nikolaev E. N. ORCID: 0000-0001-6209-2068, Varfolomeev S. D. ORCID: 0000-0003-2793-0710, Chuchalin A. G. ORCID: 0000-0002-6808-5528.

*Corresponding author:
amryabokon@gmail.com

Received: 10/01-2023

Revision Received: 12/02-2023

Accepted: 13/02-2023

For citation: Ryabokon A. M., Zakharova N. V., Indeikina M. I., Kononikhin A. S., Shogenova L. V., Medvedev O. S., Kostinov M. P., Svitich O. A., Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Nikolaev E. N., Varfolomeev S. D., Chuchalin A. G. Changes in the proteomics of exhaled breath condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3517. doi:10.15829/1728-8800-2023-3517. EDN RKFRJK

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Масс-спектрометрический анализ протеома конденсата выдыхаемого воздуха позволяет проводить неинвазивную диагностику заболеваний дыхательной системы.
- Интерес к терапии активной формой водорода основан на его антиоксидантных свойствах и способности влиять на окислительно-восстановительные процессы в сыворотке и тканях.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение ингаляционной терапии активной формой водорода способствует переключению ряда физиологических процессов, что может влиять на успех реабилитации пациентов с постковидным синдромом.
- Полученные результаты указывают на активацию водородной терапией аэробного синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях, а также существенное снижение доли провоспалительных процессов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Mass spectrometry of protein profile of exhaled breath condensate makes possible non-invasive diagnostics of respiratory diseases.
- Interest in active hydrogen therapy is based on its antioxidant properties and ability to influence serum and tissue oxidation-reduction reactions.

What might this study add?

- The use of inhalation therapy with active hydrogen contributes to the switching of some physiological processes, which may affect the success of the rehabilitation of post-COVID syndrome patients.
- The obtained results indicate the activation of aerobic mitochondrial synthesis of adenosine triphosphate by hydrogen therapy, as well as a significant decrease in the proportion of pro-inflammatory processes.

Введение

Пандемия острого вирусного заболевания, вызванная распространением коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), впервые зафиксирована в декабре 2019г в городе Ухань, КНР. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения на 4 декабря 2022г, во всем мире зарегистрировано >641 млн подтвержденных случаев заболевания и 6,6 млн смертей¹.

Особое внимание в процессе пандемии было уделено постковидному синдрому (ПКС). Согласно Ballering AV, et al., из 8 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), у одного формировался ПКС [1]. В настоящее время выделяют две формы ПКС: ранний ПКС, который продолжается от 4 до 6 нед. от начала заболевания и может иметь тяжелой характер; если ПКС продолжается >3 мес., а в отдельных случаях до года, то эту форму обозначили как Long COVID-19. Клинические проявления ПКС зависят от сопутствующих заболеваний пациентов, состояния их иммунной системы, эффективности медикаментозной терапии, назначенной в острый период заболевания. У 20% перенесших COVID-19 симптомы ПКС персистируют до 12 нед., а в 2,3% случаев — до 12 мес. [2]. Многие из этого контингента пациентов, перенесших ПКС, нуждаются в специализированном лечении,

регулярном наблюдении и в повторной госпитализации.

В течение пандемии было апробировано несколько вариантов клинических рекомендаций. В их основе лежало применение противовирусных препаратов, моноклональных антител. В более тяжелых случаях проводились реанимационные мероприятия, включая неинвазивную вентиляцию и искусственную вентиляцию легких. Необходимо отметить высокую эффективность вакцинации как метода первичной профилактики.

Была выполнена серия работ по применению ингаляционной терапии активной формой водорода (АФВ) у пациентов с ПКС [3].

Возрастающий интерес к АФВ основан на его антиоксидантных свойствах и способности влиять на окислительно-восстановительные процессы. Вирусные инфекции, индуцирующие воспалительные реакции, иммунный ответ, приводят к образованию активных форм кислорода [4].

АФВ, являясь восстановителем, обладает эффективным антиоксидантным действием, нейтрализует провоспалительные медиаторы и, таким образом, способствует снижению миграции клеток воспаления в легочную ткань, тем самым сводя к минимуму степень повреждения легких [5]. Кроме того, терапия АФВ оказалась существенно эффективнее стандартно применяемой кислородной поддержки при обострениях хронической обструктивной болезни легких. Этот эффект достигается за счет снижения сопротивления потоку газов в дыхательных путях [6].

¹ <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-7-december-2022>.

Объектом исследования в настоящей работе является конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ). Это научное направление метаболомики получило название бризомика.

КВВ является объектом исследования маркеров воспаления у пациентов с симптомами острой дыхательной недостаточности, перенесших COVID-19, а также служит для оценки эффективности проводимой терапии [7].

Протеомный анализ КВВ позволяет выявлять диагностические и прогностические белковые маркеры [8], а также способствует получению новых знаний о патофизиологических процессах в легких [9], в частности при COVID-19 и ПКС.

Цель настоящего исследования — изучение влияния ингаляционного водорода АФВ на протеом КВВ у пациентов с ПКС.

Материал и методы

Характеристика пациентов. В рандомизированное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены 60 пациентов, перенесших COVID-19 с ПКС в период выздоровления, имеющих клинические проявления синдрома хронической усталости (СХУ) и получавших стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с СХУ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) — 30 человек, которые получали стандартную терапию и ингаляции АФВ (аппарат "SUISONIA", Япония) на протяжении 10 сут. и 2 группа (контрольная) — 30 медицинских работников, которые получали только стандартную терапию. Краткие данные пациентов представлены в таблице 1. Дизайн исследования и подробная характеристика больных, включенных в программу, описаны ранее [3].

Ингаляционная терапия АФВ. Ингаляционная терапия АФВ проводилась через носовую канюлю (Intersurgical Ltd, Великобритания), соединенную с аппаратом "SUISONIA" (Япония). Все пациенты подвергались процедуре ежедневно на протяжении 10 сут. в течение 90 мин согласно инструкции применения оборудования и опыта работы японских коллег.

Сбор и пробоподготовка КВВ. Образцы КВВ собирали в течение 10 мин с помощью специального стандартизованного аппарата Rtube ("Respiratory Research, Inc.", США) в соответствии с разработанными нами ранее протоколами и рекомендациями [10]. Аликвоты КВВ (объем ~1 мл) переносили в полипропиленовые пробирки, устойчивые к низким температурам со слабо-адсорбирующей поверхностью. Собирающую емкость допол-

нительно промывали органическим растворителем; полученный смыв объединяли с КВВ и лиофилизировали до полного высыхания. Высушенные образцы подвергали гидролизу — расщеплению белков с помощью трипсина (Promega, USA); пробы хранили при -80°C до проведения протеомного анализа.

Высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС). Образцы триптических пептидов анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на основе системы нано-ВЭЖХ Dionex Ultimate3000 (Thermo Fisher Scientific, США) и времяпролетного масс-спектрометра высокого разрешения с ионной подвижностью timsTOF Pro (Bruker Daltonics, США). Хроматографическое разделение проводили на C18 капиллярной колонке-эмиттере (25 см×75 мкм, 1,6 мкм, Ion Optics, Parkville, Австралия) при скорости потока 400 нл/мин путем градиентного элюирования от 4 до 90% фазы В в течение 40 мин. Подвижная фаза А состояла из 0,1% муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состояла из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Масс-спектрометрический анализ проводили с использованием метода сбора данных, зависящего от данных (DDA — data dependent acquisition), с параллельным накоплением и последовательной фрагментацией (PASEF). Источник ионизации электрораспылением (ESI) работал при напряжении 1500 В, смещении торцевой пластины 500 В и скорости потока газа-осушителя 3,0 л/мин при температуре 180°C . Измерения проводили в диапазоне m/z от 100 до 1700 Th. Подвижность ионов находилась в пределах от 0,60 до 1,60 В c/cm^2 . Общее время цикла составило 1,88 с, а количество сканирований PASEF MS/MS было установлено равным 10.

Статистический анализ. Списки точных масс пептидов и масс их фрагментов были использованы для поиска и идентификации белков по базе данных при помощи программы Peaks Studio (Bioinformatics Solutions Inc., США, version 8.5). Для идентификации использовали следующие параметры поиска: фермент — трипсин; точность измерения масс родительского иона — 10/25 ppm; точность масс фрагментов — 0.5/0.05 Da; возможные модификации — окисление метионина (Oxidation (M): 15.99), деамидирование остатков глутамина и аспарагина (Deamidation (NQ): 0.98), а также модификации цистеинов во время пробоподготовки с помощью IAC или NEM (Carbamidomethylation: 57.02, N-ethylmaleimide on cysteines: 125.05). Также проводили анализ с использованием режима поиска с допустимым отклонением. Для обеспечения достоверности пороговое значение ложноположительных идентификаций устанавливалось на уровне

Таблица 1

Характеристика пациентов, участвующих в исследовании

	Основная группа		Контрольная группа	
	До терапии	После терапии	1 сут.	10 сут.
Число пациентов, n	30	27	30	21
Средний возраст, лет	51,6±11,3	52,8±10,0	51,2±8,7	50,6±6,6
М/Ж (%)	21/79	22/78	17/83	14/86

Примечание: М/Ж — мужчины/женщины.

Изменения протеома КВВ после водородной терапии



Рис. 1 Сравнительный анализ протеомного состава КВВ исследованных групп при помощи диаграммы Венна.

Примечания: в таблице 2 показано изменение доли белков с разными молекулярными функциями. В исходную группу включены образцы всех участников исследования в 1-е сут. исследования, до начала терапии; на 10-е сут. исследования отдельно показаны результаты для групп, принимавших и не принимавших терапию АФВ ("после терапии" и "без терапии"), соответственно. КВВ — конденсат выдыхаемого воздуха, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COroonaVIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

не 0,1% для спектров, пептидов и белков. После идентификации пептидов и белков проводили количественный анализ их относительного содержания в группах образцов методом LFQ.

Для построения диаграммы Венна был использован ресурс <http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>, анализ молекулярных функций белков проводили, используя ресурс <http://pantherdb.org/> [11].

Результаты

Всего было исследовано 108 проб КВВ: 60 образцов на момент начала исследования и 48 образцов — в конечной точке (12 пациентов выбы-

ло по личным мотивам). Объем пробы собранного конденсата выдыхаемого воздуха составлял 900 ± 400 мкл.

С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения было суммарно идентифицировано 478 белков и 1350 пептидов. Число белков в пробах после терапии АФВ, в среднем, на 12% больше, чем до нее (398 и 349, соответственно). Для более полного анализа были отобраны только белки, которые воспроизводились у >10% пациентов каждой из групп, их суммарное число составило 227. Анализ распределения белков по различным группам пациентов (рисунок 1) показывает, что лишь половина (112) этих белков являются общими для всех групп образцов и выявляются в КВВ до, после и в независимости от водородной терапии. Доминирующая часть этих белков имеет связывающие и каталитические функции, а также структурную молекулярную активность (таблица 2) и, в частности, представлена актинами, миозинами и коллагенами, которые участвуют в воспалении, опосредованном хемокиновыми и цитокиновыми путями, Rho гуанозинтрифосфатазной регуляции цитоскелета, интегриновом сигналинге и сигналинге никотинового ацетилхолинового рецептора, а также участвующими в гликолизе α -енолазой, триозофосфатизомеразой, пируваткиназой и глицеральдегид-3-фосфатизомеразой.

Среди остальных особенно следует отметить белки, которые есть только в исходной группе и перестают выявляться в КВВ после стандартной и ингаляции АФВ (39), а также белки, которые появляются в образцах двух групп на 10-е сут.: 25 из них появляются в обеих группах, 14 — только в контрольной группе, 20 — только в основной группе (рисунок 2).

Кроме качественной разницы в белковых составах КВВ у различных групп, были выявлены и количественные изменения.

В некоторых исходных пробах обеих групп можно наблюдать значительное увеличение интенсивности белков, коррелирующих с анамнезом па-

Таблица 2

Молекулярные функции белков КВВ (%)

Функция	Группа белков (см. рисунок 2)						
	112	6	39	11	20	25	14
Связывание	43,0	50,0	34,2	60,0	22,2	36,4	53,3
Каталитическая активность	30,0	33,3	39,5	20,0	44,4	18,2	33,3
Регуляция молекулярных функций	5,0	—	13,2	20,0	—	9,1	6,7
Структурная молекулярная активность	14,0	—	7,9	—	11,1	27,3	—
Регуляция транскрипции	1,0	—	—	—	—	9,1	—
Транспортная активность	2,0	—	—	—	11,1	—	—
Молекулярная адапторная активность	—	—	2,6	—	11,1	—	—
Молекулярное преобразование	—	16,7	2,6	—	—	—	—
АТФ-зависимая активность	2,0	—	—	—	—	—	6,7

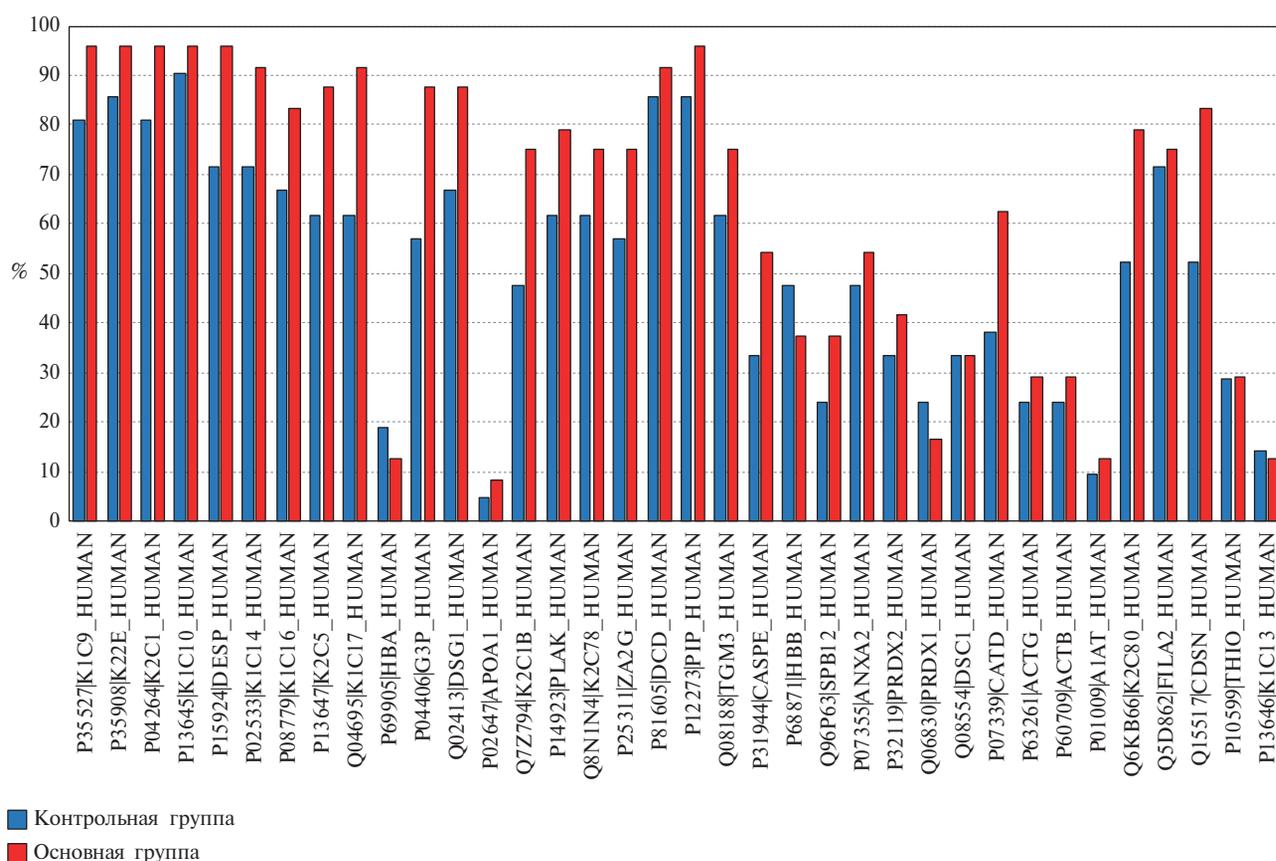


Рис. 3 Доля лиц, у которых относительная концентрация белка увеличилась в ходе исследования.

циентов — уровень белка повышен у курильщиков (проба 331) и пациентов с респираторными патологиями (проба 551 — астма), а также у перенесших COVID-19 в тяжелой степени (проба 151 — длительное течение заболевания).

Тем не менее, количественные изменения 36 белков в совокупности позволили достоверно различить подгруппы до и после прохождения терапии. Результаты, представленные на рисунке 2, отражают более существенное влияние АФВ на количественные изменения ряда белков (рисунок 3 А), чем это имеет место в контрольной группе (рисунок 3 Б). Важно отметить, что среди этих белков есть участники процессов свертывания крови (α -1-антитрипсин), опосредованного хемокинами и цитокинами воспаления, и ряда сигнальных путей (цитоплазматический актин 2), ответа на окислительный стресс (тиоредоксин), гликолиза (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) и пр. Очевидно, переключения этих процессов играют важную роль на этапе восстановления функций легких при ПКС.

На гистограмме представлена доля пациентов в каждой группе, у которых к концу исследования наблюдалось повышение уровня белков КВВ; при этом в группе, получающей водородную терапию, таких пациентов было больше (рисунок 3).

В таблице 3 значимо меняющиеся белки распределены по функциональным группам. Самые большие группы — это структурные и защитные белки. Их концентрация значительно увеличилась в основной группе.

Важно отметить увеличение частоты встречаемости и концентрации в основной группе белка тиоредоксина, выполняющего роль защиты клеток от окислительного стресса путем детоксикации перекисей, а также белка аннексина А2.

Обсуждение

В последние десятилетия в комплексном лечении больных с респираторными патологиями хорошо себя зарекомендовала терапия медицинскими газами [12-14], в частности водородная терапия — ингаляция смесью кислорода и водорода. Имеются сообщения о влиянии АФВ на активность противовоспалительных медиаторов, сложилось предварительное впечатление о спаринг-эффекте водорода и при ингаляции кислородом [6].

Уже в самом начале пандемии были получены данные о преимущественном распространении SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) респираторным путем, в виде аэрозолей, т.е. ингаляционный путь распространения превалировал над желудочно-ки-

шечным, кожным и т.д.². К числу этих аэрозолей, в частности, относится КВВ. В связи с этим многие исследования были посвящены изучению возможности детектирования вирусных частиц в КВВ, особенно ввиду высокого процента ложноотрицательных результатов анализа ротоглоточной среды у клинически положительных пациентов с COVID-19 [15-17].

Выдыхаемый воздух содержит и другие маркеры COVID-19, подходящие для его диагностики: например, в предоперационный период часто проводят детекцию летучих органических соединений с помощью электронного носа [18].

Анализ полученных результатов по белковому составу КВВ показал, что АФВ способствует увеличению доли белков с каталитической, молекулярно-адапторной и транспортной активностями и снижению доли связывающих белков. В то же время, при проведении только стандартной терапии в контрольной группе, наоборот, увеличивается доля связывающих белков и, кроме того, увеличивается аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимая активность. Анализ биологических путей подчеркивает существенную разницу в меняющихся физиологических процессах у пациентов двух групп: в контрольной группе сохраняется существенная роль процессов свертывания (фактор свертывания XIII), интегринового и апоптотического сигналинга (филамин-В и родственный белок теплового шока 71 кДа), проявляется пуриновый биосинтез *de novo* (митохондриальная гуанозинтрифосфат:аденозинмонофосфат фосфотрансфераза АКЗ); тогда как при ингаляции АФВ важную роль играет сигналинг, опосредованный рецепторами гастрина и холицистокинина (кластерин), активизируются цикл трикарбоновых кислот и синтез АТФ (митохондриальные фумаратгидролаза и АТФ-синтаза), метаболизм пурина и проявляются пути спасения аденина и гипоксантина, ксантина и хинина (пурин-нуклеозидфосфорилаза). Таким образом, качественный анализ показывает существенное влияние терапии АФВ на протеом КВВ и отражает характерные изменения физиологических путей с существенным снижением доли провоспалительных процессов, которое происходит в большей степени, чем в контрольной группе, где применяли стандартную терапию.

Представляется немаловажным присутствие среди значимо меняющихся белков большого числа кератинов, что заслуживает дополнительного обсуждения. В предыдущих работах было показано, что цитоскелетные кератины являются основными белковыми компонентами КВВ как у курьщиков, так и у некурящих здоровых людей [19].

Таблица 3

Распределение идентифицированных белков по функциональным группам

Структурные белки		
№	Белок	ID и ген белка
1	Keratin type I cytoskeletal 9	P35527 K1C9_Human
2	Keratin type I cytoskeletal 10	P13645 K1C10_Human
3	Keratin type I cytoskeletal 13	P13646 K1C13_Human
4	Keratin type I cytoskeletal 14	P02533 K1C14_Human
5	Keratin type I cytoskeletal 16	P08779 K1C16_Human
6	Keratin type I cytoskeletal 17	Q04695 K1C17_Human
7	Keratin type II cytoskeletal 1	P04264 K2C1_Human
8	Keratin type II cytoskeletal 1b	Q7Z794 K2C1b_Human
9	Keratin type II cytoskeletal 2 epidermal	P35908 K22E_Human
10	Keratin type II cytoskeletal 5	P13647 K2C5_Human
11	Keratin type II cytoskeletal 78	Q8N1N4 K2C78_Human
12	Keratin type II cytoskeletal 80	Q6KB66 K2C80_Human
13	Desmoplakin	P15924 DESP_Human
14	Decmoglein-1	Q02413 DDSG1_Human
15	Desmocollin-1	Q08554 DSC1_Human
16	Junction plakoglobin	P14923 PLAK_Human
17	Filaggrin-2	Q5D862 FLG2_Human
Сократительные белки		
18	Actin cytoplasmic 2	P63261 ACTG_Human
19	Actin cytoplasmic 1	P60709 ACTB_Human
Транспортные белки		
20	Apolipoprotein A-I	P02647 APOA1_Human
21	Hemoglobin subunit α	P69905 HBA_Human
22	Hemoglobin subunit β	P68871 HBB_Human
Ферменты		
23	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	P04406 G3P_Human
24	Prolactin-inducible protein	P12273 PIP_Human
25	Protein-glutamine gamma-glutamyl-transferase E	Q08188 TGM3_Human
26	Caspase-14	P31944 CASPE_Human
27	Cathepsin D	P07339 CATD_Human
Защитные белки		
28	Corneodesmosin	Q15517 CDSN_Human
29	Dermcidin	P81605 DCD_Human
30	α -1-antitrypsin	P01009 A1AT_Human
31	Serpin B12	Q96P63 SPB12_Human
32	Annexin A2	P07355 ANXA2_Human
33	Thioredoxin	P10599 THIO_Human
34	Peroxiredoxin-1	Q06830 PRDX1_Human
35	Peroxiredoxin-2	P32119 PRDX2_Human
36	Zinc- α -2-glycoprotein	P25311 ZA2G_Human

Согласно каталогу белков человека, цитокератины СК 1, 2, 9 и 10 — эпидермального происхождения, поэтому считается, что данные белки вносятся при пробоподготовке или имеют экзогенное происхождение, т.е. не относятся к белкам дыхательных путей [20]. В предыдущем исследовании выдвинуто предположение, что эти экзогенные кератины

² <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>. 06.07.2021.

в КВВ являются свободно циркулирующими белками воздуха [19].

Кератины также являются основными структурными белками в эпителиальных клетках, повышенная секреция кератинов у пациентов после водородной терапии обусловлена, по-нашему мнению, освобождением респираторного тракта от поврежденного эпителия.

Из некератиновых белков наиболее часто в КВВ встречается дермцидин — белок-антибиотик, обладающий антибактериальной и протеолитической активностью. Известно, что дермцидин секретируется потовыми железами человека [21], экспрессия дермцидина наблюдается и во многих других тканях, включая респираторный тракт.

Содержание защитного белка аннексина А2 увеличивается в группе после водородной терапии. Этот белок имеет решающее значение для фибринолиза в легких, действуя как корецептор, который активирует эндогенный тканевый активатор плазминогена для лизиса тромбов и стимуляции клиренса фибрина. Аннексин А2 способствует эластичности легких, а также участвует в стабилизации и восстановлении клеточных мембран клеток легочного эпителия, тем самым предотвращая апоптоз [22].

Литература/References

1. Ballering AV, van Zon SKR, olde Hartman TC, et al. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: An observational cohort study. *Lancet*. 2022;400:452. doi:10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
2. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27:626-31. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
3. Shogenova LV, Truong TT, Kryukova NO, et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986. (In Russ.) Шогенова Л.В., Чьонг Тхи Тует, Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2986. doi:10.15829/1728-8800-2021-2986.
4. Erlich JR, To EE, Liang S, et al. Targeting Evolutionary Conserved Oxidative Stress and Immunometabolic Pathways for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32(13):993-1013. doi:10.1089/ars.2020.8028.
5. Moon DH, Kang DY, Haam SJ, et al. Hydrogen gas inhalation ameliorates lung injury after hemorrhagic shock and resuscitation. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1519-27. doi:10.21037/jtd.2019.03.23.
6. Zheng ZG, Sun WZ, Hu JY, et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Respir Res*. 2021;22:149. doi:10.1186/s12931-021-01740-w.
7. Pierucci P, Vaschetto R, Carpagnano GE. Is it feasible to collect exhaled breath condensate in COVID-19 patients undergoing noninvasive ventilatory support? *ERJ Open Res*. 2021;7:00071-2021. doi:10.1183/23120541.00071-2021.
8. Zakharova N, Kozyr A, Ryabokon A, et al. Mass spectrometry based proteome profiling of the exhaled breath condensate for lung cancer biomarkers search. *Expert Rev Proteomics*. 2021;18(8):637-42. doi:10.1080/14789450.2021.1976150.
9. Lacombe M, Marie-Desvergne C, Combes F, et al. Proteomic characterization of human exhaled breath condensate. *J Breath Res*. 2018;12:021001. doi:10.1088/1752-7163/aa9e71.
10. Kononikhin AS, Brzhozovskiy AG, Ryabokon AM, et al. Proteome Profiling of the Exhaled Breath Condensate after Long-Term Spaceflights. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4518. doi:10.3390/ijms20184518.
11. Mi H, Ebert D, Muruganujan A, et al. PANTHER version 16: a revised family classification, tree-based classification tool, enhancer regions and extensive API. *Nucleic Acids Res*. 2021;49:394-403. doi:10.1093/nar/gkaa1106.
12. Zafonte RD, Wang L, Arbelaez CA, et al. Medical Gas Therapy for Tissue, Organ, and CNS Protection: A Systematic Review of Effects, Mechanisms, and Challenges. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(13):e2104136. doi:10.1002/adv.202104136.
13. Shogenova LV, Petrikov SS, Zhuravel SV, et al. Thermal Helium-Oxygen Mixture as Part of a Treatment Protocol for Patients with COVID-19. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(5S):353-62. (In Russ.) Шогенова Л.В., Петриков С.С., Журавель С.В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(5S):353-62. doi:10.15690/vramn1412.
14. Varfolomeev SD, Panin AA, Bykov VI, et al. Thermovaccination — thermoheliox as a stimulator of the immune response. Kinetics of the synthesis of antibodies and C-reactive protein in coronavirus infection. *Chem-Biol Interact*. 2021;334:109339. doi:10.1016/j.cbi.2020.109339.

Заключение

Результаты проведенного исследования группы медицинских сотрудников, перенесших COVID-19 и включенных в исследование в связи с ПКС, позволяют заключить, что применение водородной терапии способствует переключению ряда физиологических процессов, что может влиять на успех восстановительного лечения при ПКС. В частности, полученные результаты указывают на активацию водородной терапией аэробного синтеза АТФ в митохондриях, что хорошо соотносится с выявленным лабораторными исследованиями снижением уровня лактата (отражающим снижение анаэробного гликолиза) в крови исследованных пациентов [20]. Представляется важным, что данная терапия может тормозить провоспалительные процессы, негативно влияя на процессы свертывания и сигнальные пути интегринов и апоптоза, и, кроме того, активировать защитные пути, цикл трикарбонных кислот, FAS-сигналинг и метаболизм пурина, что может быть важным для эффективного восстановления после перенесенного COVID-19.

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

15. Ryan DJ, Toomey S, Madden SF, et al. Use of exhaled breath condensate (EBC) in the diagnosis of SARS-COV-2 (COVID-19). *Thorax*. 2021;76:86-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215705.
16. Sawano M, Takeshita K, Ohno H, et al. A short perspective on a COVID-19 clinical study: 'diagnosis of COVID-19 by RT-PCR using exhale breath condensate samples'. *J Breath Res*. 2020;14:042003. doi:10.1088/1752-7163/abb99b.
17. Loconsole D, Paola P, Daniele C, et al. Exhaled breath condensate (EBC) for SARS-CoV-2 diagnosis still an open debate. *J Breath Res*. 2022;16:027101. doi:10.1088/1752-7163/ac4dd3.
18. Wintjens A, Hintzen KFH, Engelen SME, et al. Applying the electronic nose for pre-operative SARS-CoV2 screening. *Surg Endosc*. 2020;2:1-8. doi:10.21203/rs.3.rs-91868/v1.
19. Kurova V, Anaev E, Kononikhin A, et al. Proteomics of exhaled breath: methodological nuances and pitfalls. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(6):706-12. doi:10.1515/CCLM.2009.166.
20. Hoffmann H, Tabaksblat L, Enghild J, et al. Human skin keratins are the major proteins in exhaled breath condensate. *Eur Respir J*. 2008;31(2):380-4. doi:10.1183/09031936.00059707.
21. Schittek B, Hipfel R, Sauer B, et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat Immunol*. 2001;2(12):1133-37. doi:10.1038/ni732.
22. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58:210098. doi:10.1183/13993003.00918-2021.

Синдром Шатерье у больной с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: клинический случай

Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Кондратьев М. Ю., Хлынин М. С.,
Гарганеева А. А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

В статье представлен клинический случай развития синдрома Шатерье после имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) у больной с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. При госпитализации в специализированный кардиологический стационар у пациентки на электрокардиограмме (ЭКГ) имела место фибрилляция предсердий (ФП) с частотой желудочковых сокращений 49 уд./мин, депрессия сегмента ST до 1 мм в отведениях I, II, V4-V6. С учетом данных суточного мониторирования ЭКГ (паузы до 5,2 сек на фоне ФП) и наличия эквивалентов синдрома Морганьи-Эдамса-Стокса, принято решение об имплантации однокамерного ЭКС. Сразу после имплантации ЭКС на ЭКГ зарегистрирована ФП, работа ЭКС в режиме VVI 60 импульсов/мин. На второй день после оперативного лечения проведено перепрограммирование ЭКС — снижение минимальной частоты стимуляции с 60 до 45 импульсов/мин. На третий день после имплантации ЭКС были выявлены изменения конечной части желудочкового комплекса в виде отрицательных зубцов T в отведениях I, II, III, aVF, V2-V6, депрессии сегмента ST V3-V6 до 1,5 мм. Проводилась дифференциальная диагностика выявленных изменений с другими клиническими состояниями, сопровождающимися нарушением процессов реполяризации по данным

ЭКГ. В динамике продемонстрирована нормализация ЭКГ картины через 2,5 мес.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, электрокардиостимулятор, фибрилляция предсердий, синдром Шатерье, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/12-2022

Рецензия получена 26/12-2022

Принята к публикации 01/02-2023



Для цитирования: Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Кондратьев М. Ю., Хлынин М. С., Гарганеева А. А. Синдром Шатерье у больной с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3507. doi:10.15829/1728-8800-2023-3507. EDN COHXID

Chatterjee phenomenon in a patient with heart failure with preserved ejection fraction: a case report

Vitt K. N., Kuzheleva E. A., Tukish O. V., Kondratiev M. Yu., Khlynin M. S., Garganeeva A. A.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

The article presents a case report of the Chatterjee phenomenon after implantation of a pacemaker in a patient with heart failure with preserved ejection fraction. During hospitalization in a specialized cardiology hospital, the patient's electrocardiogram (ECG) showed atrial fibrillation (AF) with a ventricular rate of 49 bpm, ST segment depression of 1 mm in I, II, III, aVF, V2-V6 leads. Taking into account the data of 24-hour ECG monitoring (pauses up to 5,2 seconds with AF) and Stokes-Adams syndrome equivalents, a decision was made to implant a single-chamber pacemaker. Immediately after the pacemaker implantation, AF was registered on the ECG with a pacemaker VVI mode of 60 pulses/min. On the second day after intervention, the pacemaker was reprogrammed in the form of reducing the minimum pacing rate from 60 to 45 pulses/min. On the third day after pacemaker implantation, altered terminal ventricular complex part was detected in

the form of negative T waves in I, II, III, aVF, V2-V6 leads, as well as ST segment depression in V3-V6 to 1,5 mm. Differential diagnosis of the identified abnormalities with other clinical conditions accompanied by impaired repolarization processes according to ECG data was carried out. In dynamics, normalization of the ECG picture after 2,5 months was demonstrated.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, pacemaker, atrial fibrillation, Chatterjee phenomenon, case report.

Relationships and Activities: none.

Vitt K. N.* ORCID: 0000-0002-2629-6466, Kuzheleva E. A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Tukish O. V. ORCID: 0000-0002-7661-5808, Kondratiev M. Yu. ORCID: 0000-0002-1747-9041, Khlynin M. S. ORCID:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: karinavitt@list.ru

[Витт К. Н.* — м.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2629-6466, Кужелева Е. А. — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Тукиш О. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-7661-5808, Кондратьев М. Ю. — м.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-1747-9041, Хлынин М. С. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900].

0000-0002-9885-5204, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Corresponding author: karinavitt@list.ru

Received: 19/12-2022

Revision Received: 26/12-2022

Accepted: 01/02-2023

For citation: Vitt K. N., Kuzheleva E. A., Tukish O. V., Kondratiev M. Yu., Khlynin M. S., Garganeeva A. A. Chatterjee phenomenon in a patient with heart failure with preserved ejection fraction: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3507. doi:10.15829/1728-8800-2023-3507. EDN COHXID

АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, НЛС — нарушение локальной сократимости, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ключевые моменты

- Имплантация электрокардиостимулятора может привести к развитию синдрома Шатерье (феномена памяти), проявляющегося нарушением процессов реполяризации диффузного характера на электрокардиограмме.
- Для диагностики данного синдрома необходимо исключение других причин изменений на электрокардиограмме: повреждения миокарда ишемического и воспалительного генеза, тромбоэмболии легочной артерии, приема некоторых лекарственных препаратов и др.
- Осведомленность клиницистов о существовании данного феномена поможет избежать излишних диагностических, в т.ч. инвазивных вмешательств, увеличения финансовых затрат на здравоохранение.

Key messages

- Pacemaker implantation can lead to Chatterjee phenomenon, which is manifested by impaired repolarization according to the electrocardiography.
- To diagnose Chatterjee phenomenon, other causes of electrocardiographic changes should be ruled out, such as ischemic and inflammatory myocardial pathology, pulmonary embolism, taking medications, etc.
- Clinicians' awareness about this phenomenon will help to avoid an unnecessary diagnostic, including invasive interventions, as well as the increase in healthcare costs.

Введение

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) представляет собой гетерогенный фенотип сердечной недостаточности, характеризующийся высокой заболеваемостью и смертностью [1]. Большинство пациентов с СНсФВ — люди пожилого возраста, имеющие множество коморбидных заболеваний [2, 3]. Структурные изменения при СНсФВ приводят к электрической нестабильности миокарда и, как следствие, к развитию нарушений ритма сердца и проводимости. Одним из основных видов нарушений ритма сердца у больных с сердечной недостаточностью является фибрилляция предсердий (ФП), а брадисистолическая форма ФП при наличии клинически значимых пауз и редкого ритма, сопровождающегося синдромом Морганьи-Эдамса-Стокса или его эквивалентами, служит показанием к имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [4]. В литературе описан феномен, проявляющийся изменениями конечной части спонтанного желудочкового комплекса на электрокардиограмме (ЭКГ) после имплантации ЭКС, обусловленный изменениями в реполяриза-

ции миокарда — синдром Шатерье (синдром памяти) [5, 6]. В статье представлен клинический случай развития данного синдрома у пациентки с СНсФВ в раннем послеоперационном периоде после имплантации ЭКС.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациентка М., 72 лет, госпитализирована в плановом порядке 05.05.2022 для проведения имплантации ЭКС по поводу брадисистолической формы ФП, проявляющейся приступами слабости, головокружения на фоне пауз сердечного ритма до 5,2 сек.

Пациентка предъявляла жалобы на чувство сдавления в левой половине грудной клетки без иррадиации, при значительной физической нагрузке; одышку инспираторного характера при обычной физической нагрузке (при ходьбе на 450 м, подъеме на 2 этаж); урежение пульса до 40 уд./мин, сопровождающееся чувством слабости и головокружением; отеки голеней.

Из анамнеза: стаж гипертонической болезни 12 лет. ФП впервые диагностирована 10 лет назад.

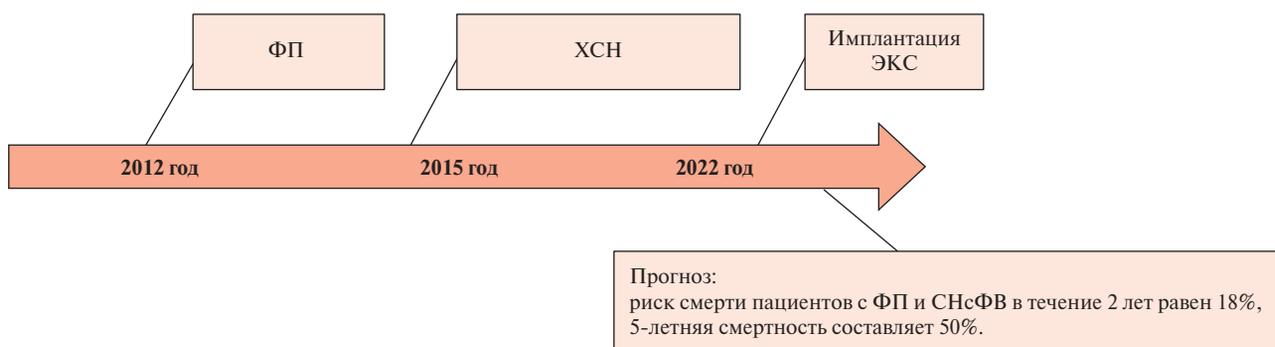


Рис. 1 Хронология течения болезни.

Примечание: СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Назначался амиодарон, на фоне лечения восстановления синусового ритма не регистрировалось. Сахарный диабет (СД) в течение 6 лет, назначен метформин 2000 мг/сут.

Стенокардитические боли беспокоят ~5 лет, возникают при выраженной физической нагрузке, купируются самостоятельно в течение нескольких мин. С 2015г отметила появление одышки, быстрой утомляемости при ходьбе на 700 м, подъеме на 3 этаж. В течение года имело место постепенное ухудшение переносимости физической нагрузки из-за усиления одышки при ходьбе на 450 м, подъеме на 2 этаж, появление отеков ног до уровня нижней трети голени. Наблюдались у участкового терапевта, к терапии добавлен диуретик, однако пациентка принимала его нерегулярно. В последние 6 мес. отмечает приступы резкой слабости, головокружения на фоне урежения пульса, в связи с чем в середине апреля 2022г была направлена к кардиологу в амбулаторном порядке. Учитывая наличие брадисистолической формы ФП, пациентке была рекомендована госпитализация для проведения имплантации ЭКС.

При поступлении пациентка принимала: торасемид 10 мг/сут. (нерегулярно), спиронолактон 50 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., периндоприл 10 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., дабигатран 300 мг/сут.

Результаты физикального осмотра

Состояние удовлетворительное. Тоны сердца аритмичные, частота сердечных сокращений 52 уд./мин. Частота пульса 46 уд./мин (дефицит пульса 6 уд./мин). Артериальное давление (АД) 130/78 мм рт.ст. Дыхание жесткое, хрипов нет. Печень не увеличена. Отмечались симметричные отеки ног до уровня нижней трети голени.

Предварительный диагноз

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения функционального класса (ФК) I. ФП, постоянная форма, брадисистолия. CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke

(2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) — шкала для оценки риска тромбозмемболических осложнений у больных с ФП) 5 баллов, HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly — шкала для оценки риска кровотечения у больных с ФП) 1 балл. Эквиваленты синдрома Морганьи-Эдамса-Стокса.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертония. Дислипидемия. Ожирение I ст. Атеросклероз сонных артерий (стеноз до 30% с обеих сторон). СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) <7,5%. Диабетическая полинейропатия. Риск 4. Целевое АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Осложнение основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II Б стадии с сохраненной фракцией выброса (ФВ), ФК II (по NYHA).

Временная шкала (рисунок 1)

Диагностическая оценка

Проведенные исследования в стационаре. Эхокардиография (ЭхоКГ) от 05.05.2022г: дилатация левого предсердия, индексированный объем левого предсердия составлял 86,5 мл/м². Гипертрофии ЛЖ нет, индекс массы миокарда ЛЖ — 91 г/м², ФВ ЛЖ — 61%. E (скорость наполнения ЛЖ в раннюю диастолу) 89 см/с, e' (усредненная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу) 6 см/с, E/e' (соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу) — 14,8. Нарушений локальной сократимости (НЛС) нет. Митральная и трикуспидальная регургитация I ст., створки не изменены. Увеличено систолическое давление в правом желудочке (ПЖ) до 46 мм рт.ст. В перикардальном пространстве, плевральных синусах жидкости нет. По результатам теста с 6-минутной ходьбой пройденная дистанция составила 400 м.

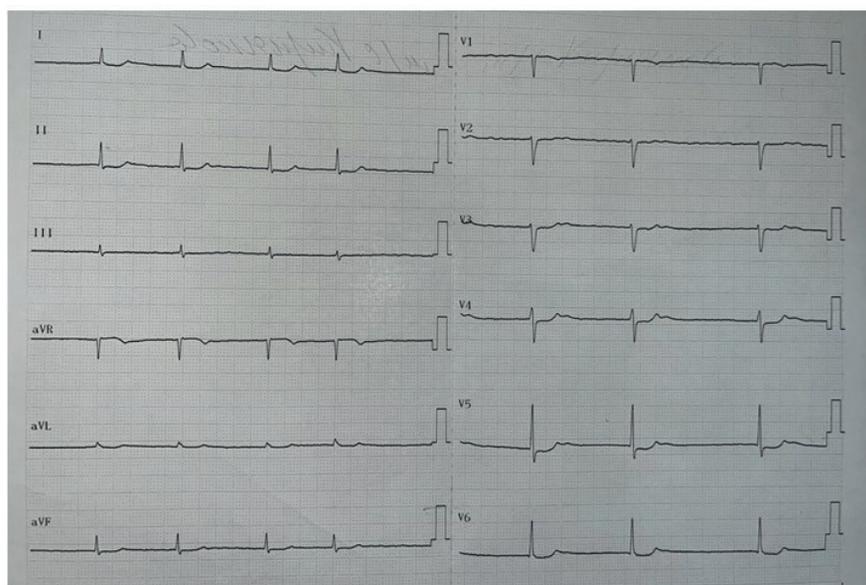


Рис. 2 ЭКГ (05.05.2022) при поступлении, до имплантации ЭКС: ФП, усредненная ЧЖС 49 уд./мин, горизонтальное положение ЭОС. Депрессия сегмента ST до 1 мм V4-6, I, II.

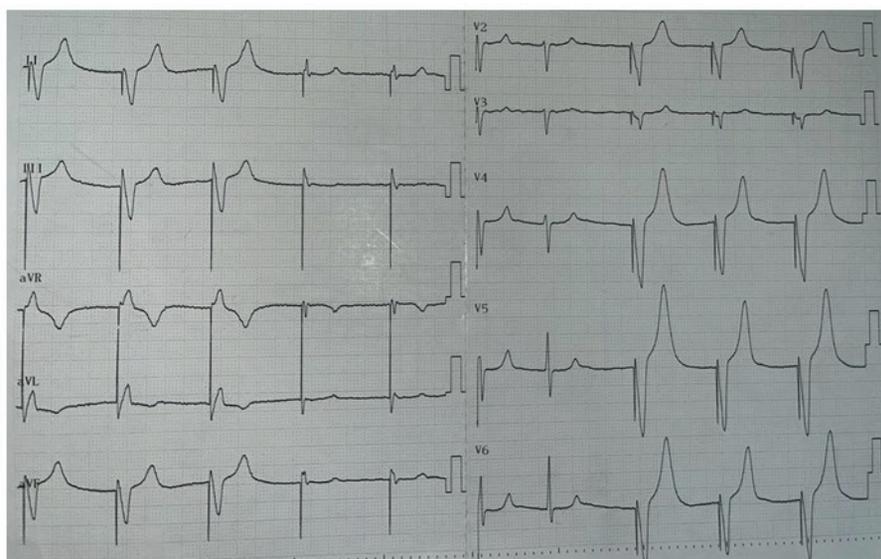


Рис. 3 ЭКГ в день имплантации ЭКС (18.05.2022): ритм ЭКС в режиме VVI на фоне ФП, ЧЖС 62 уд./мин.

По результатам нагрузочной однофотонной эмиссионной томографии миокарда дефекта миокардиальной перфузии выявлено не было.

Показатели общего анализа крови в норме, в биохимическом анализе крови: глюкоза 6,5 ммоль/л, сердечная фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) 15 ЕД/л, HbA_{1c} 5,78%, общий холестерин 3,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,11 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л, С-реактивный белок — 3,4 мг/л, D-димер <250 нг/мл.

ЭКГ при поступлении: ФП с усредненной частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 49 уд./мин. Горизонтальное положение электрической

оси сердца (ЭОС). Депрессия ST до 1 мм в V4-6, I, II (рисунок 2). Ритмурежающие препараты пациентка не принимала.

18.05.2022 проведена первичная имплантация однокамерного ЭКС VIRSAR SR электрода: BEFLEX RF45D, режим стимуляции VVI.

После имплантации ЭКС (18.05.2022) на ЭКГ отмечалась ФП, работа ЭКС в режиме VVI 60 импульсов/мин (рисунок 3).

На второй день после операции (19.05.2022) проведена проверка работы ЭКС, минимальная частота стимуляции снижена с 60 до 45 имп./мин. На третий день после имплантации (20.05.2022) на ЭКГ ФП с ЧЖС 70 уд./мин. Отмечалось измене-

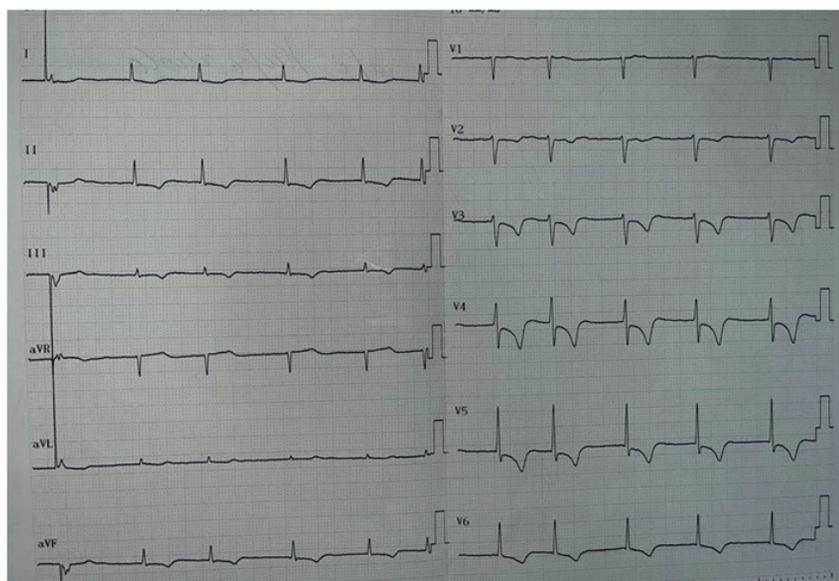


Рис. 4 ЭКГ на 3 день после имплантации ЭКС (20.05.2022): ФП с ЧЖС 70 уд./мин, ЭОС не отклонена. Депрессия ST V3-V6 до 1,5 мм, отрицательные зубцы Т в I, II, III, aVF, V2-V6.

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований

Дата	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	КФК, ммоль/л	КФК-МВ, ммоль/л	Тропонин-I количественный, нг/л	Калий в сыворотке, ммоль/л	D-димер, 250 нг/мл
20.05.2022	7,56	13	3,4	137	14,2	8,2	4,84	<250
24.05.2022				93	17	6	4,6	
25.05.2022				123	16			
26.05.2022				101	13		5,08	
27.05.2022	6,76	12	2,9	76	15	5,3	4,8	

Примечание: КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — сердечная фракция КФК, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

ние ЭКГ картины в виде появления депрессии ST в V3-V6 до 1,5 мм. Впервые были зарегистрированы отрицательные зубцы Т в I, II, III, aVF, V2-V6 (рисунк 4). За время госпитализации ЭКГ-картина не изменялась.

Клинический диагноз

На основании клинических, лабораторно-инструментальных данных пациентке был выставлен диагноз:

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения ФК I. ФП, постоянная форма, брадисистолия. CHA₂DS₂-VASc 5 баллов, HAS-BLED 1 балл. Эквиваленты синдрома Морганьи-Эдамса-Стокса.

Операция (18.05.2022): первичная имплантация однокамерного ЭКС VIRSAR SR электрода: BEFLEX RF45D.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертония. Дислипидемия. Ожирение 1 ст. Атеросклероз сонных артерий (стеноз до 30% с обеих сторон). СД 2 типа, целевой уровень HbA_{1c} <7,5%,

достигнутый 5,78%. Диабетическая полинейропатия. Риск 4. Целевое АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Осложнение основного заболевания: ХСН II Б стадии с сохраненной ФВ, ФК II (NYHA).

Дифференциальная диагностика

Проводилась дифференциальная диагностика изменений на ЭКГ с острым коронарным синдромом и другими возможными причинами диффузных нарушений реполяризации. Поскольку после операции пациентка ангинозных болей не отмечала, а маркеры острого повреждения миокарда были в пределах референсного диапазона (таблица 1), диагноз острый коронарный синдром был исключен.

Препараты, вызывающие нарушения процессов реполяризации (дигоксин и др.), не назначались, электролиты, показатели общего анализа крови, скорости оседания эритроцитов, С-реактивный белок были в норме, данных за острый воспалительный процесс получено не было. При повторном анализе уровня D-димера — результат <250 нг/мл. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) была исключена ввиду низкого риска по шкалам Geneva и Wells [7].

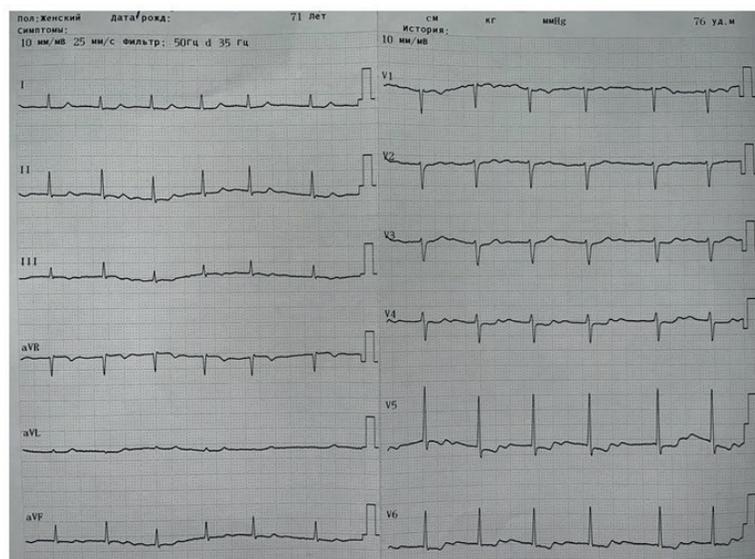


Рис. 5 ЭКГ через 2,5 мес. после имплантации ЭКС (09.08.2022): ФП с ЧЖС 76 уд./мин. Депрессия ST V4-6 до 1 мм, двухфазные зубцы T V5-V6.

Проведено повторное ЭхоКГ исследование (20.05.2022): ФВ ЛЖ 65%. НЛС нет. В правых камерах сердца электрод ЭКС, без патологии, систолическое давление в ПЖ 45 мм рт.ст. Признаков перегрузки правых отделов сердца нет. ЭхоКГ-картина без отрицательной динамики. Сатурация составила 97-98%. Таким образом, острое повреждение миокарда ишемического и воспалительного генеза, ТЭЛА, электролитные нарушения были исключены.

Медицинские вмешательства

После проверки работы ЭКС к лечению добавлен бисопролол в дозе 2,5 мг/сут. Таким образом, к моменту выписки пациентка получала следующую терапию: бисопролол 2,5 мг/сут., торасемид 10 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., аторвастатин 40 мг/сут., периндоприл 10 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., дабигатран 300 мг/сут. С учетом данных липидного спектра доза аторвастатина была увеличена.

Динамика и исходы

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, на фоне регулярного приема назначенных лекарственных препаратов отеков не отмечала. Через 2,5 мес. при регистрации ЭКГ (09.08.2022): ФП с ЧЖС 76 уд./мин. Депрессия ST в V4-V6 уменьшилась до 1 мм, зубцы T в V2-V4 стали положительными, в V5-V6 регистрировались 2-фазные зубцы T (рисунок 5). ЭКГ картина вернулась к исходной.

Обсуждение

Несмотря на то, что о существовании синдрома Шатерье известно много лет, данный феномен часто остается недиагностированным в клинической практике. ЭКГ-картина характеризуется стойкими, но обратимыми изменениями зубца T,

которые могут сохраняться в течение нескольких мес. после имплантации ЭКС [8]. Длительность сохранения изменений зависит от выраженности аномальной деполяризации, в нашем случае стимуляции ПЖ. Стимуляция верхушки ПЖ связана с возникновением более выраженных изменений, в отличие от стимуляции базальных отделов, считающейся более физиологической, по причине анатомической близости к пучку Гиса.

Лежащие в основе механизмы неясны, но существующие данные указывают на модификацию специфических калиевых каналов и изменения процессов фосфорилирования белка, связывающего циклический аденозинмонофосфат-чувствительный элемент (CREB) [9]. По мнению некоторых авторов, выявленные нарушения возникают в результате изменения передачи сигналов рецепторам ангиотензина II, а также изменения потенциала действия вследствие механического напряжения [10].

При верификации синдрома необходимо исключение других причин инверсии зубца T. Подозрение на ишемию миокарда требует тщательного сбора анамнеза, неинвазивных методов исследования, при наличии показаний — коронарографии. НЛС, гипертрофию камер сердца, ТЭЛА исключается с помощью ЭхоКГ. Необходимо оценить медикаментозную терапию, способную изменить реполяризацию сердца (пропафенон и др.) [8, 9]. По данным некоторых авторов, для диагностики синдрома Шатерье могут быть использованы тест ингибиции кардиостимулятора и калиевая проба [11].

К одному из механизмов феномена памяти относят активацию симпатoadrenalовой системы, в т.ч. при ХСН, которая приводит к ускорению атрио-вентрикулярного проведения и увеличению ЧЖС.

Вследствие данного механизма может развиваться декомпенсация ХСН, особенно при наличии ФП.

Несмотря на убеждение, что синдром Шатерье имеет благоприятный прогноз, в литературе встречаются упоминания о серьезных последствиях измененной активации желудочков, включающие ухудшение механической функции сердца [12] и восприимчивость к жизнеугрожающим аритмиям [13].

Заключение

Учитывая тот факт, что в настоящее время регистрируется увеличение числа пациентов, нуждающихся в кардиостимуляции, информации о возможных электрокардиографических феноменах должно уделяться пристальное внимание. Синдром

Шатерье является недостаточно диагностируемым состоянием, и клиницисты должны знать о вероятности его развития, чтобы избежать излишних диагностических, в т.ч. инвазивных вмешательств, необоснованных госпитализаций.

Прогноз для пациента

Риск неблагоприятных событий у пациентов с ФП и СНсФВ в течение двух лет составляет 18%, 5-летняя смертность достигает 50%.

Информированное согласие

Пациентка подписала письменное информированное согласие на публикацию клинического случая.

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

Литература/References

1. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: 94 prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
2. Oshchepkova EV, Lazarev NV, Satlykova DF, et al. The first results of the Russian Register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22-8. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Сатлыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22-8. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28.
3. Shukurov RT, Abdullaev TA. Gender difference and comorbidities in chronic heart failure patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):87-91. (In Russ.) Шукуров Р. Т., Абдуллаев Т. А. Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):87-91. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-87-91.
4. 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.
5. Chatterjee K, Harris A, Davies G, et al. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *Br Heart J*. 1969;31:770-9.
6. Yalymov AA, Shekhyan GG, Shchikota AM. Causes and clinical significance of the ECG phenomenon of ST segment depression. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):108-18. (In Russ.) Ялымов А. А., Шехян Г. Г., Щикота А. М. и др. Причины и клиническое значение ЭКГ-феномена депрессии сегмента ST. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):108-18.
7. Belyalov FI. The use of scales in clinical practice. Part II. *Thromboembolism. Clinical Medicine*. 2016;12:928-31. (In Russ.) Белялов Ф. И. Использование шкал в клинической практике. Часть II. Тромбоэмболии. *Клиническая медицина*. 2016;12:928-31. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-12-928-931.
8. Treshkur TV, Kamshilov EA, Gordeev OL. Electrocardiostimulation in clinical practice. SPb.: INKART, 2002, 160 p. (In Russ.) Трешкур Т. В., Камшилова Е. А., Гордеев О. Л. Электрокардиостимуляция в клинической практике. С.-Пб.: ИНКАРТ, 2002, 160 с.: ил. ISBN: 5-93396-006-3.
9. Patberg KW, Plotnikow A, Giannulin R, et al. Cardiac memory is associated with alterations in the cAMP responsive element binding protein and its phosphorylation form. *PACE*. 2001;24:645.
10. Oliveira M, Azevedo O, Calvo L, et al. Cardiac Memory, an Underdiagnosed Condition. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30(4):359-62. ISSN: 2359-5647. doi:10.5935/2359-4802.20170048.
11. Kernohan RJ. Post-paroxysmal tachycardia syndrome. *Br Heart J*. 1969;31:803-6.
12. Iskenderov BG, Lokhina TV, Minkin AA. Differential diagnosis of myocardial ischemic injury in conditions of permanent cardiac pacing. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;(3):15-8. (In Russ.) Искендеров Б. Г., Лохина Т. В., Минкин А. А. Дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда на фоне постоянной электрокардиостимуляции. *Российский кардиологический журнал*. 2003;(3):15-8.
13. Haverkamp W, Hordt M, Breithardt G, et al. Torsade de pointes secondary to d,l-sotalol after catheter ablation of incessant atrioventricular reentrant tachycardia-evidence for a significant contribution of the "cardiac memory". *Clin Cardiol*. 1998;21:55-8.

Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России. Иркутск, Россия

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место среди всех причин смерти, стойкой нетрудоспособности и инвалидизации населения. В последние годы отмечается увеличение числа случаев сердечно-сосудистой коморбидности, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, трудностям в подборе терапии и ухудшению прогноза. Актуальным и активно обсуждаемым направлением в данной области является кардиоревматология. Одной из наиболее распространенных ревматических патологий является остеоартрит. Исследователи выделяют ряд негативных факторов, отягощающих течение сердечно-сосудистой патологии при наличии остеоартрита: регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, хронический болевой синдром, уменьшение подвижности. В обзоре приводятся современные данные, касающиеся обсуждаемой проблемы, в частности современное понимание патогенетических взаимосвязей. Освещаются вопросы безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Описываются возможности применения у данной группы пациентов современных иммуно-

логических цитокинов на примере галектина-3 в качестве маркера прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/09-2022

Рецензия получена 04/11-2022

Принята к публикации 29/12-2022



Для цитирования: Анкудинов А. С., Калягин А. Н. Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3416. doi:10.15829/1728-8800-2023-3416. EDN PGYFUL

Pathogenetic features of cardiovascular pathology in patients with osteoarthritis

Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.

Irkutsk State Medical University. Irkutsk, Russia

Cardiovascular pathology occupies a leading place among all causes of death and permanent disability of the population. In recent years, there has been an increase in the number of cardiovascular comorbidity cases, which leads to a significant deterioration in the quality of life, difficulties in the selection of therapy and a worse prognosis. Cardiorheumatology is an actual and actively discussed direction in this area. One of the most common rheumatic pathologies is osteoarthritis. Researchers identify a number of factors aggravating the course of cardiovascular pathology in the presence of osteoarthritis: regular intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs, chronic pain syndrome, decreased mobility. The review provides current data on the problem under discussion, in particular, the current understanding of pathogenetic relationships. The issues of safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular patients are highlighted. The potential of using modern immunological cytokines in this group of patients are described using the example of galectin-3 as a marker of prognosis.

Keywords: hypertension, coronary artery disease, heart failure, osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Ankudinov A. S.* ORCID: 0000-0002-5188-7997, Kalyagin A. N. ORCID: 0000-0002-2708-3972.

*Corresponding author:
andruhin.box@ya.ru

Received: 15/09-2022

Revision Received: 04/11-2022

Accepted: 29/12-2022

For citation: Ankudinov A. S., Kalyagin A. N. Pathogenetic features of cardiovascular pathology in patients with osteoarthritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3416. doi:10.15829/1728-8800-2023-3416. EDN PGYFUL

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Остеоартрит (ОА) значительно ухудшает течение артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, прогноз для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ассоциируется с нарушениями липидного профиля.

Что добавляют результаты исследования?

- На фоне ухудшения течения артериальной гипертензии у пациентов с ОА, на фоне повышенного давления, наблюдается нарушение физического и химического гомеостаза сустава, что ведет к прогрессии его деструкции.
- Согласно данным литературного обзора получены экспериментальные данные о положительном влиянии β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов на течение ОА.
- Пациентов с ишемической болезнью сердца и ОА необходимо относить к особой группе риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений.
- Маркером раннего прогнозирования острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОА, в частности с хронической сердечной недостаточностью, может быть галектин-3.

Key messages

What is already known about the subject?

- Osteoarthritis (OA) significantly worsens the course of hypertension and coronary artery disease, the prognosis for patients with heart failure, and is associated with lipid profile disorders.

What might this study add?

- Hypertension deterioration in patients with OA is accompanied by impairment of physical and chemical homeostasis of the joint, which leads to disruption progression.
- According to the literature review, experimental data were obtained on the favorable effect of β -blockers and calcium channel blockers on OA course.
- Patients with coronary artery disease and OA should be considered a special risk group for developing acute cardiovascular events.
- Galectin-3 may be a marker for early prediction of acute cardiovascular events in patients with cardiovascular diseases and OA, in particular with heart failure.

Введение

Термин сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) объединяет под собой большую группу нозологий различной этиологии, сопровождающихся повреждением сердца, сосудов, головного мозга и других органов и являющихся главной причиной смерти и стойкой нетрудоспособности во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2016г в мире было зарегистрировано 17,9 млн случаев смертельных случаев от ССЗ, что составило 31% от всех случаев смерти. Причем, 85% от общего числа смертельных исходов от ССЗ составили острый инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт¹. Основной причиной развития ССЗ является атеросклероз, который, по данным исследований, в 75% случаев обуславливает развитие ишемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также острых сердечно-сосудистых событий, в т.ч. внезапной коронарной смерти [1-3]. Кроме того, выделяют инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) поражения органов сердечно-сосудистой системы, заболевания аутоиммунного генеза, онкологические процессы. Наиболее распространенным ССЗ является артериальная гипер-

тония (АГ). По данным Всемирной организации здравоохранения на 2020г во всем мире АГ страдали 1,13 млрд человек, причем 20% не знали о наличии повышенного уровня артериального давления (АД) и только 10% пациентов принимали терапию на регулярной основе².

Повышенное АД неминуемо ведет к ухудшению состояния эндотелия, увеличению преднагрузки на миокард, возрастанию степени повреждения миокарда за счет свободнорадикального окисления [4, 5]. Вышеописанные патогенетические изменения ведут к образованию атеросклеротических бляшек, что в >50% случаев приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно опубликованным данным в 2020г в мире официально было зарегистрировано 126 млн случаев ИБС; 16% всех смертей в мире ассоциировано с ИБС [6]. Истинную распространенность ИБС в мире указать сложно ввиду многообразия различных ее форм. Хроническое нарушение коронарного кровотока, нарушение метаболизма миокарда приводят к необратимым морфофункциональным изменениям миокарда, что в свою очередь является субстратом для развития ХСН [7]. В последнее время активно

¹ Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (June 2021).

² Hypertension. https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1. (October 2022).

обсуждается негативное влияние коморбидных ассоциаций на течение ССЗ. Интерес представляют ревматические заболевания, в частности остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание, от которого страдают, по разным оценкам, от 10 до 20% населения планеты. ОА характеризуется нарушением двигательной функции, прогрессирующим снижением качества жизни и необходимостью постоянного лечения [8]. По данным исследований, ОА часто сочетается с различными ССЗ и является одним из наиболее распространенных коморбидных состояний [9].

Цель настоящего обзора — анализ современных данных, касающихся оценки влияния ОА на течение АГ, ИБС и ХСН, влияния приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на ССЗ и способов ранней диагностики риска декомпенсации ССЗ у пациентов с ОА.

Материал и методы

Представлен несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой теме, который проводился с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: артериальная гипертензия (arterial hypertension), ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease), хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), остеоартрит (osteoarthritis), нестероидные противовоспалительные препараты (nonsteroidal antiinflammatory drugs), а также их комбинаций: ХСН и ОА; ИБС и ОА; АГ и ОА; ХСН и НПВП. Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализировано 65 источников. Глубина поиска составила 8 лет. Годы поиска 2014–2022гг. Кроме того в обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2010г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты

ОА и АГ

Сочетание ОА и АГ в различных странах, по данным исследований, варьирует от 30 до 80% случаев [10]. Широкая распространенность ОА и АГ обусловлена близкой патогенетической идентичностью факторов риска обоих заболеваний. Факторами риска развития АГ при ОА являются избыточная масса тела/ожирение, гиподинамия, нерациональное питание [11, 12]. По мнению специалистов, основным механизмом развития АГ при ОА является гиподинамия, обусловленная нарушением подвижности крупных суставов (тазобедренные, коленные). Гиподинамия приводит к нарушениям липидного обмена, снижению толерантности миокарда к физической нагрузке, уменьшению эластичности сосудов, что, в свою очередь, приводит к повышению АД [13]. Хроническое воспаление при ОА влияет не только на повреждение

перихондральных тканей, но и эндотелия сосудов, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции, являясь, тем самым, весомой причиной развития АГ. Субхондральные участки кости, оболочка, связки, капсулы, периапартулярные мышцы, перихондральные ткани и эндотелий развиваются из мезодермы, что обуславливает опосредованное повреждение эндотелия [14]. По данным исследователей, описанная коморбидная ассоциация может иметь и обратный характер взаимосвязи. Длительное течение АГ может нарушать физический и химический гомеостаз суставов. На тканевом уровне системная АГ приводит к нарушениям перфузии субхондральной кости и ишемии, что нарушает ангиогенно-остеогенную связь и нарушает целостность функциональной единицы кости и хряща. На сегодняшний день в литературных источниках описаны доклинические экспериментальные данные о положительном влиянии β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов на течение ОА [15]. Имеются данные о том, что метаболический синдром и АГ связаны с развитием ОА коленных суставов [16, 17]; это свидетельствует о перспективности изучения влияния препаратов, применяемых для лечения данных нозологий, при ОА.

Нестероидная противовоспалительная терапия и АГ

Еще одной весомой причиной прогрессирования АГ при ОА является прием НПВП. Синтез простагландинов играет важнейшую роль в регуляции тонуса сосудов и нормального функционирования почек. Прямое взаимодействие простагландинов с ренин-ангиотензиновой системой регулирует вазоконстрикторный эффект. Постоянный прием НПВП приводит к уменьшению выведения натрия, сужению сосудов, увеличению выделения катехоламинов, а также повышает чувствительность интимы к вазоконстрикторам, снижает скорость клубочковой фильтрации [18]. Достаточно сложно оценить частоту возникновения АГ впервые на фоне приема НПВП, особенно у лиц старшей возрастной группы. По данным исследований, в США >20 млн человек одновременно принимают НПВП и антигипертензивные препараты [19, 20]. Тем не менее, высокий риск развития и/или декомпенсации АГ на фоне приема НПВП трудно переоценить. Метаанализ 51 рандомизированного клинического исследования продемонстрировал значимую ассоциацию между приемом НПВП и частотой развития/декомпенсации, имеющейся АГ [21]. В отдельных работах продемонстрирован существенный вклад НПВП в частоту развития острых событий (41%) у пациентов с ССЗ, в частности с АГ [22].

ОА и ИБС

Регулярный прием НПВП ассоциирован с возникновением ОИМ. Нарушение баланса проста-

циклина и тромбоксана А2 может приводить к усиленной адгезии и агрегации тромбоцитов и, а также к повышенному тромбообразованию [23]. По данным метаанализа Vally M, et al., регулярный прием НПВП ассоциирован с повышенным риском развития ОИМ; отношение шансов составило 1,24 (95% доверительный интервал 0,91-1,82) для целекоксиба, 1,48 (1,00-2,26) для ибупрофена, 1,50 (1,06-2,04) для диклофенака, 1,53 (1,07-2,33) для напроксена и 1,58 (1,07-2,17) для рофекоксиба. При этом риск увеличивался по мере нарастания использованной дозировки [24]. Данный эффект, по мнению специалистов, обусловлен дисбалансом простагландинов и последующим нарушением эластичности сосудов. По имеющимся данным наиболее выраженным атеротромботическим действием обладает диклофенак [25]. Хроническое воспаление в суставах, приводящее к вынужденной гиподинамии, ассоциировано с ожирением, сахарным диабетом/инсулинорезистентностью, дислипидемией — известными факторами риска развития и прогрессирования ИБС. По данным литературы сахарный диабет/инсулинорезистентность, дислипидемия также влияют на прогрессию деструкции сустава при ОА, ухудшая его функциональность. У пациентов с такой ассоциацией так называемая диабетическая остеоартропатия. Хроническое нарушение микроциркуляции при диабете способствует прогрессированию деструкции костно-хрящевых структур. Уменьшение подвижности при ОА — гиподинамия, за счет прогрессирования заболевания, в свою очередь, негативно ассоциируется с риском развития острых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС [22]. Учитывая выше представленные данные, можно предположить, что пациентов с ИБС и ОА стоит относить к особой группе риска с необходимостью разработки индивидуального подхода лечения ОА с целью минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений.

ОА и ХСН

Одним из существенных негативных воздействий ОА на течение ХСН является хронический болевой синдром. Боль, вызванная растяжениями мышц, травмами и воспалительными процессами костно-суставной системы, провоцирует выброс в кровоток катехоламинов, в частности повышение концентрации норадреналина в плазме. Данное явление приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, задержке натрия, спазму сосудов, увеличивая преднагрузку на миокард. Описанные механизмы неизбежно ведут к ремоделированию миокарда и прогрессированию уже имеющейся ХСН [26, 27]. Наличие хронического болевого синдрома при ОА приводит к необходимости постоянного приема НПВП, основным побочным эффектом, как уже было сказано ранее, является задержка жидкости в организме и дестабилизация АД. По

данным европейских метаанализов за период 2000-2010гг при использовании неселективных НПВП (диклофенак, кеторолак, напроксен), а особенно при увеличении дозировок, риск декомпенсации ХСН и повторной госпитализации значимо возрастает [28]. Прием НПВП также связан с угнетением клубочковой фильтрации, усилением канальцевой реабсорбции натрия, усилением сосудистой резистентности вследствие ингибирования активности циклооксигеназы 1 и 2, которая что в свою очередь регулирует выработку простагландинов. Простагландины и простаглицлин отвечают за вазодилатацию, регуляцию адгезии тромбоцитов. Таким образом, угнетение данных механизмов повышает периферическую резистентность сосудов, ухудшение микроциркуляции и сосудистый гемостаз [29-31].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся риски, возникающие при приеме НПВП у пациентов с ОА, в т.ч. при наличии ХСН, их использование необходимо. На сегодняшний день разработаны клинические рекомендации с алгоритмом сопоставления определенного НПВП с риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным рекомендаций, прием целекоксиба и напроксена у пациентов с ОА с ССЗ, ассоциирован с наименьшим риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [32].

С учетом возможных рисков развития декомпенсации основной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ОА, в частности ХСН, приобретает значимость их ранняя оценка. Наряду с необходимостью применения эхокардиографического исследования, а также определения уровня мозгового натрийуретического пептида или N-концевого фрагмента его предшественника (BNP/NT-proBNP) активно обсуждаются возможности применения иммунологических маркеров для оценки риска декомпенсации до появления клинически выраженных симптомов. Интересно отметить применение галектина-3 — галактозидсвязывающего протеина, регулирующего активацию клеточного цикла, воспаления, фиброза, ремоделирования миокарда. Данному белку отводится одна из ключевых ролей в регуляции иммунологического каскада при ОА [33]. В экспериментальных исследованиях показано, что галектин-3 является одним из основных регуляторов процессов ремоделирования миокарда при ХСН [34]. По данным метаанализов, проведенных в Китае, повышение уровня галектина-3 связано с более высоким риском смерти и повторной госпитализации [35]. Проспективных исследований, посвященных изучению свойств и динамике уровня галектина-3 у пациентов с ОА немного. В отдельных исследованиях и обзорах по данному вопросу продемонстрировано, что галектин-3 активно экспрессируется и секретруется воспаленной синовиальной оболочкой пациентов с ОА [36, 37]. В экспериментальном исследовании

довании Chou WC, et al. продемонстрировано, что галектин-3 индуцирует дисфункцию и повреждение суставного хряща посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B и митоген-активируемых протеинкиназ [38].

Прогрессирование ОА неминуемо ведет к снижению физической активности пациентов, что при наличии ХСН является негативным прогностическим фактором. Учитывая биологические свойства галектина-3 как цитокина, регулирующего процессы ремоделирования миокарда, фиброза и апоптоза, можно полагать, что данный маркер может быть полезен для оценки риска декомпенсации ХСН у пациентов с ОА, т.к. известно, что повышение его уровня ассоциировано с таким риском. К сожалению, каких-либо крупных исследований по оценке роли галектина-3 у данной группы пациентов не обнаружено. Однако данное направление может быть перспективным.

Заключение

Резюмируя вышеописанные данные, следует заключить, что наличие ОА — хронического воспалительного деструктивного заболевания опорно-двигательного аппарата — может оказывать существенное негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии. Патогенетические механизмы обусловлены:

- постоянным приемом НПВП. Данная группа препаратов вызывает дестабилизацию АД, ухудшает почечную функцию, увеличивает риск развития ОИМ, а также декомпенсацию ХСН;

Литература/References

1. Leong DP, Joseph PG, Kee Mc, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017;121(6):695-710. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311849.
2. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021; 22(1):147-58. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.207.
3. Miao Q, Zhang YL, Miao QF, et al. Sudden Death from Ischemic Heart Disease While Driving: Cardiac Pathology, Clinical Characteristics, and Countermeasures. *Med Sci Monit*. 2021;27:e929212. doi:10.12659/MSM.929212.
4. Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSAY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
5. Albasri A. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(10):1919-26.
6. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
7. Fomin IV. Chronic CHF in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем, и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
8. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1):e000166. doi:10.1136/rmdopen-2015-000166.
9. Prior JA, Jordan KP, Kadam UT. Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis co-morbidity and physical health: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1794-802. doi:10.1093/rheumatology/keu175.
10. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *Hum Hypertens*. 2021;35(5):419-27. doi:10.1038/s41371-020-0348-y.
11. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *PNAS*. 2017;114(35):9332-6. doi:10.1073/pnas.1703856114.

12. Kabalyk MA, Nevzorova VA. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: common mechanisms of development, prospects for joint prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2660. (In Russ.) Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2660. doi:10.15829/1728-8800-2021-2660.
13. Pengpid S, Peltzer K. Multimorbidity in chronic conditions: public primary care patients in four greater Mekong countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:1019-25. doi:10.3390/ijerph14091019.
14. Paseishvili LM. Osteoarthritis and arterial hypertension: mechanisms of realization of the combined course. *Medicine*. 2012;21:71-5. (In Russ.) Пасеишвили Л.М. Остеоартроз и артериальная гипертензия: механизмы реализации сочетанного течения. *Медицина*. 2012;21:71-5.
15. Ching K, Houard X, Berenbaum F, et al. Hypertension meets osteoarthritis — revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):533-49. doi:10.1038/s41584-021-00650-x.
16. Polishchuk LS. Features of management of patients with combined pathology — osteoarthritis and hypertension. *Russian Medical Journal*. 2011;29:1802-8. (In Russ.) Полищук Л.С. Особенности ведения пациентов с сочетанной патологией — остеоартрозом и гипертонической болезнью. *Российский медицинский журнал*. 2011;29:1802-8.
17. Xie Y, Zhou W, Zhong Z, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:711-24. doi:10.1007/s10067-020-05216-y.
18. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149-61. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.022.
19. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care*. 2002;8(15):383-91.
20. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients pre-scribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther*. 2003;25(1):139-49.
21. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005;46(3):500-07.
22. Atiquzzaman M, Karim ME, Kopec J, et al. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a longitudinal study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1835-43. doi:10.1002/art.41027.
23. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;9(357):j1909. doi:10.1136/bmj.j1909.
24. Krötz F, Struthmann L. A Review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10(1):53-65. doi:10.2174/187152910790780041.
25. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.017.
26. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114-47. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147.
27. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2016;39(2):111-8. doi:10.1002/clc.22502.
28. Alemzadeh-Ansari MJ, Ansari-Ramandi MM, Naderi NJ, et al. Chronic pain in chronic heart failure: a review article. *Tehran Heart Cent*. 2017;12(2):49-56.
29. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019; 36 (1):15-24. doi:10.1007/s40266-019-00660-1.
30. Majeed MH, Ali AA, Khalil HA. A review of the pharmacological management of chronic pain in patients with heart failure. *Innov Clin Neurosci*. 2019;16(11):25-7.
31. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(9):685-90. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.012.
32. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern rheumatology*. 2015;(1):4-23. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации "Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике". *Современная ревматология*. 2015;(1):4-23.
33. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea HK, et al. Galectin-3: a key player in arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):15-20. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.029.
34. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):75-92. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.009.
35. Zhong X, Qian X, Chen G, et al. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(3):197-203. doi:10.1111/1440-1681.13048.
36. Wu C, Lv Z, Li X, et al. Galectin-3 in predicting mortality of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Surg Forum*. 2021;24(2):327-32. doi:10.1532/hfsf.3547.
37. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthr Cartil*. 2012;20(12):1484-99.
38. Chou WC, Tsai KL, Hsieh PL et al. Galectin-3 facilitates inflammation and apoptosis in chondrocytes through upregulation of the TLR-4-mediated oxidative stress pathway in TC28a2 human chondrocyte cells. *Environ Toxicol*. 2022;37(3):478-488. doi:10.1002/tox.23414.

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСННФV #1-3



↓ 26%
Снижает риск СС смерти или госпитализаций по поводу СН*³
(ОР 0,74, 95% ДИ (0,65–0,85), p < 0,001, NNT = 21)

↓ 18%
Снижает риск СС смерти^{3**}
(ОР 0,82, 95% ДИ (0,69–0,98))

↓ 30%
Снижает риск госпитализаций^{3**}
(ОР 0,70, 95% ДИ (0,59–0,83))

* Имеется в виду сочетание характеристик: снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF (ОР 0,82, 95% ДИ (0,69–0,98)) и отсутствие нежелательных титраций до далаглифлозина у пациентов с СНнФV в зависимости от наличия у пациентов СД2¹

ДОСТУПЕН В ЛЬГОТЕ



- 1 таблетка 10 мг¹**
- 1 раз в сутки¹**
- без титрации¹**
- включен в ЖНВЛП*, в рекомендации² и стандарты³ по ХСН**

ФОРСИГА, 10 мг (далаглифлозин). Краевая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: далаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ППТ-1) эскалаторными пролонгированными действиями в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с сарин или другим гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целенаправленном назначении данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистой болезни и/или другим и/или более факторами сердечно-сосудистой болезни для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения eGFR, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Преполовнение. * гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к далаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. * Сахарный диабет 1-го типа. * Диабетический кетоацидоз. * Нарушение функции почек при расчетной СКФ (сCrCl) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии). * В связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях. * Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях). * Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. * Беременность и период грудного вскармливания. * Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности далаглифлозина в данной возрастной категории). * Сопутствующие печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящих путей, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевыводящего тракта, пневмония, трихомониаз, инфекция почек и простаты. * Снижение ОЖК включает, например, следующие заранее определенные предостережения: обезвоживание, гипонатриемия, артериальная гипотензия. Полиурия включает предостережения: полиурия, полигидратация и увеличение диуреза. * В зависимости от клинических значений гемоглобина от исходных значений составили 2,3% в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с 0,33% в группе плацебо. Значения гемоглобина >=55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших далаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. * Среднее изменение скорости показателя в процентах от исходных значений в группе далаглифлозина 10 мг и группе плацебо, составило: холестерин: 2,5% по сравнению с 0,0%; креатинин: ЛПВП: 0,6% по сравнению с 0,7%; холестерин: ЛПНП: 2,9% по сравнению с 0,7%; триглицериды: -2,7% по сравнению с 0,7%. Изучено в исследовании DECLARE. Частота оснований на годовом показателе. *JP отмечены при постстратификационном анализе. Силь включает следующие предостережения: перенесенные в порядке развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группы, получающие далаглифлозин n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была высокой у пациентов, получавших далаглифлозин (1,4%) и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частота «часто». *Отмечены у ≥2% пациентов, принимавших далаглифлозин в дозе 10 мг, и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. *Отмечены у ≥0,2% пациентов и на ≥0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

действие. Профиль безопасности далаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности далаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности далаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипонатриемия и диабетической кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии далаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/100), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неотчетливой частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит; баланит и связанные с ним генитальные инфекции; инфекция мочевыводящих путей; нечасто** – вульвовагинальный зуд, трихомониаз, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевыводящего тракта, пневмония, трихомониаз, инфекция почек и простаты. *Снижение ОЖК включает, например, следующие заранее определенные предостережения: обезвоживание, гипонатриемия, артериальная гипотензия. Полиурия включает предостережения: полиурия, полигидратация и увеличение диуреза. * В зависимости от клинических значений гемоглобина от исходных значений составили 2,3% в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с 0,33% в группе плацебо. Значения гемоглобина >=55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших далаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. * Среднее изменение скорости показателя в процентах от исходных значений в группе далаглифлозина 10 мг и группе плацебо, составило: холестерин: 2,5% по сравнению с 0,0%; креатинин: ЛПВП: 0,6% по сравнению с 0,7%; холестерин: ЛПНП: 2,9% по сравнению с 0,7%; триглицериды: -2,7% по сравнению с 0,7%. Изучено в исследовании DECLARE. Частота оснований на годовом показателе. *JP отмечены при постстратификационном анализе. Силь включает следующие предостережения: перенесенные в порядке развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группы, получающие далаглифлозин n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была высокой у пациентов, получавших далаглифлозин (1,4%) и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частота «часто». *Отмечены у ≥2% пациентов, принимавших далаглифлозин в дозе 10 мг, и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. *Отмечены у ≥0,2% пациентов и на ≥0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСНнФV – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС – сердечно-сосудистой, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2 типа.
* Включая нежелательную реакцию по причине СН. ** Комбинированная терапия с метформин и/или другим гипогликемическим препаратом более эффективна в исследовании DAPA-HF.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г. 2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov;381(21):1995-2008. 4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)". (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714). 6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 сентября 2022 г. № 61н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного дня в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний". https://legislation.gov.ru/constitution_doc_base/items/1339_2022.html#131380 (инт. ресур. дата доступа 03.10.2022).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (далаглифлозин).
000 «АстраЗенека Фармацевтикалс», 123112, г. Москва,
1-й Франко-армейский проезд, д.21, стр.1, БЦ «ОКБ», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, www.aaz-mod.ru
Номер обращения: FOR-80-16005. Дата обращения: 28.02.2023. Дата издания: 27.02.2023.



ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы

Шеховцова Т. А.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

¹ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова". Самара; ²ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара, Россия

Согласно современным литературным данным, доказана роль инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), как независимого фактора риска (ФР) развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Роль антиретровирусной терапии (АРТ) в возникновении ССЗ остается дискуссионной. С одной стороны, прием АРТ — обязательный компонент в профилактике ССЗ, т.к. имеются многочисленные подтверждения ассоциации высокой вирусной нагрузки и некомпенсированного иммунного статуса с повышением риска возникновения ССЗ. С другой стороны, применение некоторых классов препаратов АРТ ассоциировано с развитием дислипидемии, резистентности к инсулину и сахарного диабета 2 типа, которые являются ФР ССЗ. В связи с этим действующие протоколы лечения ВИЧ предполагают оценку ФР ССЗ для подбора оптимальной схемы АРТ. Необходимо помнить, что при применении общепринятых алгоритмов и шкал оценки риска ССЗ, реальный риск может остаться недооцененным у ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящем литературном обзоре представлен алгоритм веде-

ния данных пациентов, разработанный Американской ассоциацией сердца, описаны особенности статинотерапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/07-2022

Рецензия получена 10/09-2022

Принята к публикации 13/12-2022



Для цитирования: Шеховцова Т. А., Дупляков Д. В. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3370. doi:10.15829/1728-8800-2023-3370. EDN FYEYOH

HIV infection and cardiovascular pathology

Shekhovtsova T. A.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

¹Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara; ²Samara State Medical University. Samara, Russia

According to modern literature data, the role of human immunodeficiency virus (HIV) infection has been proven as an independent risk factor (RF) for atherosclerosis and cardiovascular diseases (CVDs), including coronary artery disease, heart failure, and sudden cardiac death. The role of antiretroviral therapy (ART) in the occurrence of CVD remains debatable. On the one hand, ART is a mandatory component in CVD prevention, since there are numerous confirmations of the association of high viral load and noncompensated immune status with an increased risk of CVD. On the other hand, the use of certain classes of ART agents is associated with the development of dyslipidemia, insulin resistance, and type 2 diabetes, which are risk factors for CVD. In this regard, the current HIV treatment protocols require an assessment of CVD risk factors to select the optimal ART regimen. It must be remembered that when using generally accepted algorithms and scales for assessing the risk of CVD, the real risk may remain underestimated in HIV-infected patients. This literature review presents a patient data management algorithm developed by the American Heart Association and describes statin therapy in patients with HIV infection.

Keywords: human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, cardiovascular disease, sudden cardiac death, heart failure, atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Shekhovtsova T. A. ORCID: 0000-0002-6110-8504, Duplyakov D. V.* ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: duplyakov@yahoo.com

Received: 20/07-2022

Revision Received: 10/09-2022

Accepted: 13/12-2022

For citation: Shekhovtsova T. A., Duplyakov D. V. HIV infection and cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3370. doi:10.15829/1728-8800-2023-3370. EDN FYEYOH

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: duplyakov@yahoo.com

[Шеховцова Т. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6110-8504, Дупляков Д. В.* — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — ВИЧ-инфекция, является независимым фактором риска развития ССЗ, атеросклероза.
- Необходима оценка факторов риска ССЗ у пациентов с ВИЧ с целью назначения оптимальной схемы АРТ.

Что добавляют результаты исследования?

- Предложен способ стратификации риска смерти от ССЗ атеросклеротического генеза, учитывающий особенности патогенеза ВИЧ-инфекции.
- Разработан алгоритм профилактики ССЗ атеросклеротического генеза у пациентов с ВИЧ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Human immunodeficiency virus (HIV) is an independent risk factor for CVD, atherosclerosis.
- An assessment of CVD risk factors in patients with HIV is needed in order to prescribe the optimal ART regimen.

What might this study add?

- A method for death risk stratification for atherosclerotic CVD, taking into account the specifics of HIV infection pathogenesis, is proposed.
- An algorithm for the prevention of atherosclerotic CVD in patients with HIV has been developed.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения в конце 2021г в мире насчитывалось ~38,4 млн людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)¹.

За последние несколько десятилетий ВИЧ из смертельного диагноза перешел в разряд хронических заболеваний, которые поддаются лечению и воздействию антиретровирусной терапии (АРТ). На сегодняшний день ВИЧ-инфицированные лица имеют среднюю продолжительность жизни немногим короче, чем в общей популяции [1, 2]. По прогнозам, к 2030г 70% ВИЧ-инфицированных людей достигнут возраста ≥50 лет [3].

С наступлением эры высокоактивной АРТ (ВААРТ) общая смертность среди лиц с ВИЧ-инфекцией, скончавшихся от причин, связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), значительно снизилась [4]. Все большее значение в структуре смертности данной группы пациентов приобретают заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), заболевания легких и злокачественные новообразования [5, 6]. При этом, в сравнении с общей популяцией, ВИЧ-инфицированными пациентами, умершими от ССЗ, чаще оказывались мужчины молодого возраста [7].

Цель и методология поиска

Цель обзора — представить современные данные об особенностях развития и профилактики ССЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed с использованием следующих ключевых слов (в т.ч. MeSH): HIV or AIDS AND (cardiovascular disease) or (risk factors) or (coronary artery disease) or (acute coronary syndrome) or (myocardial infarction) or (heart failure) or (hypertension) or (arrhythmia) or (sudden death) и логических операторов, а также e-library (для поиска отечественных публикаций). Мы не ограничивали поиск давностью или языком публикации. В связи с обширностью поискового запроса данный обзор носит описательный характер.

Особенности факторов риска (ФР) ССЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией

ВИЧ-инфекция является независимым ФР развития ряда ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [8-11]. Число ВИЧ-инфицированных пациентов с зарегистрированными ССЗ достигает 28%, у этих людей заболевания сердца возникают раньше и протекают тяжелее по сравнению с общей популяцией [12]. В течение шести лет наблюдения за женщинами с ВИЧ-инфекцией, не имевших исходно ССЗ, было показано, что они имели в 2,8 раза больший риск их развития, среди них была выше смертность от ССЗ, по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции [13]. По результатам африканского исследования ВИЧ-инфицированных детей, принимающих АРТ, была установлена необходимость скрининга ССЗ в данной группе в связи с высоким риском развития у них СН [14].

ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов можно разделить на две большие категории [15-21]:

¹ <https://www.who.int/>.

- Традиционные ФР ССЗ — такие как сахарный диабет, курение и другие;
- ФР, связанные с ВИЧ-инфекцией:
 - непосредственное влияние вируса,
 - оппортунистические инфекции или их лечение/профилактика,
 - влияние АРТ на сердце,
 - факторы, связанные со способом приобретения ВИЧ (внутривенное введение наркотических средств).

В популяции ВИЧ-инфицированных людей чаще встречаются такие традиционные ФР ССЗ, как дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ) и нарушение метаболизма углеводов [16-21].

Распространенность АГ у людей с ВИЧ в возрасте 40-49 лет составляет 25,2%, при этом у получавших АРТ она регистрировалась гораздо чаще — у 34,7%, а вот у лиц, никогда не принимавших АРТ, всего в 12,7% случаев. Встречаемость АГ увеличивается с возрастом — в группе >50 лет она регистрируется у 40,3% [21].

Предположительно, наибольший вклад в развитие АГ вносит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и персистирующее хроническое воспаление. Высокая активность ренина у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связана с его схожестью со структурами протеазы ВИЧ-1, которая повышает продукцию ренина в CD4 клетках, являясь его эндогенным источником [22, 23].

Из других традиционных ФР ССЗ следует выделить курение и употребление наркотических средств. Так, в американском популяционном исследовании 42% пациентов оказались активными курильщиками, а ~20% курили в прошлом [17]. Около 72% случаев инфарктов миокарда (ИМ) у ВИЧ-инфицированных лиц ассоциировано с курением, тогда как в контрольной группе только 23% [24].

Среди факторов, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, следует отметить белок Nef (отрицательный фактор регулирования) — внутриклеточный белок ВИЧ, играющий непосредственную роль в размножении и диссеминации вируса. Он подавляет экспрессию молекул CD4 на поверхности инфицированных клеток [25] и способен индуцировать преждевременное старение и апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, приводя тем самым к эндотелиальной дисфункции [26].

Функционирование белка-Tat (транскриптора транскрипции), который необходим для репликации ВИЧ, способствует развитию воспалительного процесса в стенке сосудов, и, тем самым, повышает риск развития атеросклероза и ССЗ [27, 28].

Роль хронического воспаления и патологической иммунной активации у ВИЧ-инфицированных пациентов в патогенезе развития ССЗ показана во многих исследованиях [29-31]. Высокий уровень

маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6, растворимый фактор некроза опухолей α -1 и α -2, D-димер, С-реактивный белок, фибриноген ассоциирован с развитием атеросклероза коронарных артерий у ВИЧ-инфицированных пациентов [32].

Роль АРТ

К основным группам препаратов для АРТ относятся: нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы фузии (слияния) и ингибиторы хемокиновых рецепторов — CCR5 [33]. Роль АРТ в возникновении ССЗ остается дискуссионной. С одной стороны, прием АРТ — обязательный компонент в профилактике ССЗ, т.к. имеются многочисленные подтверждения ассоциации высокой вирусной нагрузки с повышением риска возникновения ИМ [34]. В исследовании CHAART 2 (Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART)-Associated Cardiotoxicity in HIV-Infected Children) были изучены особенности эхокардиограмм ВИЧ-инфицированных детей, принимающих ВААРТ — сочетание ≥ 2 антиретровирусных препаратов, и детей, находящихся на монотерапии или не принимающих АРТ вовсе. В результате 11-летнего наблюдения такие показатели, как масса миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, сократимость ЛЖ у всех трех групп пациентов имели тенденцию к ухудшению со временем, однако у детей, принимающих ВААРТ, эти изменения наступали позднее и были не столь выражены, в сравнении с пациентами на монотерапии или не получавшими АРТ [35].

В то же время, применение АРТ, особенно ИП, ассоциировано с развитием дислипидемии, резистентности к инсулину и сахарный диабет 2 типа, которые являются ФР ССЗ. Показано, что у пациентов, получающих ИП, ниже фракция выброса, выше давление в легочной артерии, а риск возникновения острого ИМ в 2,7 раз выше, чем у пациентов, получающих другие схемы АРТ [36, 37]. У ВИЧ-инфицированных лиц с СН не рекомендуется использовать ИП в качестве АРТ первой линии, в связи с 2-кратным повышением риска смерти от ССЗ [36]. Среди ИП у препарата атазанавир, в отличие от других представителей группы, не обнаружена связь с повышением сердечно-сосудистого риска. Согласно действующим протоколам по лечению ВИЧ-инфекции, атазанавир рекомендован к назначению пациентам с ФР ССЗ [34, 38].

Некоторые препараты из класса нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы также могут влиять на риски возникновения ССЗ. Так, применение абакавира было ассоциировано с повышением риска возникновения ИМ, но при этом, использование этого препарата у лиц без ФР ССЗ не привело к достоверному повышению частоты ИМ [38, 39].

Согласно рекомендациям "по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химио-профилактике заражения ВИЧ", разработанным Национальным научным обществом инфекционистов в 2019г, пациенты >50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, а также больные с риском сердечно-сосудистой патологии выделяются в особую группу, требующую специальной тактики назначения АРТ. Пациенты с ФР ССЗ нуждаются в назначении препаратов, в наименьшей степени влияющих на липидный и углеводный обмен. Небустированный атазанавир, ИИ (ралтегравир, долутегравир), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин, элсульфавирин, рилпивирин, доравирин и этравирин), а также антагонист ССР5-рецепторов маравирик в наименьшей степени влияют на углеводный и липидный обмен, поэтому указанные препараты оптимальны для этой группы пациентов. В наибольшей степени на углеводный и липидный обмен влияют препараты и схемы АРТ, включающие в себя ИП, а также (в качестве бустера) ритонавир или кобицистат [34].

ВИЧ и атеросклероз

ВИЧ-инфекция является независимым ФР развития атеросклероза, ИБС и ИМ, что подтверждено в большом количестве исследований. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у молодых (средний возраст 46,5 лет) бессимптомных ВИЧ-инфицированных мужчин в 59% случаев выявлен субклинический атеросклероз коронарных артерий (в контрольной группе — у 34% исследуемых). Атеросклеротические бляшки в группе ВИЧ-инфицированных мужчин оказались большего объема — 55,9 (0-207,7) vs 0 (0-80,5) мкл ($p=0,02$), больше было и количество сегментов коронарных артерий, пораженных атеросклерозом: 1 (0-3) vs 0 (0-1) сегментов ($p=0,03$). Объем атеросклеротической бляшки и количество сегментов коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, оказались прямо пропорциональны длительности ВИЧ-анамнеза [40].

Риск развития ИМ в ВИЧ-инфицированной популяции возрастает в 1,5-2 раза и напрямую коррелирует с уровнем вирусной нагрузки и числом CD4 клеток крови [41-43]. Установлена взаимосвязь между снижением коэффициента CD4/CD8 и большей распространенностью атеросклероза коронарных артерий [16].

В липидном профиле ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, отмечается повышение уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, на фоне нормального или несколько сниженного уровня общего ХС и ХС липопротеинов высокой плотности [27, 44].

Согласно метаанализу, включившему 15 наблюдательных исследований, у ВИЧ-инфициро-

ванных людей, перенесших острый коронарный синдром, наиболее часто встречался подъем сегмента ST, средняя госпитальная летальность составила 8,0% [43]. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще обнаруживаются однососудистые поражения коронарного русла с преимущественно проксимальной локализацией бляшки и более низким риском по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [45, 46].

Проведение чрескожного коронарного вмешательства в группе лиц с ВИЧ-инфекцией сопряжено с повышенным риском осложнений, в частности тромбоза и рестеноза стента, требующих повторной реваскуляризации миокарда [44]. При этом ведущую роль в патогенезе данных осложнений отводят хроническому воспалительному процессу и патологической иммунной активации, имеющих место при ВИЧ-инфекции [45].

ВИЧ и СН

Исследования *in vitro* на кардиомиоцитах человека и крысы показали, что вирус ВИЧ может проникать непосредственно в клетки миокарда, вызывая при этом выброс цитокинов и воспаление [47]. В свою очередь, высокий уровень медиаторов воспаления в крови индуцирует апоптоз клеток миокарда и нарушение его функции [48].

Риск развития СН у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1,5-2 раза выше в сравнении с неинфицированной популяцией [12, 48-50]. При этом высокий риск развития СН сохраняется и у пациентов с неотягощенным анамнезом по ИБС [51]. Высокая вирусная нагрузка, уровень CD4+ Т-лимфоцитов <200 кл/мл ассоциируются со значительным повышением рисков возникновения СН по сравнению с пациентами, у которых уровень CD4+ Т-лимфоцитов крови >500 кл/мл [51]. При этом риск развития СН у ВИЧ-инфицированных с компенсированным иммунным статусом (CD4+ Т-лимфоцитов крови >500 кл/мл) остается выше, чем у неинфицированной группы пациентов [50].

У ВИЧ-инфицированных людей клинические признаки СН возникают раньше и в более молодом возрасте, чем в популяции в целом [48]. ВИЧ-инфицированные пациенты преодолевали меньшую дистанцию во время проведения 6-минутного теста ходьбы, при этом успешная вирусная супрессия и высокий уровень CD4+ Т-лимфоцитов ассоциировались с повышением толерантности к физической нагрузке [52].

По данным Veterans Aging Cohort Study (VACS) у 40% ВИЧ-инфицированных мужчин, страдающих СН, имелась сниженная фракция выброса (ФВ), сохраненная у 30%, промежуточная у 15%, а у оставшихся 15% участников исследования вид СН не был установлен [50]. ВИЧ-инфицированные пациентки с диагностированной СН были моложе, нуждались в большем количестве госпитализаций

с более длительным пребыванием по поводу декомпенсации СН [53].

Метаанализ, включивший 54 исследования, показал, что систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ у ВИЧ-инфицированных встречалась с частотой 12,3 и 29,3%, соответственно, причем у женщин реже — 2,5 и 34,4%, соответственно [49, 54]. В исследованиях, включавших большее количество пациентов, получающих АРТ, встречаемость систолической дисфункции ЛЖ была ниже [55]. Примечательно, что в более ранних исследованиях, проведенных до эры ВААРТ, сообщается о частоте встречаемости систолической дисфункции ЛЖ от 20 до 40%, а диастолической дисфункции ЛЖ ~60% [56, 57].

При исследовании группы ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ, встречаемость систолической дисфункции ЛЖ составила 8,3%, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,20-14,25, а диастолической дисфункции ЛЖ — 43,4% (95% ДИ: 31,73-55,03). Первая степень диастолической дисфункции ЛЖ была зарегистрирована в 31,8% случаев, вторая в 8,5%, а третья в 3% случаев. Уровень С-реактивного белка в крови >5 мг/л, ИМ в анамнезе и активное табакокурение являются предвестниками развития систолической дисфункции ЛЖ, тогда как АГ и старший возраст (отношение шансов =2,50 на каждые 10 лет; 95% ДИ: 1,70-3,60) оказались связаны с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [55].

ВИЧ и внезапная сердечная смерть

Результаты сравнительно недавних исследований показали, что ВИЧ-инфекция является ФР развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [58]. ВСС оказалась третьей по частоте причиной смерти у данной группы пациентов (13%) после СПИДа (57%) и смерти от внешних причин (19%). В структуре смертности от ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов доля ВСС составляла 86%, что в 4,5 раза больше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции [59]. В некоторых источниках упоминается 8-кратное увеличение риска ВСС по сравнению с популяцией в целом [58].

У ВИЧ-инфицированных пациентов основными механизмами, приводящими к ВСС, являются желудочковые тахикардии (ЖТ), миокардиальный фиброз, а также ВИЧ-ассоциированный хронический воспалительный процесс [58]. Проведение компьютерной томографии сердца в ходе исследования Multicenter AIDS Cohort Study показало, что у ВИЧ-положительных мужчин индекс массы миокарда ЛЖ выше, чем у неинфицированных. Причем высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4-клеток, СПИД и продолжительность ВААРТ не коррелируют с индексом массы миокарда ЛЖ [60, 61].

Миокардиальный фиброз, еще один субстрат для развития жизнеопасных аритмий, при выпол-

нении магнитно-резонансной томографии сердца выявляется у 76% бессимптомных людей с ВИЧ-инфекцией, тогда как в контрольной группе всего у 13% пациентов [62].

ЖТ — одна из самых частых причин ВСС — может быть вызвана нарушением процесса реполяризации в миокарде. Интересно, что >50% пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют патологические изменения на электрокардиограмме [63]. Высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4 клеток у ВИЧ-инфицированных коррелируют с частотой возникновения ЖТ [64]. Одним из наиболее значимых ФР ЖТ и ВСС выступает удлинение интервала QT, особенно >500 мс [65]. ВИЧ-инфекция — независимый ФР удлинения интервала QTc [66]. Предложено несколько механизмов, посредством которых ВИЧ-инфекция может влиять на процессы реполяризации миокарда:

- Белок Tat, принимающий непосредственное участие в репликации вирусной рибонуклеиновой кислоты, может ингибировать калиевые каналы, приводя, тем самым, к нарушениям процесса реполяризации [67].

- Хронический воспалительный процесс нарушает электрические характеристики миокарда желудочков [66]. Повышенный титр маркеров воспаления в крови ассоциируется с большим по длительности интервалом QT [68]. Кроме того, хроническое воспаление сопряжено с развитием атеросклеротических изменений сосудистой стенки и, соответственно, с большим риском развития ИБС, что также может приводить к ВСС [69, 70].

- Дисфункция автономной нервной системы, развивающаяся на фоне ВИЧ-инфекции, приводит к преобладанию симпатической стимуляции, что, в свою очередь, оказывает влияние на реполяризацию миокарда [71]. Механизмы возникновения дисфункции автономной нервной системы (низкой вариабельности ритма сердца) на фоне ВИЧ-инфекции изучены в настоящее время недостаточно. Выявлена взаимосвязь с высоким уровнем воспалительных маркеров, а также предполагается участие в данном патологическом процессе белка Tat [72].

Данная когорта пациентов имеет большой индекс вариабельности QT, что является предиктором ВСС и ЖТ. Более высокий индекс вариабельности интервала QT предполагает большую лабильность реполяризации желудочков и, как следствие, большую предрасположенность к возникновению желудочковых аритмий. Отмечено, что индекс вариабельности интервала QT прямо пропорционален уровню вирусной нагрузки и уровню интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-2 и С-реактивного белка в крови [73].

Удлинение интервала QT описано на фоне применения различных схем АРТ, включающих эфа-

Наиболее значимые исследования,
посвященные изучению ССЗ при ВИЧ-инфекции

Авторы	Место проведения	Количество участников	Возраст (лет)	Риск развития	Оценка результата (95% ДИ)
Triant VA, et al. (2007) [69]	Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital, USA	>1 млн	38 (12)	ИМ	Пациенты с ВИЧ имели повышенный риск развития ИМ (RR) 1,75 (95% ДИ: 1,51-2,02; p<0,0001), с учетом пола, возраста, расы и основных ФР
Lang S, et al. (2010) [70]	French hospital database on HIV	74958	35-64	ИМ	Стандартизированный по полу и возрасту коэффициент заболеваемости ИМ среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией составил 1,5 (95% ДИ 1,3-1,7) для мужчин и 1,4 (1,3-1,6) для женщин
Alonso A, et al. (2019) [8]	Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases, USA	79100	43 (13)	ИМ, ХСН, инсульт, ФП	Пациенты с ВИЧ имели выше риск развития ИМ (ОР 1,2 [0,8-1,8], ХСН (ОР 2,8 [2,0-3,8], инсульта (ОР 2,3 [1,5-3,6], ФП (ОР 1,3 [1,0-1,7])
Freiberg MS, et al. (2017) [50]	Veterans Aging Cohort Study, USA	98015	48,3 (9,8)	ХСН	Пациенты с ВИЧ имели повышенный риск развития ХСН с сохраненной ФВ (ОР 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,41), умеренно сниженной (ОР 1,37; 95% ДИ: 1,09-1,72), и сниженной (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,40-1,86)
Tseng ZH, et al. (2012) [58]	HIV specialty clinic in San Francisco, California, USA	2860	39 (33-45)	ВСС	Риск ВСС среди пациентов с ВИЧ равен 2,6 на 1000 чел.-лет (95% ДИ: 1,8-3,8), что в 4,5 раза выше в соответствующей возрастной группе.

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, RR — relative risk (относительный риск), ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска.

виренц, рилпивирин, саквинавир, сочетания ритонавира и ингибиторов протеиназы [74, 75]. Вместе с тем, вполне вероятно, что клинического значения подобное удлинение интервала QT не имеет, т.к. было отмечено снижение риска ВСС на фоне АРТ (отношение рисков 0,53; 95% ДИ: 0,32-0,87) [59]. Поэтому считается, что в целом АРТ к возрастанию риска ВСС не приводит.

Следует также отметить, что низкий уровень CD4-лейкоцитов (<200 кл/мл) в крови ассоциирован с более высокой заболеваемостью и распространенностью фибрилляции предсердий. При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов с низкой вирусной нагрузкой и компенсированным иммунологическим статусом достоверно значимого повышения риска развития фибрилляции предсердий выявлено не было [76, 77].

Наиболее важные исследования, посвященные связи ВИЧ-инфекции с развитием ССЗ, приведены в таблице 1.

Профилактика ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов

Ввиду того, что пациенты с ВИЧ-инфекцией больше подвержены развитию ССЗ, у каждого из них должна быть проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска и разработан план мероприятий по их коррекции.

Общепринятые алгоритмы и шкалы оценки риска ССЗ не могут быть применены у данной когорты пациентов в связи с особенностями патогенеза кардиологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции.

Американская ассоциация сердца разработала алгоритм ведения таких больных [78]. Пациентов с ВИЧ предложено стратифицировать в группы высокого и/или низкого/умеренного риска (рисунков 1). При этом речь идет в первую очередь о лицах, получающих АРТ и достигших оптимальной вирусной супрессии. Пациенты с некомпенсированным иммунным статусом автоматически относятся к группе высокого риска и нуждаются в подборе оптимальной схемы АРТ. Для профилактики ССЗ предложены следующие стратегии ведения пациентов:

— Оптимизация образа жизни

Как и в общей популяции, коррекция образа жизни — неотъемлемая часть первичной и вторичной профилактики ССЗ. Наибольший упор следует делать на помощь в отказе от курения, т.к. доказано, что в группе ВИЧ-инфицированных пациентов табакокурение играет более значимую роль по сравнению с общей популяцией. Диета, регулярные физические нагрузки также должны быть рекомендованы.

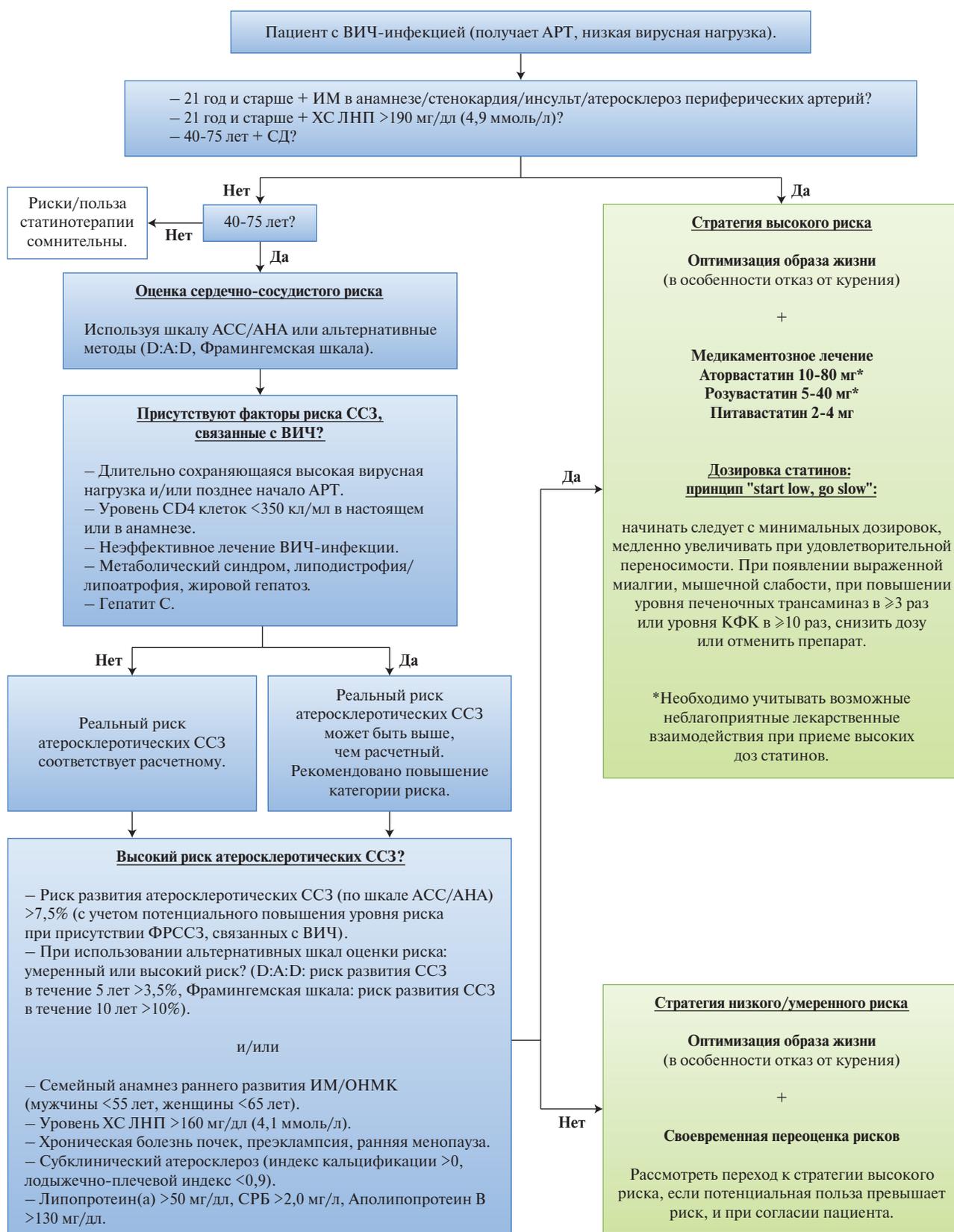


Рис. 1 Алгоритм профилактики ССЗ у пациентов с ВИЧ разных групп риска.

Примечание: АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СЛ — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АСС/АНА — American College of Cardiology/American Heart Association (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца).

— *Фармакологические методы профилактики*

Терапия статинами у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет свои особенности. Следует избегать назначения симвастатина и ловастатина, в связи с их неблагоприятным лекарственным взаимодействием с АРТ (особенно ИП), связанным с конкуренцией за ферментную систему СУР450. Совместный прием данных препаратов может привести к значительному повышению концентрации статинов в плазме крови, что увеличивает риск развития побочных эффектов, в частности рабдомиолиза [79, 80].

Аторвастатин в дозе до 40 мг/сут. считается безопасным для применения совместно с АРТ в связи с незначительной инактивацией ферментной системой СУР3А в печени. Однако в случае сочетания аторвастатина с ИП (дарунавир, саквинавир) для снижения риска возможных неблагоприятных эффектов превышать суточную дозировку в 20 мг не рекомендуется. Розувастатин, правастатин и питавастатин минимально метаболизируются ферментной системой СУР450, что делает их относительно безопасными для совместного приема с АРТ [78-81].

Результаты последних клинических исследований свидетельствуют о сопоставимой с общей популяцией эффективностью статинов в снижении уровня ХС липопротеинов низкой плотности у ВИЧ-инфицированных пациентов на 15-35%. У пациентов, получавших ИП, при приеме аторвастатина 10 мг, розувастатина 10 мг и правастатина 20 мг в течение одного года, отмечалось снижение уровня ХС липопротеинов низкой плотности на 20, 25 и 18%, соответственно [81]. Помимо этого, розувастатин продемонстрировал значительное снижение уровня активированных CD4, CD8 лимфоцитов и моноцитов (на 38, 44 и 41%, соответственно)

и некоторых маркеров воспаления (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, фактор некроза опухоли и другие) [82]. При подборе терапии статинами следует придерживаться правила "start low, go slow", т.е. начинать с минимальных дозировок с последующим медленным наращиванием дозы. Цель данного подхода — минимизировать количество побочных эффектов, связанных с лекарственными взаимодействиями.

Препаратами выбора для коррекции гипертриглицеридемии, часто развивающейся у ВИЧ-положительных пациентов, являются фибраты. Показана эффективность данной группы препаратов в снижении уровня триглицеридов: от 18 до 58% в зависимости от принимаемой схемы АРТ и исходного уровня триглицеридов в крови [81].

Заключение

ВИЧ-инфекция является независимым ФР развития ССЗ. Патогенез и клиническая картина кардиологических заболеваний у данной группы пациентов имеет ряд особенностей, которые следует учитывать в выборе тактики лечения ВИЧ-инфекции. Необходимо помнить, что при применении общепринятых алгоритмов и шкал оценки риска ССЗ, он может остаться недооцененным у ВИЧ-инфицированных пациентов. Учитывая текущую эпидемиологическую обстановку по ВИЧ, а также растущую смертность от болезней системы кровообращения у этих пациентов, необходимо дальнейшее изучение проблемы с разработкой оптимального алгоритма ведения ВИЧ-инфицированного пациента с ССЗ.

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

Литература/References

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
2. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis.* 2016;53:61-8. doi:10.1016/j.ijid.2016.10.004.
3. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):810-8. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0.
4. Ressler A, Abdo M, MaWhinney S, et al. Examining Mortality to Identify Opportunities for Improved Care Among Adults with HIV in a Single Academic Medical Center. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2019;35(11-12):1082-8. doi:10.1089/AID.2019.0154.
5. Currier JS. Management of Long-Term Complications of HIV Disease: Focus on Cardiovascular Disease. *Top Antivir Med.* 2018;25(4):133-7.
6. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS.* 2006;43:27-34. doi:10.1097/01.qai.0000233310.90484.16.
7. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, et al. Patterns of cardiovascular mortality for HIV-infected adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol.* 2016;117:214-20. doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.030.
8. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, et al. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012241. doi:10.1161/JAHA.119.012241.
9. Chukayeva II, Komarova IV, Kravchenko A, et al. Impact of HIV infection on the development of cardiovascular risk factors in patients with saved immune system function. *Vestnik RGMU.* 2013;2:9-13. (In Russ.) Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сохранной функцией иммунной системы. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2013;2:9-13.

10. Chukayeva II, Komarova IV, Kravchenko A, et al. HIV-infection as a New Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Lech-delo*. 2014;1:91-5. (In Russ.) Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. и др. ВИЧ-инфицирование — новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечебное дело*. 2014;1:91-5.
11. Pokrovskaya AV, Lisicya TV, Suvorova ZK, et al. Analysis of risk factors for cardiovascular diseases in HIV-infected patients older than 40 years. *Infectology journal* 2018;10(2):85-6. (In Russ.) Покровская А.В., Лисица Т.В., Суворова З.К. и др. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):85-6.
12. Barnes RP, Lacson JC, Bahrami H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(5):20. doi:10.1007/s11883-017-0652-3.
13. Womack JA, Chang CC, So-Armah KA, et al. HIV Infection and Cardiovascular Disease in Women *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001035 doi:10.1161/JAHA.114.001035.
14. Manafe N, Ngale A, Biquiza N, et al. Need for active cardiovascular screening in HIV-infected children under antiretroviral therapy in Africa. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1):68-72. doi:10.21037/cdt.2018.09.18.
15. Gopal M, Bhaskaran A, Khalife WI, et al. Heart Disease in Patients with HIV/AIDS-An Emerging Clinical Problem. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):149-54. doi:10.2174/157340309788166705.
16. Koziolova NA, Goryacheva OG, Terekhina NA. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):148-54. (In Russ.) Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):148-54. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-148-154.
17. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 2015;162(5):335-44. doi:10.7326/M14-0954.
18. Urunova DM, Ahmedzhanova ZI, Masalieva DI. Analysis of diseases of the cardiovascular system in HIV infection. Annual All-Russian Scientific and Practical Conference "Cardiology on the March 2022" and the 62nd Session of the Russian Ministry of Health. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2-2):114-5. (In Russ.) Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Масалиева Д.И. и др. Анализ заболеваний сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции. Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше 2022" и 62-я сессия ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2-2):114-5. doi:10.17116/Cardiobulletin2022170225.
19. Abyshv RA, Gloukhov NV, Rassokhin VV, et al. Risk factors of development cardiovascular diseases in population of HIV-infected. Part 1. HIV and immunosuppression 2011;3(3):24-34. (In Russ.) Абышев Р.А., Глухов Н.В., Рассохин В.В. и др. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Часть 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011;3(3):24-34.
20. Abyshv RA, Gloukhov NV, Rassokhin VV, et al. Risk factors of development cardiovascular diseases in population of HIV-infected. Part 2. HIV and immunosuppression 2011;3(4):25-33. (In Russ.) Абышев Р.А., Глухов Н.В., Рассохин В.В. и др. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Часть 2. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011;3(4):25-33.
21. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:530-40. doi:10.1016/j.jash.2017.06.004.
22. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-infected adults: novel pathophysiologic mechanisms. *Hypertension*. 2018;72:44-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10893.
23. Srinivasa S, Fitch KV, Wong K, et al. RAAS activation is associated with visceral adiposity and insulin resistance among HIV-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2873-82. doi:10.1210/jc.2015-1461.
24. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated with Smoking. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1415-23. doi:10.1093/cid/civ013.
25. Arenaccio C, Chiozzini C, Columba-Cabezas S, et al. Exosomes from human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected cells license quiescent CD4+ T lymphocytes to replicate HIV-1 through a Nef- and ADAM17-dependent mechanism. *J Virol*. 2014;88:11529-39. doi:10.1128/JVI.01712-14.
26. Chelvanambi S, Gupta SK, Chen X, et al. HIV-Nef Protein Transfer to Endothelial Cells Requires Rac1 Activation and Leads to Endothelial Dysfunction: Implications for Statin Treatment in HIV Patients. *Circ Res*. 2019;125(9):805-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315082.
27. Arzhakova MA, Shekhovtsova TA, Duplyakov DV. Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):900-5. (In Russ.) Аржакова М.А., Шеховцова Т.А., Дупляков Д.В. Ишемическая болезнь сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):900-5. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-900-905.
28. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease — Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9674-93. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9674.
29. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201:1788-95. doi:10.1086/652749.
30. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5:e203. doi:10.1371/journal.pmed.0050203.
31. Koziolova NA, Goryacheva OG, Litsinger IF. Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4862. (In Russ.) Козиолова Н.А., Горячева О.Г., Лицигер И.Ф. Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4862. doi:10.15829/1560-4071-2022-4862.
32. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, et al. Inflammatory markers associated with subclinical coronary artery disease: the Multi-center AIDS Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003371. doi:10.1161/JAHA.116.003371.
33. Shah ASV, Stelezle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation*. 2018;138:1100-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
34. Pokrovskiy VV, Urin OG, Kravchenko AV, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemo-

- prophylaxis of HIV infection *Epidemiology and infectious diseases* 2019;4:87. (In Russ.) Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019;4:87.
35. Lipshultz SE, Wilkinson JD, Thompson B, et al. Cardiac Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children: The CHAART-2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(18):2240-7. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.008.
 36. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, et al. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy, and cardiovascular disease in elderly patients with HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):561-8. doi:10.1590/s0066-782x2009001100019.
 37. Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, et al. Protease Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients With HIV and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(5):518-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.083.
 38. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf. (28 October 2022).
 39. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *JAIDS.* 2012;61:441-7. doi:10.1097/QAI.0b013e31826f993c.
 40. Lo J, Abbara S, Shurman L, et al. Increased prevalence of sub-clinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS.* 2010;24(2):243-53. doi:10.1097/QAD.0b013e3283333ea9e.
 41. Махумова ДК, Салахиддинов ЗС, Кодиров ДА, et al. Prevalence of lipid metabolism disorders in HIV-infected population aged 20-69. *Eurasian Journal of Cardiology.* 2019;1:45-6. (In Russ.) Махумова Д.К., Салахиддинов З.С., Кодиров Д.А. и др. Распространенность нарушений липидного обмена у ВИЧ-инфицированной популяции в возрасте 20-69 лет. *Евразийский кардиологический журнал.* 2019;1:45-6. doi:10.38109/2225-1685-2019-2S.
 42. Alieva AM, Sozykin AV, Lyalina VV, et al. Modern view on the problem of atherosclerosis in HIV-positive people. *Russian Cardiology Bulletin.* 2022;17(2):25-32. (In Russ.) Алиева А.М., Созыкин А.В., Лялина В.В. и др. Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2):25-32. doi:10.17116/Cardiobulletin2022170225.
 43. D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J.* 2012;33(7):875-80. doi:10.1093/eurheartj/ehr456.
 44. Seecheran VK, Giddings SL, Seecheran NA. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coron Artery Dis.* 2017;28(2):166-72. doi:10.1097/MCA.0000000000000450.
 45. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation.* 2004;109:316-9. doi:10.1161/01.CIR.0000114520.38748.AA.
 46. Theodoropoulos K, Mennuni MG, Sartori S, et al. Quantitative angiographic characterization of coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection undergoing percutaneous coronary intervention. *Eurointervention.* 2017;12:1757-65. doi:10.4244/EIJ-D-15-00409.
 47. Twu C, Liu NQ, Popik W, et al. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion and death receptor-controlled pathways. *PNAS USA.* 2002;99:14386-91. doi:10.1073/pnas.212327899.
 48. Yen Y-F, Ko M-C, Yen M-Y, et al. Human Immunodeficiency Virus Increases the Risk of Incident Heart Failure. *JAIDS.* 2019;80(3):255-63. doi:10.1097/QAI.0000000000001917.
 49. Toribio M, Neilan TG, Zanni MV. Heart Failure among People with HIV: Evolving Risks, Mechanisms, and Preventive Considerations. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16:371-80. doi:10.1007/s11904-019-00458-1.
 50. Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.
 51. Butt AA, Chang CC, Kuller L, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2011;171:737-43. doi:10.1001/archinternmed.2011.1151.
 52. Robertson TE, Nouraei M, Qin S, et al. HIV infection is an independent risk factor for decreased 6-minute walk test distance. *PLoS One.* 2019;14(4):e0212975. doi:10.1371/journal.pone.0212975.
 53. Janjua SA, Triant VA, Addison D, et al. HIV Infection and Heart Failure Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(1):107-8. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.013.
 54. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2020;63(2):134-41. doi:10.1016/j.pcad.2020.01.002.
 55. Cerrato E, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1432-6. doi:10.1093/eurheartj/ehs471.
 56. Mittal CM, Wig N, Mishra S, et al. Cardiac dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients in India. *Int J Cardiol.* 2006;107:136-7. doi:10.4103/ijstd.IJSTD_18_16.
 57. Cardoso JS, Moura B, Martins L, et al. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol.* 1998;63:37. doi:10.1016/s0167-5273(97)00276-3.
 58. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(21):1891-6. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.024.
 59. Yen Y-F, Lai Y-J, Chen Y-Y, et al. Association of HIV Infection and Antiretroviral Therapy With Sudden Cardiac Death. *JAIDS.* 2019;82(5):468-74. doi:10.1097/QAI.0000000000002161.
 60. Hutchins E, Wang R, Rahmani S, et al. HIV Infection is Associated with Greater Left Ventricular Mass in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *AIDS Res Hum Retrovir.* 2019;35(8):755-61. doi:10.1089/AID.2019.0014.
 61. Goryacheva OG, Koziolova NA. Heart failure in human immunodeficiency virus infected patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3706. (In Russ.) Горячева О.Г., Козиолова Н.А. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3706. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3706.
 62. Holloway CJ, Ntusi N, Suttie J, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Reveal a High Burden of Myocardial Disease in HIV Patients. *Circu-*

- lation. 2013;128(8):814-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001719.
63. Soliman EZ, Prineas RJ, Roediger MP, et al. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the strategies for management of anti-retroviral therapy study. *J Electrocardiol.* 2011;44:779-85. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.10.027.
 64. Meyer A, Dandamudi S, Achenbach C, et al. Ventricular Ectopy and Arrhythmia Characteristics for Persons Living with HIV and Uninfected Controls. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019. doi:10.1177/2325958219852123.
 65. Myerson M, Kaplan-Lewis E, Poltavskiy E, et al. Prolonged QTc in HIV-Infected Patients: A Need for Routine ECG Screening. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;18:2325958219833926. doi:10.1177/2325958219833926.
 66. Knudsen AD, Kofoed KF, Gelpi M, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QT interval and electrocardiographic abnormalities in persons living with HIV. *AIDS.* 2019;33(14):2205-10. doi:10.1097/QAD.0000000000002327.
 67. Bai YL, Liu HB, Sun B, et al. HIV Tat protein inhibits hERG K⁺ channels: a potential mechanism of HIV infection induced LQTS. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:876-80. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.07.017.
 68. Wu KC, Zhang L, Haberlen SA, et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV. *Heart.* 2019;105(7):559-65. doi:10.1136/heartjnl-2018-313667.
 69. Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12. doi:10.1210/jc.2006-2190.
 70. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS.* 2010;24:1228-30. doi:10.1097/QAD.0b013e328339192f.
 71. Brouillette J, Cyr S, Fiset C. Mechanisms of Arrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients With HIV Infection. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):310-9. doi:10.1016/j.cjca.2018.12.015.
 72. Jiang Y, Chai L, Fasae MB, et al. The role of HIV Tat protein in HIV related cardiovascular diseases. *J Transl Med.* 2018;16(1):121. doi:10.1186/s12967-018-1500-0.
 73. Heravi AS, Etkorn L, Urbanek J, et al. HIV Infection is Associated with Variability in Ventricular Repolarization: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Circulation.* 2020;141(3):176-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043042.
 74. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3538-46. doi:10.1093/eurheartj/eh388.
 75. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, et al. Efavirenz-associated QT prolongation and torsade de pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1006-8. doi:10.1345/aph.1A454.
 76. Sanders JM, Steverson AB, Pawlowski AE, et al. Atrial arrhythmia prevalence and characteristics for human immunodeficiency virus-infected persons and matched uninfected controls. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194754. doi:10.1371/journal.pone.0194754.
 77. Pastori D, Mezzaroma I, Pignatelli P, et al. Atrial fibrillation and human immunodeficiency virus type-1 infection: a systematic review. Implications for anticoagulant and antiarrhythmic therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(3):508-15. doi:10.1111/bcp.13837.
 78. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140:98-124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695.
 79. Myerson M, Malvestutto C, Aberg JA. Management of lipid disorders in patients living with HIV. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:957-74. doi:10.1002/jcph.473.
 80. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, et al. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;115:1760-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.025.
 81. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):551. doi:10.1186/s12879-017-2626-z.
 82. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T-cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;68(4):396-404. doi:10.1097/QAI.0000000000000478.

Сочетанное влияние сидячего поведения и физической активности разной интенсивности на кардиоваскулярное здоровье

Логинов С. И.

ФГБОУ ВО "Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых". Владимир, Россия

Сидячее поведение (СП) и низкая (недостаточная) физическая активность (НФА) — два взаимодополняющих негативных фактора, влияющих на сердечно-сосудистое здоровье. Большинство современных исследований посвящено изучению СП и физической активности (ФА) разной интенсивности по отдельности, в то время как их сочетанное (комбинированное) влияние изучено недостаточно. Цель обзора — анализ литературы, посвященной оценке сочетанного влияния СП и ФА разной интенсивности на общее и сердечно-сосудистое здоровье человека. При подготовке обзора проведен поиск публикаций в базах данных MedLine, Cochrane, Scopus, а также электронных ресурсах e-library, КиберЛенинки и библиотек университетов физической культуры и спорта России за 2002-2022гг.

Рассмотрены и подвергнуты обсуждению вопросы, связанные с различными комбинациями СП и ФА и их эффектами на показатели общего и кардиоваскулярного здоровья. Приведены факты положительного влияния замещения сидячего поведения на аналогичную по времени ФА умеренной интенсивности. Представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения

с учетом взаимозамещения СП и ФА разной интенсивности в рамках непрерывного суточного временного континуума.

Ключевые слова: физическая активность, сидячее поведение, сочетанные эффекты, сердечно-сосудистое здоровье, физические тренировки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/08-2022

Рецензия получена 27/09-2022

Принята к публикации 12/11-2022



Для цитирования: Логинов С. И. Сочетанное влияние сидячего поведения и физической активности разной интенсивности на кардиоваскулярное здоровье. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3388. doi:10.15829/1728-8800-2023-3388. EDN XCIII

Combined effect of sedentary behavior and physical activity of different intensity on cardiovascular health

Loginov S. I.

Vladimir State University, Vladimir, Russia

Sedentary behavior (SB) and low (insufficient) physical activity (LPA) are two complementary negative factors affecting cardiovascular health. Most of the current studies are devoted to the study of SB and physical activity (PA) of different intensity separately, while their combined effect has not been studied enough. The purpose was to analyze the literature on the assessment of combined SB+PA effect of different intensity on the general and cardiovascular health of a person. When preparing the review, a search was made for publications in the MedLine, Cochrane, Scopus databases, as well as electronic resources e-library, CyberLeninka and libraries of physical culture and sports universities in Russia for 2002-2022.

Issues related to various SB+PA combinations and their effects on general and cardiovascular health are considered and discussed. The facts of the favorable effect of switching sedentary behavior on the same time moderate-intensity PA are presented. The presented data indicate the need for further study, taking into account the mutual substitution of SB and FA of different intensity.

Keywords: physical activity, sedentary behavior, combined effects, cardiovascular health, physical training.

Relationships and Activities: none.

Loginov S. I. ORCID: 0000-0002-6640-3385.

Corresponding author: logsi@list.ru

Received: 14/08-2022

Revision Received: 27/09-2022

Accepted: 12/11-2022

For citation: Loginov S. I. Combined effect of sedentary behavior and physical activity of different intensity on cardiovascular health. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3388. doi:10.15829/1728-8800-2023-3388. EDN XCIII

ВИПФА — высокоинтенсивная прерывистая физическая активность, ВИФА — высокоинтенсивная физическая активность, ИМТ — индекс массы тела, МИЗ — модель изовременного замещения, МПОЖ — малоподвижный образ жизни, НИЗ — неинфекционные заболевания, НИФА — низкоинтенсивная физическая активность, НФА — низкая физическая активность, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СП — сидячее поведение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УИФА — умеренно интенсивная физическая активность, ФА — физическая активность, IPAQ — International Physical Activity Questionnaire, GPAQ — Global Physical Activity Questionnaire, DPAQ — Danish Physical Activity Questionnaire, DABQ — Daily Activity Behaviors Questionnaire, MET — Metabolic Equivalent of Task (метаболический эквивалент).

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: logsi@list.ru

[Логинов С. И. — д.б.н., профессор, кафедра теоретических и медико-биологических основ физической культуры, ORCID: 0000-0002-6640-3385].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Многие исследования посвящены изучению сидячего поведения (СП) и физической активности (ФА) разной интенсивности отдельно, тогда как их комбинированное влияние недостаточно изучено.

Что добавляют результаты исследования?

- Модель изовременного замещения учитывает перераспределение времени СП и ФА в течение суток и позволяет эффективно проводить кардиореабилитационные мероприятия.
- Можно накапливать 150 мин/нед. ФА умеренной интенсивности, но при этом иметь СП >4 ч/день, что представляет собой новую норму поведения, известную как парадокс "физически активного, но малоподвижного поведения".

Key messages

What is already known about the subject?

- Many studies are devoted to the study of sedentary behavior (SB) and physical activity (PA) of different intensity separately, while their combined effect is not well understood.

What might this study add?

- The isotemporal substitution model takes into account the redistribution of SB and PA time during the day and allows for effective cardiac rehabilitation activities.
- It is possible to accumulate 150 min/week of moderate-intensity PA but still have a SB >4 h/day, which represents a new behavioral norm known as the "active but sedentary" paradox.

Введение

Простые истины иногда открываются неожиданной стороной познания, что создает новую реальность, изменяющую традиционное представление о предмете исследования. В нашем случае это касается изучения взаимоотношений сидячего поведения (СП) и физической активности (ФА) разной интенсивности и их влияния на кардиореспираторное здоровье.

До недавнего времени исследования СП и ФА были традиционно сосредоточены на изучении двух вопросов: 1) как влияет продолжительность СП на показатели здоровья и 2) в какой мере ФА разной интенсивности может компенсировать негативное воздействие СП [1]. Утверждается, что СП оказывает серьезное негативное влияние на здоровье и его эффект не смягчается никакой ФА [2]. В то же время другие исследователи дружно отмечают положительный эффект ФА на кардиоваскулярное здоровье при депрессии [3], психических расстройствах [4, 5], метаболическом синдроме [6], при тренировках по повышению кардиореспираторной выносливости [7] и инфаркте миокарда [8]. При этом основные дискуссии ведутся относительно того, насколько правильно оцениваются полученные результаты без учета происходящего в течение остальной части суток и особенно в части смешанных эффектов ФА и времени СП. В течение суток каждый вид поведения человека непрерывно реализуется либо в зоне малой подвижности (сидя или полулежа в кресле), либо во сне, или с затратами энергии в процессе ФА низкой интенсивности (НИФА), умеренной интенсивности (УИФА) или высокой интенсивности (ВИФА). Однако в большинстве исследований связи этих видов поведения традиционно анализировались изолированно друг

от друга, т.е. без учета смещения времени, затрачиваемого на оставшиеся виды поведения. В последние годы наблюдается растущий интерес к оценке сочетанного (комбинированного) влияния. Разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику модель изовременного замещения (МИЗ) [9, 10], что изменило представления клиницистов о сочетанном воздействии СП, ФА различной интенсивности и поставило на повестку дня необходимость учета их перераспределения в течение суток, включая время сна.

Цель настоящего обзора — анализ литературы, посвященной современным исследованиям, оценивающим сочетанное влияние СП и ФА разной интенсивности на состояние здоровья человека, и выбор эффективных методов реабилитации.

Материал и методы

Библиографический поиск осуществлялся с помощью поисковых баз данных MedLine, PsyInfo, Cochrane, Scopus, а также электронных ресурсов КиберЛенинки и библиотек университетов физической культуры и спорта России. Для поиска использовали ключевые слова: физическая активность, малоподвижное поведение, сидячее поведение, двигательная активность и здоровье в различных сочетаниях. Отбор полнотекстовых документов проводили с учетом следующих критериев: 1) данные являются результатом собственных наблюдений, экспериментов или качественного анализа обзоров, сочетающих данные о влиянии ФА и малоподвижного поведения; 2) данные имеют количественное выражение; 3) данные опубликованы в период 2002-2022гг.

По итогам поиска было найдено 239 полнотекстовых источников, из которых 46 вошли в настоящий обзор. Мы намеревались получить ответы на вопросы о том, как ФА разной интенсивности и СП разной продолжительности оказывают сочетанное влияние на здоровье взрослых людей разного возраста и пола.

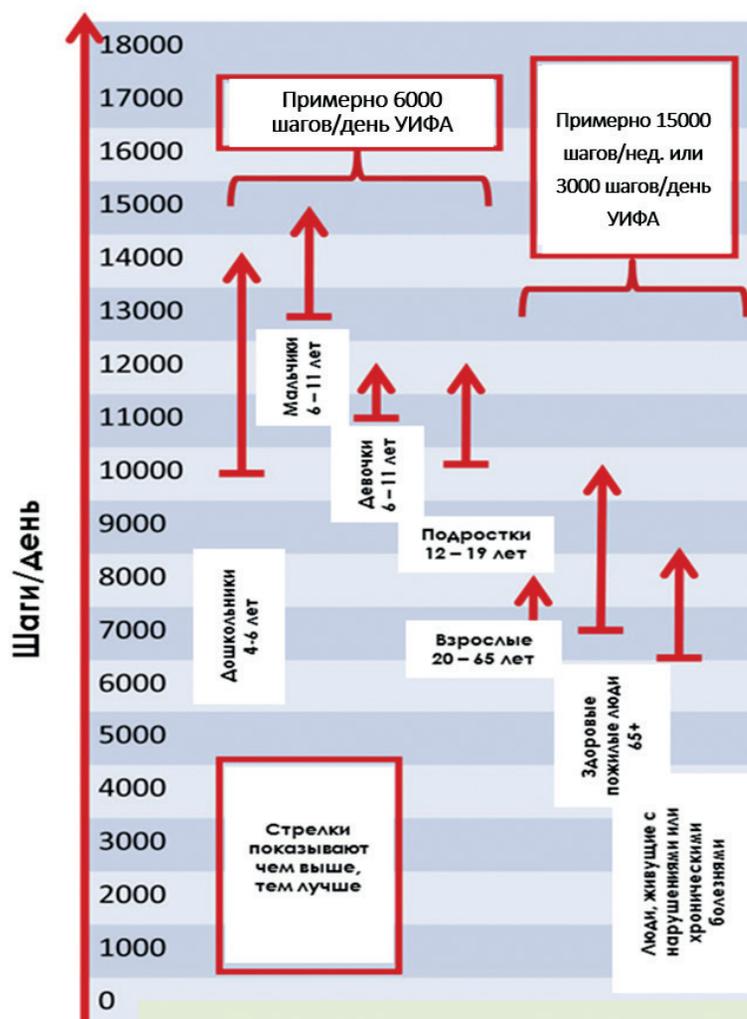


Рис. 1 Количество шагов/день по данным акселерометрии [15].
Примечание: УИФА — умеренно интенсивная физическая активность.

Результаты

ФА и ее интенсивность

ФА — уникальное биосоциальное явление. Оно объединяет эволюционно закрепленный арсенал двигательных действий человека, обеспечивающий адаптацию и выживание в биологической и социальной средах. Процесс адаптации реализуется за счет механизмов гомеостаза и гомеокинеза, при этом ФА зачастую выступает одновременно и как условие, и как результат адаптации [11]. В повседневной жизни адаптация представлена разными видами активности: производственной, хозяйственно-бытовой, физкультурно-спортивной, рекреационной и досуговой ФА, т.е. набором различных двигательных действий и поступков, сопровождающихся расходом энергии и называемых поведением. Эти виды поведения отличаются друг от друга и по-разному влияют на организм человека [12]. ФА рассматривается не только как специфическая форма поведения человека, связанная с его здоровьем [13], но и как результат взаимодействия организма со средой [14]. Экспериментальные

данные, полученные с помощью калиброванных акселерометров позволили классифицировать уровни ФА по количеству шагов и по затратам энергии в метаболических эквивалентах (MET — Metabolic Equivalents of a Task) [15, 16]. В частности, первоначально были выделены следующие градации для здоровых взрослых: 1) <5000 шагов/день ("сидячий образ жизни"); 2) 5000-7499 шагов/день ("низкоактивный"); 3) 7500-9999 шагов/день ("незначительно активный"); 4) ≥10000-12499 шагов/день ("активный"); и 5) ≥12500 шагов/день ("высокоактивный") [17]. Эта классификация была пересмотрена через 5 лет и первоначальный "сидячий" уровень (т.е. <5000 шагов/день) был разделен на две дополнительные градации: <2500 шагов/день ("базовая активность") и 2500-4999 шагов/день ("ограниченная активность") [18]. Убедительные данные были получены в масштабных исследованиях количества шагов с помощью акселерометров (рисунок 1).

Представлены данные акселерометрии шагов, соответствующие ~10-минутным отрезкам УИФА,

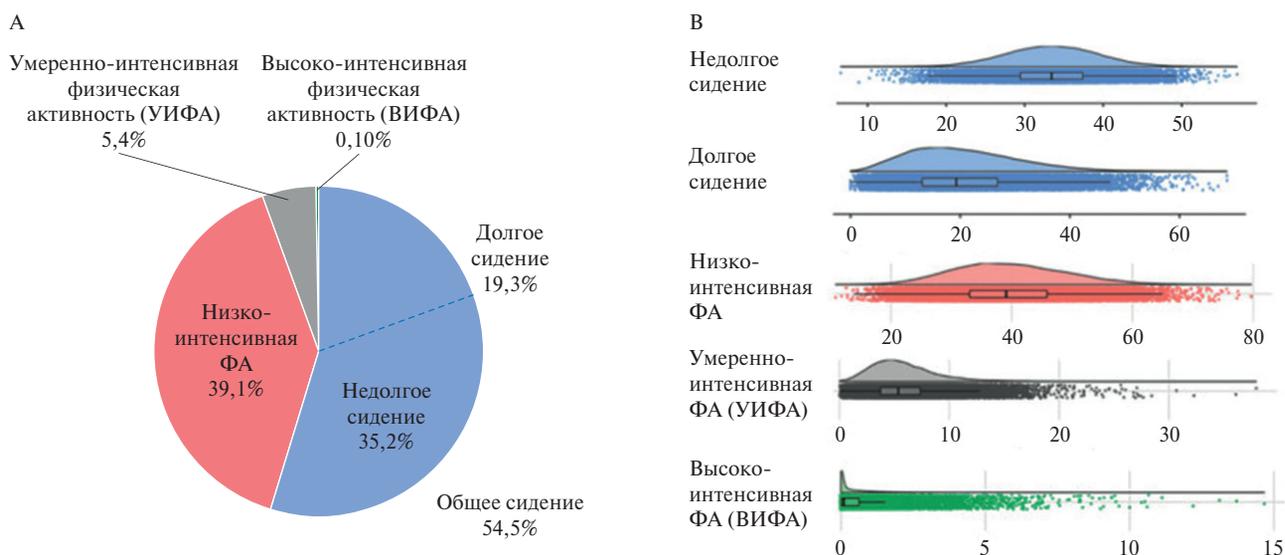


Рис. 2 Распределение ФА в течение дня (А — % медианы времени ношения акселерометра и график индивидуальных данных, В — % времени ношения акселерометра) в общей популяции шведского населения (n=27890, 52% женщины, возраст 50-64 лет) [21].

Примечание: ВИФА — высокоинтенсивная физическая активность, УИФА — умеренно интенсивная физическая активность, ФА — физическая активность.

начиная с нескольких шагов и до 18000+ (рисунок 1). Чем больше длина стрелки, тем больше диапазон шагов/день, соответствующий рекомендациям по времени УИФА на протяжении всей жизни. Основание стрелки указывает на минимальное количество рекомендуемых шагов. Например, диапазон для взрослых составляет 7000-8000 шагов/день, из которых не <3000 следует набрать в быстром темпе (~100 шагов/мин).

При удовлетворительной адаптации регулярная ФА является весьма эффективным способом повышения физической работоспособности, улучшения физического, психического здоровья и снижения факторов риска неинфекционных заболеваний (НИЗ), таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболический синдром и сахарный диабет (СД) 2 типа, а также остеопороз и депрессия [19]. Однако в последнее время ФА почти повсеместно снижается [20]. По данным исследования с использованием акселерометрии [21] установлено, что в популяции шведов среднего возраста в общей сложности 54,5% времени ежедневно приходилось на малоподвижный образ жизни (МПОЖ), 39,1% на низкую ФА (НФА), 5,4% на умеренную и только 0,1% на ВИФА (рисунок 2). При этом высокий индекс массы тела (ИМТ) и наличие множественных хронических заболеваний были тесно связаны с более длительным временем СП и меньшим временем ФА во всех трех видах интенсивности.

СП (сидячее, малоподвижное, поведение)

Два десятилетия тому назад СП рассматривалось как часть континуума ФА. В настоящее время оно выделилось в самостоятельный вид поведения, при котором человек проводит в бодрствующем состоянии значительную часть времени дня си-

дя или полулежа с затратой энергии 1,5 МЕТ [22], т.е. немногим больше, чем скорость основного обмена веществ. Напомним, что 1 МЕТ равен расходу энергии в покое во время спокойного сидения приблизительно 1 ккал/кг/ч или 3,5 мл O₂/кг/мин. Появился термин "сидячее" поведение, с которым все чаще отождествляется МПОЖ. Было отмечено [23], что люди, ведущие МПОЖ, тратят <10% своей дневной энергии на выполнение действий умеренной и высокой интенсивности, превышающих скорость основного обмена примерно в 4-6 раз. Для сравнения у малоподвижных и активных мужчин в Швейцарии энергозатраты за сутки составили 2600 и 3226 ккал, а у женщин 2092 и 2356 ккал, соответственно. Следовательно, за вычетом энергии основного обмена примерно 2100 ккал у мужчин и 1700 ккал у женщин на все виды энергозатратной деятельности остается только 500 ккал у сидячих мужчин и 310 ккал у женщин по сравнению с 1126 ккал у активных мужчин и 656 ккал у женщин, соответственно. Разница довольно внушительная. Она свидетельствует о существенном снижении дополнительных затрат энергии на повседневную активность [24]. Не случайно Matthews SE (2019) указывает, что "в настоящее время необходимо приложить максимум усилий для того, чтобы изучить сочетанные эффекты ФА и МПОЖ" [1]. Ранее подобные мысли высказывал Rosenberg DE, et al. (2015) [25].

Сочетанное влияние комплекса НФА + СП на здоровье

МИЗ была разработана в рамках методологии изучения эффектов временного замещения одного вида деятельности другим в условиях непрерывного временного континуума [9]. Изовременное за-

мещение одновременно моделирует выполняемую специфическую деятельность (например, ФА) и вытесняемую специфическую деятельность (СП) в равном временном обмене, т.е. изовременно. Таким образом, модель не только контролирует смешанный эффект других действий, но и фиксирует эффект замены времени и уменьшает неоднородность в ассоциациях. Дискуссии ведутся относительно того, насколько правильно оцениваются результаты с учетом изменений, происходящих в течение остальной части дня, в особенности из-за смешанных эффектов ФА и времени СП. Комбинации могут быть разными. СП может сочетаться с НИФА, УИФА и ВИФА, которые могут различаться по продолжительности, как и время СП. Поэтому связи времени, проведенного, например, во сне, СП или ФА, с показателями здоровья следует изучать с учетом того, что время представляет собой непрерывный континуум и оно конечно в течение дня. Следовательно, время, проведенное в каждом из этих видов поведения, созависимо [26, 27]. После того, как авторы скорректировали данные с учетом на общую ФА в течение дня, связь между СП и кардиометаболическими маркерами здоровья исчезла. Это говорит о том, что сам по себе МПОЖ может не иметь последствий для здоровья независимо от ФА, т.е., необходимо учитывать не только время СП, но и время ФА разной интенсивности. Вместе с тем, замена одного вида поведения на другой внутри суточного временного континуума, например, длительность сна, время СП, НФА или УИФА связаны с ИМТ, окружностью талии, уровнями в плазме крови триглицеридов, глюкозы, инсулина ($p < 0,001$ для всех случаев), систолическим и диастолическим артериальным давлением ($p < 0,001$). Внутри композиции самый сильный положительный эффект обнаружен для доли времени, проведенного в УИФА, при этом эффекты замены УИФА другим поведением были несимметричны. Например, замена 10 мин СП на УИФА была связана с более низкой окружностью талии на 0,001%, но, если 10 мин УИФА замещались СП, то окружность талии увеличивалась на 0,84%. Доля времени, проведенного в УИФА и СП, была отрицательно связана с маркерами ожирения, ССЗ и СД, но ассоциация с СП была сильнее, кроме того, уменьшение доли УИФА приводило к росту показателя смертности [28].

В основополагающей статье Katzmarzyk RT, et al. [2] изучена ассоциация времени СП с риском смерти в выборке из 17013 канадцев в возрасте 18-90 лет. Авторы ежедневно оценивали время сидения по разделам: почти никогда, 1/4 часть времени, 1/2 времени, 3/4 времени, почти все время и ФА в свободное время. Исследование длилось в течение 12 лет для выявления уровня смертности. Было зарегистрировано 1832 случая смерти (759 от ССЗ и 547 от рака) в течение 204732 человеко-лет наблюде-

ния. После поправки на потенциальные искажающие факторы риск смерти от всех причин при более высоких уровнях времени сидения постепенно возрастал (отношение рисков (ОР) составило: 1,00, 1,00, 1,11, 1,36, 1,54 ($p < 0,0001$), как и для ССЗ (ОР): 1,00, 1,01, 1,22, 1,47, 1,54 ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты были получены при стратификации по полу, возрасту, статусу курения и ИМТ. Скорректированные по возрасту показатели смертности от всех причин на 10000 человеко-лет наблюдения составили 87, 86, 105, 130 и 161 случай ($p < 0,0001$) у физически неактивных участников и 75, 69, 76, 98, 105 случаев ($p = 0,008$) среди активных участников по 5 категориям времени сидения. Эти данные демонстрируют дозозависимую реакцию между временем сидения и смертью от всех причин в отношении ССЗ независимо от ФА в свободное время. В дополнение к активному продвижению знаний о пользе УИФА и здоровом весе, врачам рекомендуется всячески препятствовать сидячему образу жизни пациентов. При этом следует рекомендовать вести учет ФА и СП с помощью акселерометров [29], а если необходимо, то использовать валидный опросник IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [30, 31] и дневник самонаблюдений [32].

В последние годы наметился растущий интерес к МИЗ. В частности, Grgic J, et al. [10] провели библиографический поиск и выявили 56 статей, посвященных использованию этой модели. В статьях время СП, которое исследователи пытались заместить ФА разной интенсивности, варьировало от 1 до 120 мин/день. Чаще всего оно составляло 30 мин/день. При этом измеряемыми переменными были уровень смертности, общее состояние здоровья, психическое здоровье, ожирение, физическая подготовленность и кардиометаболические маркеры. Перераспределение времени СП на НИФА или УИФА было связано со значительным снижением риска смерти, которое было выраженным, когда время, проведенное в сидячем положении, заменялось более интенсивной ФА. Для пациентов с ожирением перераспределение СП на ФА сопровождалось снижением ИМТ, процентного содержания жира тела и окружности талии во всех возрастных группах, при этом степень связи была выше для ФА более высокой интенсивности. В целом показано, что самая сильная связь с показателями здоровья наблюдалась при перераспределении времени СП на УИФА [28, 33, 34]. Перераспределение 30 мин СП на НИФА также было связано с более низкими величинами ИМТ, окружности талии, более высокой общей мышечной массой тела и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности.

Считается, что важными поведенческими детерминантами здоровья являются СП, НИФА, УИФА, время и качество сна [10]. Для оценки этих показателей был разработан и проверен на ва-

лидность и надежность новый опросник — Daily Activity Behaviors Questionnaire (DABQ) [35]. По надежности и валидности DABQ сравним с опросниками IPAQ и GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire), однако он позволяет оценить все четыре вида суточного двигательного поведения и их связи со здоровьем. Незамедлительно появились соответствующие обзоры, анализирующие статьи в рамках методологии, близкой к DABQ [36-39].

В обзоре Saunders TJ, et al. [36] была предпринята попытка определить взаимосвязь между различными комбинациями СП и ФА и последствиями для здоровья у взрослых и пожилых людей. Установлено, что высокие уровни СП неблагоприятно связаны с когнитивной функцией, депрессией, функциональностью и инвалидностью, уровнями ФА и качеством жизни, связанными с физическим здоровьем у взрослых. Отмечено, что сокращение времени СП может улучшить состав тела и маркеры кардиометаболического риска. Сидячий образ жизни в целом и просмотр телевизора в наибольшей степени были связаны с негативными последствиями для здоровья, в то время как использование компьютера и Интернета благоприятно ассоциировалось с когнитивными функциями у пожилых людей.

Saunders TJ, et al. [37] оценили теоретические эффекты замены СП ФА разной интенсивности на риск возникновения 45 распространенных НИЗ. В исследование было включено >360 тыс. участников в возрасте 37-73 лет из Британского биобанка, имевших 45 распространенных НИЗ. Информация о СП, как сумма времени просмотра телевизора, использования компьютера и вождения автомобиля, и ФА, измеренная с помощью опросника IPAQ, была собрана путем самоотчетов в начале исследования. Участники наблюдались на предмет 45 наиболее распространенных диагнозов НИЗ в соответствии с кодом международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) на основании национальных медицинских записей Британского биобанка до 2020г. Модель изовременной замены использовали для исследования замен СП на НИФА, УИФА и ВИФА. Установлено, что участники, которые сообщали о продолжительности СП >6 ч/день по сравнению с ≤2 ч/день, имели более высокий риск развития 12 из 45 НИЗ (26,7%), включая ишемическую болезнь сердца, СД, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, хроническую болезнь почек и печени, нарушения щитовидной железы, депрессию, мигрень, подагру, ревматоидный артрит. Теоретически замена СП эквивалентными по длительности НИФА, УИФА и ВИФА была связана со снижением риска 4, 6 и 10 видов нозологий, соответственно. При длительном СП (>6 ч/день) замена только 1 ч сидячего образа жизни на эквивалентную по времени ВИФА показала более сильную связь с такими НИЗ как СД,

депрессия, хроническое заболевание печени, толстого кишечника и нарушение сна со снижением степени риска, варьирующим в пределах 11-31%. Сходные результаты были получены в систематическом обзоре Janssen I, et al. [38]. Перераспределение времени СП на ФА разной интенсивности было связано со снижением смертности от всех причин. Подтверждено мнение о том, что значение имеет оценка двигательного поведения в течение всех 24 ч, а рекомендации по контролю сна, СП и ФА должны быть объединены в единое руководство, доступное для общественного здравоохранения.

Возможности и методы оптимизации сочетания ФА и СП

Несмотря на убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что НФА и повышенное время СП связаны с негативными последствиями для здоровья, уровень СП продолжает расти. Следовательно, необходимо продолжать поиск новых подходов для снижения времени СП, например, такой как в работе Nguen P, et al. [39]. Авторы представили систематический обзор статей с метаанализом вмешательств, направленных на снижение СП среди населения во всех возрастных группах. Несмотря на то, что обзор посвящен не соотношению СП и уровней ФА, а эффективности профилактических программ по снижению СП, он все же важен для понимания того, что СП можно контролировать. Показано, что вмешательства, направленные на СП в офисах, способствовали существенному сокращению сидячего рабочего времени в диапазоне 40-100 мин за 8-часовой рабочий день. В то же время, необходимо продолжать разработку новых подходов для повышения ФА [40]. В этом исследовании авторы изучили влияние горных походов и психологической тренировки на взрослых, ведущих МПОЖ. Экспериментальная группа (n=26) участвовала в 7-дневной программе походов с гидом и тремя личными тренировками, тогда как контрольная группа (n=32) участвовала в прогулочной ходьбе. Влияние на аэробную способность, показатели внешнего дыхания и качество жизни оценивали исходно (1-й день), после недели вмешательства (7-й день) и через 80 дней. Было отмечено существенное влияние тренировок на аэробную мощность у женщин экспериментальной группы по сравнению с женщинами, совершавшими пешие прогулки. Для показателей внешнего дыхания существенных эффектов обнаружено не было. Показатели качества жизни улучшились в обеих группах. В заключение следует отметить, что горные походы, как разновидность рекреационной ФА, так и простая прогулочная ходьба могут способствовать улучшению качества жизни, связанного со здоровьем и кардиореспираторной подготовленностью. Аналогичные результаты были получены в исследованиях со скандинавской ходьбой [41].

Принято считать, что СП, сон и ФА независимо связаны с последствиями для здоровья, но неясно, обусловлены ли эти связи прямыми эффектами каждого типа поведения отдельно или же тем, что в течение одних суток занятость в одном поведении требует вытеснения в другом [42]. Цель исследования состояла как раз в том, чтобы изучить замещающие эффекты МПОЖ (общее сидение, время, проведенное за экраном телевизора/компьютера в совокупности), сна, стояния, ходьбы и ФА в диапазоне от умеренной до интенсивной на смертность от всех причин с использованием МИЗ. Более 4-х лет 201129 участников в возрасте ≥ 45 лет одной из провинций Австралии участвовали в исследовании. За это время произошло 7460 смертей. Были выявлены положительные ассоциации замены общего времени сидения стоянием, ходьбой, УИФА и сном у тех, кто спит >7 ч/сут. Аналогичные связи были отмечены при замене времени просмотра телевизора. Установлено, что замена одного часа ходьбы или УИФА на сидение было связано с повышенным риском смерти на 7-18%. Исключение смертей в первые 2 года наблюдения и ограничение анализа теми, кто был здоров на исходном уровне, существенно не изменили результаты наблюдения. Следовательно, хотя замена СП ходьбой и УИФА связана с самым низким риском смерти, замена равного количества стояния и сна у тех, кто плохо спит, также связана со значительным снижением риска смерти. Сходные результаты были получены в когортном исследовании [43] и обзоре [44], подтвердившим положительные факты смещения сокращенного времени СП на значительное общее увеличение продолжительности НИФА на рабочем месте ($p < 0,013$) и дневной УИФА у взрослых ($p < 0,001$).

Сочетанное влияние ФА и МПОЖ, связанного со смертностью от всех причин, были изучены в обзоре [45]. Авторы представили метаанализ, включавший девять проспективных когортных исследований из 4-х стран, в которых 44370 мужчин и женщин наблюдались в течение от 4,0 до 14,5 лет. За это время умерло 3451 человек (летальность 7,8%). Связи между комбинациями УИФА и СП были проанализированы с использованием регрессионного анализа. Установлено, что в когортах среднее время, проведенное сидя, варьировалось от 8,5 до 10,5 ч/день, а продолжительность УИФА составляла 8-35 мин/день. По сравнению с контрольной группой (наибольшая ФА/наименьшее время СП) риск смерти увеличивался при более низких уровнях УИФА и большем количестве времени СП. Среди лиц, находящихся в верхней трети значений УИФА, риск смерти статистически не отличался от референтных значений для лиц, находящихся в средней (16%) и самой высокой (40%) трети сидячего времени. Индивиды, которые находились в нижней трети значений УИФА, имели бóльший

риск смерти во всех комбинациях с МПОЖ — 65 и 263%, соответственно. Таким образом, более длительное СП связано с более высокой смертностью у менее активных людей при измерении с помощью профессиональной акселерометрии. Примерно 30-40 мин ежедневной УИФА ослабляют связь между СП и риском смерти. Тем не менее, те, кто тратят >4 ч/день на такие действия, как вождение автомобиля, сидение, лежание или время, проведенное перед телевизором (т.е. имеют обычный повседневный набор действий современного человека), могут быть классифицированы как малоподвижные (сидячие) лица. В этом отношении ФА и СП не являются взаимоисключающими противоположностями, более того, чилийские исследователи считают, что сегодня жизнь такова, что можно соблюдать рекомендации по минимальной ФА в нед. (т.е. 150 мин УИФА), но при этом сидеть >4 ч/день. Такое соотношение авторы считают новой нормой, известной как парадокс "физически активного, но малоподвижного поведения" [46].

Однако подобная перспектива устраивает не всех. На пути поиска новых способов привлечения населения к ФА Stamatakis E, et al. была высказана идея дискретной высокоинтенсивной ФА [47, 48]. Обоснование построено на результатах анализа обзоров, в которых отмечается, что многие люди в разных странах независимо от уровня доходов неохотно выполняют рекомендации Всемирной организации здравоохранения относительно регулярной ФА на протяжении 3-5 дней/нед. и 150 мин УИФА или 75 мин ВИФА [49]. Причин много. От банальной нехватки времени и лени [50] до причин поведенческого характера (отсутствие навыков тренировки и уверенности в себе, дискомфорт, связанный с высокой нагрузкой, низкий уровень физической подготовленности) и установленными биомедицинскими факторами риска, такими как артериальная гипертензия, СД 2 типа и избыточный вес [48]. Данные, полученные на популяционном уровне, свидетельствуют о низкой вероятности осуществления регулярных упражнений высокой интенсивности. Например, только ~20% взрослых в возрасте 40-65 лет сообщили о том, что выполняют высокоинтенсивные упражнения по 15 мин непрерывно в течение месяца [51]. По данным акселерометрии среднее время, затрачиваемое на ВИФА, составляет всего 42 сек/день для взрослых в США [52]. Все это привело к тому, что многие исследователи задумались над тем, как использовать ВИФА в практике оздоровительной физической культуры, подобно тому, как она используется в спорте высших достижений, спортизированной физической воспитании [53] или высокоинтенсивной интервальной тренировке, которые улучшают кардиореспираторную выносливость [54].

Stamatakis E, et al. [47, 48] предлагают использовать высокоинтенсивную прерывистую физиче-

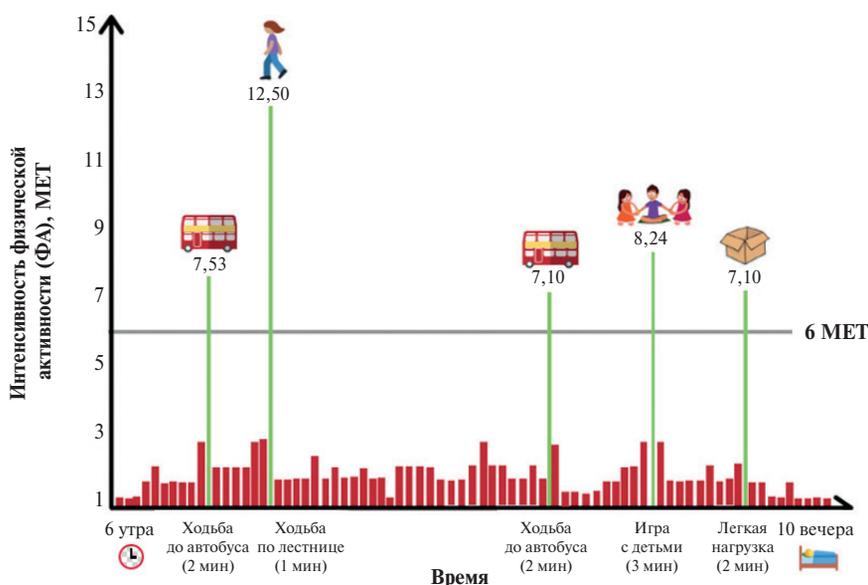


Рис. 3 Пример 10-минутного отрезка ВИПФА. Горизонтальная линия означает пограничный уровень УИФА и ВИФА в 6 MET [48]. Примечание: ФА — физическая активность, MET — Metabolic Equivalent of Task (метаболический эквивалент).

скую активность (ВИПФА) в повседневной жизни как деятельность в виде коротких сеансов ФА, которые выполняются во время повседневной жизни (рисунок 3).

Авторы предполагают, что ВИПФА может быть более осуществимой программой, чем структурированные высокоинтенсивные упражнения в некоторых группах населения и что это неизученный аспект ФА. Предлагаемая авторами структура исследования охватывает разработку эмпирического определения ВИПФА, усовершенствование измерений свободно распространенной ВИПФА, изучение, направленное на лучшее понимание дозо-зависимых реакций ВИПФА на здоровье, а также разработку масштабируемых и приемлемых поведенческих вмешательств, способствующих внедрению ВИПФА в практику оздоровительной физической культуры.

Заключение

В настоящем обзоре затронут ряд проблем, ставших в последнее время актуальными. Сидячее (малоподвижное) поведение и ФА сами по себе могут иметь реципрокное воздействие на кардиореспираторное здоровье человека. Но сколько и какой по интенсивности ФА необходимо для защиты здоровья доподлинно не известно. Создается впечатление, что все-таки важно не соотношение ФА и СП в чистом виде, а именно уровень ФА, который является достаточным по интенсивности для каждого индивида, неважно, сколько времени (в разумных пределах) он проводит в сидячем положении. Другое дело, что многие вмешательства, проводимые с целью коррекции НФА и высокого уровня СП, зачастую не достигают ожидаемого эффекта, поскольку не учитывают изменений, происходящих за пределами воздействия в течение всех 24 ч. Про-

фессиональная акселерометрия, валидные опросники — IPAQ, GPAQ, DPAQ (Danish Physical Activity Questionnaire), — а также использование инклинометров (датчиков положения тела в пространстве) позволяют существенно повысить объективность получаемой информации, а, следовательно, более тщательно планировать вмешательства и получать корректные данные на основе МИЗ. Приведены результаты наиболее удачных исследований, направленных на коррекцию негативных комбинаций времени сна, ФА и СП среди разных групп населения, в т.ч. у пациентов с нарушениями кардиоваскулярного здоровья. В целом, работ по сочетанному воздействию СП и различных комбинаций времени СП с ФА разной интенсивности и продолжительностью сна недостаточно. Работы отечественных исследователей, посвященные различным аспектам изучения ФА и МПОЖ, не соответствовали критериям отбора и не были включены в обзор.

В итоге анализ статей позволил получить новое представление и подтвердить уже известные факты о том, что УИФА в пределах 150 мин/нед. или количество ежедневных шагов в пределах 7500-10000 в сочетании с продолжительностью СП в пределах 4 ч в комбинации с длительностью сна не <7 ч/сут. оказывают в целом положительное влияние на общее и кардиореспираторное здоровье взрослых людей разного возраста и пола. При этом необходимо учитывать уровень физической подготовленности, возраст, текущее состояние физического и психологического здоровья, наличие заболеваний с учетом коморбидности.

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

Литература/References

1. Matthews CE. Minimizing Risk Associated with Sedentary Behavior: Should We Focus on Physical Activity, Sitting, or Both? *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2073-75. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.030.
2. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:998-05. doi:10.1249/MSS.0b013e3181930355.
3. Belvederi Murri M, Folesani F, Zerbinati L, et al. Physical Activity Promotes Health and Reduces Cardiovascular Mortality in Depressed Populations: A Literature Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5545. doi:10.3390/ijerph17155545.
4. Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021;43(3):177-84. doi:10.47626/2237-6089-2021-0237.
5. Kandola A, Stubbs B. Exercise and Anxiety. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:345-52. doi:10.1007/978-981-15-1792-1_23.
6. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(7):1652. doi:10.3390/nu11071652.
7. Naylor M, Chernofsky A, Spartano NL, et al. Physical activity and fitness in the community: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2021;42(44):4565-75. doi:10.1093/eurheartj/ehab580.
8. Bubnova MG, Aronov DM. Clinical effects of a one-year cardiac rehabilitation program using physical training after myocardial infarction in patients of working age with different rehabilitation potentials. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):27-37. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Клинические эффекты годичной программы кардиореабилитации с применением физических тренировок после острого инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста с разным реабилитационным потенциалом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(5):27-37. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-27-37.
9. Mekary RA, Willett WC, Hu FB, Ding EL. Isotemporal substitution paradigm for physical activity epidemiology and weight change. *Am J Epidemiol.* 2009;170(4):519-27. doi:10.1093/aje/kwp163.
10. Grgic J, Dumuid D, Bengoechea EG, et al. Health outcomes associated with reallocations of time between sleep, sedentary behaviour, and physical activity: a systematic scoping review of isotemporal substitution studies. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018;15(1):69. doi:10.1186/s12966-018-0691-3.
11. Loginov SI, Snigirev AS. Ecological triad of human health factors: adverse combined effects of physical activity, sedentary behavior and COVID-19. *Head and Neck.* 2022;10(S2S2):130-33. (In Russ.) Логинов С. И., Снигирев А. С. Экологическая триада факторов здоровья человека: негативный сочетанный эффект физической активности, малоподвижного поведения и COVID-19. *Голова и шея.* 2022;10(S2S2):130-33. doi:10.25792/HN.2022.10.2.S2.130-133.
12. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness. Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
13. Sampasa-Kanyinga H, Colman I, Goldfield GS. Combinations of physical activity, sedentary time, and sleep duration and their associations with depressive symptoms and other mental health problems in children and adolescents: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):72. doi:10.1186/s12966-020-00976-x.
14. Giles LV, Koehle MS, Saelens BE, et al. When physical activity meets the physical environment: precision health insights from the intersection. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):68. doi:10.1186/s12199-021-00990-w.
15. Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, et al. How many steps/day are enough? For adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:79. doi:10.1186/1479-5868-8-79.
16. Bassett DR Jr, Wyatt HR, Thompson H, et al. Pedometer-measured physical activity and health behaviors in U.S. adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(10):1819-25. doi:10.1249/MSS.0b013e3181dc2e54.
17. Tudor-Locke C, Bassett DR Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med.* 2004;34(1):1-8. doi:10.2165/00007256-200434010-00001.
18. Tudor-Locke C, Johnson WD, Katzmarzyk PT. Accelerometer-determined steps per day in US adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1384-91. doi:10.1249/MSS.0b013e318199885c.
19. Gartland N, Wilson A, Lawton R, et al. Conscientiousness and engagement with national health behaviour guidelines. *Psychol Health Med.* 2021;26(4):421-32. doi:10.1080/13548506.2020.1814961.
20. Pratt M. What's new in the 2020 World Health Organization Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behavior? *J. Sport Health Sci.* 2021;10(3):288-89. doi:10.1016/j.jshs.2021.02.004.
21. Ekblom-Bak E, Börjesson M, Bergman F, et al. Accelerometer derived physical activity patterns in 27,890 middle-aged adults: The SCAPIS cohort study. *Scand J Med Sci Sports.* 2022;32(5):866-80. doi:10.1111/sms.14131.
22. Bennie JA, Pedisic JG, van Uffelen J, et al. The descriptive epidemiology of total physical activity, muscle-strengthening exercises and sedentary behaviour among Australian adults—results from the National Nutrition and Physical Activity Survey. *BMC Public Health.* 2016;16:73. doi:10.1186/s12889-016-2736-3.
23. Bernstein MS, Morabia A, Slutskis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health.* 1999;89(6):862-67. doi:10.2105/ajph.89.6.862.
24. Cheval B, Sivaramakrishnan H, Maltagliati S, et al. Relationships between changes in self-reported physical activity, sedentary behaviour and health during the coronavirus (COVID-19) pandemic in France and Switzerland. *J Sports Sci.* 2021;39(6):699-04. doi:10.1080/02640414.2020.1841396.
25. Rosenberg DE, Lee IM, Young DR, et al. Novel strategies for sedentary behavior research. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(6):1311-35. doi:10.1249/MSS.0000000000000520.
26. Mekary RA, Lucas M, Pan A, et al. Isotemporal substitution analysis for physical activity, television watching, and risk of depression. *Am J Epidemiol.* 2013;178(3):474-83. doi:10.1093/aje/kws590.
27. Chastin SF, Palarea-Albaladejo J, Dontje ML, et al. Combined Effects of Time Spent in Physical Activity, Sedentary Behaviors and Sleep on Obesity and Cardio-Metabolic Health Markers: A Novel Compositional Data Analysis Approach. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139984. doi:10.1371/journal.pone.0139984.
28. Galmes-Panades AM, Varela-Mato V, Konieczna J, et al. Isotemporal substitution of inactive time with physical activity and time in bed: cross-sectional associations with cardiometabolic health in the PREDIMED-Plus study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2019;16(1):137. doi:10.1186/s12966-019-0892-4.
29. Maher C, Olds T, Mire E, Katzmarzyk PT. Reconsidering the sedentary behaviour paradigm. *PLoS One.* 2014;9(1):e86403. doi:10.1371/journal.pone.0086403.
30. Wahlström V, Nygren M, Olsson D, et al. Validity of Three Survey Questions for Self-Assessed Sedentary Time. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):4269. doi:10.3390/ijerph19074269.

31. Nikolaev AY, Loginov SI. Level and structure of human motor activity in Yugra North (based on IPAQ questionnaire). *Theory and Practice of Physical Culture*. 2016;(7):25. (In Russ.) Николаев А.Ю., Логинов С.И. Уровень и структура двигательной активности человека на Югорском Севере (по данным опросника IPAQ). *Теория и практика физической культуры*. 2016;7:86-8.
32. Vetoshnikov AYu, Snigirev AS, Loginov SI. Modern approaches to the use of pedometer as a mean to record physical activity and train walking habit. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2013;(4):18. (In Russ.) Ветошников А.Ю., Снигирев А.С., Логинов С.И. Современные подходы к использованию шагомера как средства учета физической активности и воспитания привычки к пешей ходьбе. *Теория и практика физической культуры*. 2013;4:83-5.
33. Ren P, Zhang X, Du L, et al. Reallocating Time Spent in Physical Activity, Sedentary Behavior and Its Association with Fear of Falling: Isotemporal Substitution Model. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2938. doi:10.3390/ijerph19052938.
34. Kinoshita K, Ozato N, Yamaguchi T, et al. Association of sedentary behaviour and physical activity with cardiometabolic health in Japanese adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):2262. doi:10.1038/s41598-022-05302-y.
35. Kastelic K, Šarabon N, Burnard MD, et al. Validity and Reliability of the Daily Activity Behaviours Questionnaire (DABQ) for Assessment of Time Spent in Sleep, Sedentary Behaviour, and Physical Activity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5362. doi:10.3390/ijerph19095362.
36. Saunders TJ, Mclsaac T, Douillette K, et al. Sedentary behaviour and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(10(Suppl.2)):S197-217. doi:10.1139/apnm-2020-0272.
37. Cao Z, Xu C, Zhang P, Wang Y. Associations of sedentary time and physical activity with adverse health conditions: Outcome-wide analyses using isotemporal substitution model. *EClinicalMedicine*. 2022;48:101424. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101424.
38. Janssen I, Clarke AE, Carson V, et al. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(10(Suppl. 2)):S248-57. doi:10.1139/apnm-2020-0160.
39. Nguyen P, Le LK, Nguyen D, et al. The effectiveness of sedentary behaviour interventions on sitting time and screen time in children and adults: an umbrella review of systematic reviews. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):117. doi:10.1186/s12966-020-01009-3.
40. Huber D, Mayr M, Hartl A, et al. Sustainability of Hiking in Combination with Coaching in Cardiorespiratory Fitness and Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3848. doi:10.3390/ijerph19073848.
41. Loginov SI, Nikolayev AYu, Malkov MN, et al. Benefits of Nordic walking practices for senior women's psychological needs and life quality. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2019;(9):29. (In Russ) Логинов С.И., Николаев А.Ю., Мальков М.Н. и др. Влияние скандинавской ходьбы на психологические потребности и качество жизни пожилых женщин. *Теория и практика физической культуры*. 2019;(9):29.
42. Stamatakis E, Rogers K, Ding D, et al. All-cause mortality effects of replacing sedentary time with physical activity and sleeping using an isotemporal substitution model: a prospective study of 201,129 mid-aged and older adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015;(12):121. doi:10.1186/s12966-015-0280-7.
43. Rees-Punia E, Evans EM, Schmidt MD, et al. Risk Reductions for Replacing Sedentary Time with Physical Activities. *Am J Prev Med*. 2019;56(5):736-41. doi:10.1016/j.amepre.2018.12.006.
44. Segura-Jiménez V, Biddle SJH, De Cocker K, et al. Where Does the Time Go? Displacement of Device-Measured Sedentary Time in Effective Sedentary Behaviour Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med (Auckland, N.Z.)*. 2022;52:2177-207. doi:10.1007/s40279-022-01682-3.
45. Ekelund U, Tarp J, Fagerland MW, et al. Joint associations of accelerometer measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: a harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1499-06. doi:10.1136/bjsports-2020-103270.
46. Cristi-Montero C, Rodríguez FR. Paradoja "activo físicamente pero sedentario, sedentario pero activo físicamente". Nuevos antecedentes, implicaciones en la salud y recomendaciones [The paradox of being physically active but sedentary or sedentary but physically active]. *Rev Med Chil*. 2014;142:72-8. Spanish. doi:10.4067/S0034-98872014000100011.
47. Stamatakis E, Huang BH, Maher C, et al. Untapping the Health Enhancing Potential of Vigorous Intermittent Lifestyle Physical Activity (VILPA): Rationale, Scoping Review, and a 4-Pillar Research Framework. *Sports Med*. 2021;51(1):1-10. doi:10.1007/s40279-020-01368-8.
48. Stamatakis E, Johnson NA, Powell L, et al. Short and sporadic bouts in the 2018 US physical activity guidelines: is high-intensity incidental physical activity the new HIIT? *Br J Sports Med*. 2019;53(18):1137-9. doi:10.1136/bjsports-2018-100397.
49. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-62. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.
50. Hoare E, Stavreski B, Jennings GL, et al. Exploring Motivation and Barriers to Physical Activity among Active and Inactive Australian Adults. *Sports (Basel)*. 2017;5(3):47. doi:10.3390/sports5030047.
51. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M, Stamatakis E. Association of "Weekend Warrior" and Other Leisure Time Physical Activity Patterns with Risks for All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):335-42. doi:10.1001/jamainternmed.2016.8014.
52. Evenson KR, Wen F, Herring AH. Associations of Accelerometry-Assessed and Self-Reported Physical Activity and Sedentary Behavior With All-Cause and Cardiovascular Mortality Among US Adults. *Am J Epidemiol*. 2016;184(9):621-32. doi:10.1093/aje/kww070.
53. Nazarenko LD, Timoshina IN, Kostyunina LI. Sportized physical education: from theory to innovative practices. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2021;(6):100. (In Russ.) Назаренко Л.Д., Тимошина И.Н., Костюнина Л.И. Спортизированное физическое образование: от теории к инновационным практикам. *Теория и практика физической культуры*. 2021;(6):100.
54. Batacan RB Jr, Duncan MJ, Dalbo VJ, et al. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):494-03. doi:10.1136/bjsports-2015-095841.

Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации

Драпкина О. М., Ангарский Р. К., Рогожкина Е. А., Максимова О. А., Иванова А. А., Зятенкова Е. В., Джигоева О. Н.

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Москва, Россия

Методические рекомендации разработаны для врачей терапевтов стационаров, врачей общей практики, врачей участковых терапевтов, фельдшеров, осуществляющих оказание медицинской помощи в соответствии с профессиональным стандартом "врач-терапевт", "врач общей практики". Рекомендации составлены на основе согласительных документов, консенсусов экспертов, накопленного клинического и научного опыта. Подробно описана методика организации и проведения ультразвуком-ассистированной оценки висцеральной жировой ткани. В помощь практическому врачу представлены алгоритмы диагностики висцерального ожирения. Особое внимание уделено методологии оценки скопления висцерального жира с помощью ультразвуком-ассистированного осмотра. Настоящие методические рекомендации будут интересны для врачей, руководителей медицинских организаций, а также для студентов медицинских ВУЗов.

Ключевые слова: ультразвук-ассистированный осмотр, алгоритмы диагностики, висцеральное ожирение, толщина жировой ткани, методические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Рецензенты:

Маркова Л. И. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Посненкова О. М. — д.м.н., зав. отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского.

Поступила 02/02-2023

Рецензия получена 16/02-2023

Принята к публикации 20/03-2023



Для цитирования: Драпкина О. М., Ангарский Р. К., Рогожкина Е. А., Максимова О. А., Иванова А. А., Зятенкова Е. В., Джигоева О. Н.; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3552. doi:10.15829/1728-8800-2023-3552. EDN VBNLVL

Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

Drapkina O. M., Angarsky R. K., Rogozhkina E. A., Maksimova O. A., Ivanova A. A., Zyatenkova E. V., Dzhigoeva O. N.

Methodological guidelines have been developed for inpatient internists, general practitioners, paramedics providing healthcare care in accordance with the professional standard "internist", "general practitioner". The guidelines are based on consensus papers, accumulated clinical and scientific experience. The methodology for organizing and conducting an ultrasound-assisted assessment of visceral adipose tissue is described in detail. Algorithms for diagnosing visceral obesity are presented to help the practitioner. Particular attention is paid to visceral fat assessment using ultrasound-assisted examination. These guidelines will be of interest to doctors, heads of healthcare facilities, as well as students of medical universities.

Keywords: ultrasound-assisted examination, diagnostic algorithms, visceral obesity, adipose tissue thickness, guidelines.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
o.dzhigoeva@yandex.ru

Received: 02/02-2023

Revision Received: 16/02-2023

Accepted: 20/03-2023

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: o.dzhigoeva@yandex.ru

[Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России (Москва, Россия), Ангарский Р. К. — врач-ультразвуковой диагностики, врач лучевой диагностики, врач-терапевт ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия), Рогожкина Е. А. — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия), Максимова О. А. — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия), Иванова А. А. — врач-кардиолог, м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия), Зятенкова Е. В. — к.м.н., руководитель клиники предиктивной и интегративной медицины, врач-терапевт, кардиолог, гастроэнтеролог, врач превентивной и интегративной медицины ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия), Джигоева О. Н.* — д.м.н., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)].

For citation: Drapkina O. M., Angarsky R. K., Rogozhkina E. A., Maksimova O. A., Ivanova A. A., Zyatenskova E. V., Dzhioeva O. N.; Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue

thickness. Methodological guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3552. doi:10.15829/1728-8800-2023-3552. EDN VBNLVL

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, УЗ — ультразвуковой, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография.

1. Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число пациентов с избыточной массой тела и ожирением неуклонно возрастает. За промежуток времени с 1980 по 2015 гг. распространенность ожирения удвоилась, и в настоящее время около трети населения планеты страдает ожирением или имеет избыточный вес [1]. По оценкам экспертов, если сложившаяся тенденция сохранится, к 2030 г у 38% взрослого населения Земли будет регистрироваться избыточная масса тела, а ожирение — у 20%. Ожирение представляет собой многофакторное хроническое заболевание, при котором в организме происходит избыточное накопление жировой ткани, что приводит к ухудшению состояния здоровья, повышению риска развития хронических заболеваний и их жизнеугрожающих осложнений и, как следствие, к снижению продолжительности жизни [1, 2]. Распространенность ожирения во всем мире настолько высока, что заболевание называют неинфекционной "эпидемией XXI века" [3]. Известно, что частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) прямо пропорциональна степени ожирения. У лиц с избыточной массой тела или ожирением значительно возрастает риск развития неблагоприятных исходов ССЗ [2-6]. К развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наиболее часто приводит именно висцеральное (абдоминальное, внутреннее) ожирение. Отложение жировой ткани вокруг внутренних органов, т.е. по висцеральному типу, приводит к грубым, часто необратимым, функциональным и структурным изменениям сердечно-сосудистой системы [4-12]. Современные методы исследования характера распределения жировой ткани позволяют своевременно обеспечить диагностику висцерального ожирения, что является важным шагом на пути к профилактике ССО у пациентов с ожирением [13-15].

2. Методы диагностики ожирения в клинической практике

2.1. Индекс массы тела

Ожирение представляет собой избыточное накопление жировой массы. Наиболее часто для оценки выраженности ожирения применяется индекс массы тела (ИМТ) — показатель, который рассчитывается путем деления массы тела (кг) на рост (м)

в квадрате [4]. По результатам многочисленных исследований, ИМТ и риск заболеваемости/смертности находятся в волнообразной зависимости [5, 6]. Крайне низкий ИМТ ассоциирован с повышенной смертностью, поскольку дефицит массы тела может быть маркером таких патологий, как онкологические заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких. С другой стороны, увеличение ИМТ ассоциировано с прогрессивным ростом частоты хронических неинфекционных заболеваний, связанных с ожирением. К ним относятся артериальная гипертония, сахарный диабет (СД) 2 типа, ССЗ, дислипидемия, желчнокаменная болезнь, некоторые онкологические патологии [7]. В большинстве классификаций ожирения для определения степени заболевания используется именно ИМТ, поскольку ассоциации между ожирением, диагностированным по ИМТ, и величиной заболеваемости и смертности были неоднократно установлены и подтверждены в популяционных исследованиях. У ИМТ имеются градации, в соответствии с которыми пациента относят в одну из групп: недостаточного веса, нормального веса, избыточного веса и различной степени ожирения.

Несмотря на то, что ИМТ достаточно часто используется для определения выраженности ожирения, данный показатель не всегда позволяет отразить истинную картину композиционного состава тела, что говорит о необходимости более тщательной оценки при помощи иных методов [4]. У пациентов с избыточной массой тела или ожирением риск развития ассоциированных с ожирением заболеваний выше, чем у людей с нормальным весом [5-7]. Тем не менее ожидаемые патологии и метаболические нарушения выявляются далеко не у всех пациентов с избытком жировой массы в организме [8]. Таким образом, вероятность развития осложнений выше у людей с ожирением, однако развиваются они далеко не у каждого такого человека, что говорит о высокой гетерогенности данного состояния. При использовании ИМТ для оценки массы тела следует понимать, что при этом не учитываются особенности регионарного распределения жировой ткани [4]. Некоторые исследования по изучению взаимосвязей между ИМТ и исходами ССЗ у относительно здоровых людей дают противоречивые результаты в связи описанным выше несовер-

шенством данного показателя. В ряде работ обнаруженные ассоциации между ИМТ и сердечно-сосудистым риском являлись линейными, тогда как в нескольких работах статистически значимой связи выявлено не было [10, 11]. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что в большинстве исследований единственным критерием ожирения являлся ИМТ, при этом регионарное распределение жира в организме не учитывалось [12].

Ярким примером, когда одного ИМТ недостаточно для установления диагноза ожирения, могут служить пациенты с нормальной массой тела и признаками метаболического ожирения [4]. При нормальных значениях ИМТ у них выявляются метаболические осложнения, характерные для пациентов с ожирением, например, дислипидемия или инсулинорезистентность. Также встречаются и противоположные ситуации, когда пациент с ИМТ >30 кг/м² является метаболически здоровым [13]. На основании данных феноменов можно предположить, что у некоторых пациентов с ИМТ ниже верхней границы нормы (25 кг/м²) риск ССО может быть выше, чем у остальных людей с нормальной массой тела в популяции. Ключевым фактором, определяющим различия в степени сердечно-сосудистого риска, в данном случае, представляется избыток висцеральной жировой ткани (ВЖТ). У большинства людей с метаболическими нарушениями и нормальной массой тела выявляется избыточное накопление ВЖТ [12]. Команда японских исследователей, изучавшая действующих профессиональных борцов-сумоистов, выявила, что у таких спортсменов масса ВЖТ практически не превышает нормальные значения, и чувствительность к инсулину остается высокой, несмотря на то, что их ИМТ соответствует высоким степеням ожирения. При этом у сумоистов, закончивших карьеру, процент ВЖТ резко возрастает за счет перехода к малоподвижному образу жизни, что провоцирует метаболические нарушения и развитие СД 2 типа и ССЗ [14].

В 1947г профессор Марсельского университета Vague J впервые опубликовал свои клинические наблюдения, касающиеся того, что пациенты с повышенным артериальным давлением, СД, подагрой, ССЗ далеко не всегда более тучны, чем люди без хронических заболеваний. Именно им были введены термины "андроидное" и "гиноидное" ожирение для обозначения типа распределения жировой ткани. У людей с андроидным ожирением жировая ткань накапливается преимущественно в области верхней половины туловища, особенно на животе. Французский профессор предположил, что именно эта форма ожирения тесно связана с риском развития ССЗ и СД. Гиноидным ожирением было предложено называть форму отложения жировой ткани в области бедер, что более характерно для ожире-

ния по женскому типу и в меньшей степени связано с риском ССО. Андроидное и гиноидное ожирение также часто называют ожирением в форме яблока и груши, соответственно. Медицинское сообщество первоначально отнеслось к данной работе Vague J скептически [15]. К настоящему времени в сотнях исследований доказано, что тип распределения жировой ткани является важным фактором кардиометаболического здоровья, что позволило, спустя десятилетия, признать основополагающий вклад данной научной работы.

2.2. Отношение окружности талии к окружности бедер

В 1983г коллектив исследователей из университета Гетеборга опубликовал данные, подтверждающие ключевую роль морфологии жировой ткани и ее регионарного распределения в развитии осложнений хронических заболеваний [16]. Та же группа авторов в 1984г представила данные проспективного исследования, участниками которого стали мужчины и женщины среднего возраста. Отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) в данной работе использовалось в качестве простого способа оценки распределения жировой ткани в организме. Было показано, что увеличение соотношения ОТ/ОБ ассоциировано с более высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС). Позже были получены данные о том, что увеличение ОТ у мужчин приводит к значительному увеличению риска развития СД 2 типа [17].

Совершенствование технологий визуализации, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а также двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволило значительно повысить точность объективной оценки распределения жира в организме и состава тела. Лучевые методы диагностики теперь позволяют получить изображения всего тела или отдельных интересующих частей в поперечном сечении, где четко различимы три вида тканей, что позволяет определить их площади поперечного сечения [18]. Когда КТ была впервые применена для оценки композиционного состава тела, был разработан специальный алгоритм деления тела на отдельные цилиндрические сегменты, что позволило получить точные данные об общем и региональном объеме жировой ткани в каждой области и организме в целом [18]. Более того, было впервые показано, что на изображениях брюшной полости в поперечном сечении возможно дифференцировать жировую ткань, локализованную в брюшной полости, т.е. висцеральную или внутрибрюшную, от абдоминальной жировой ткани, расположенной подкожно. Точное выборочное измерение площади поперечного сечения жировой ткани, расположенной висцерально или подкожно, стало выдающим-

ся достижением, которое ознаменовало начало новой эры в определении композиционного состава тела. С помощью КТ были впервые получены доказательства того, что преобладание накопления ВЖТ объясняет те нарушения метаболизма углеводов и липидов, которые наблюдаются у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Было впервые продемонстрировано, что высокое процентное содержание ВЖТ ассоциировано с повышением уровня триглицеридов и глюкозы в плазме крови натощак, тогда как преимущественное накопление подкожной жировой ткани (ПЖТ) при сопоставимых значениях ИМТ не оказывает настолько сильного влияния на данные биохимические показатели. Было показано, что у пациентов с диагностированным ожирением и низким уровнем накопления ВЖТ, нарушение толерантности к глюкозе встречалось реже, чем у пациентов с высоким процентом ВЖТ [19]. Также было обнаружено, что висцеральное ожирение является независимым фактором риска развития атерогенных типов дислипидемии [19], а также обладает провоспалительным и протромботическим эффектом [20]. Среди пациентов с ИБС висцеральное ожирение выявляется значительно чаще, чем у лиц без клинических признаков ИБС [21]. Современные неинвазивные визуализирующие методики полностью удовлетворяют потребность клиницистов и исследователей в точных и надежных инструментах количественной оценки распределения жировой ткани в организме. Многочисленные исследования демонстрируют, что избыток ВЖТ и эктопическое отложение жира вокруг внутренних органов приводит к значимому увеличению риска развития ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний и их жизнеугрожающих осложнений [22-24].

3. Роль висцеральной жировой ткани в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Жировая ткань является особым мультифункциональным органом, который играет важную роль в регуляции основного обмена. Клетки жировой ткани в организме представлены тремя видами: белые, бежевые и бурые адипоциты. Белые жировые клетки преимущественно образуют подкожно жировую клетчатку и окружение внутренних органов, а при их избытке осуществляется негативное влияние на органы и системы, поскольку начинают вырабатываться адипокины. Адипокины — ключевое звено метаболизма липидов, поскольку они регулируют чувствительность к инсулину, артериальному давлению, энергетический баланс, а также сосудистый гемостаз и реакции воспаления [25].

ВЖТ состоит из белых адипоцитов. Несмотря на то, что все фенотипы ожирения имеют взаимосвязь с метаболическими нарушениями, избыточ-

ное накопление ВЖТ имеет наибольшее значение в кардиоваскулярном риске [26]. Именно висцеральное ожирение обуславливает структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы: развитие метаболических нарушений, повышенный уровень артериального давления и повышенный риск смерти от всех причин [27]. Поскольку сердце, сосуды и почки являются висцеральными депо жировых клеток, распределение метаболически активных адипоцитов может происходить и при нормальном ИМТ и ОТ [27]. При сохранении показателя ИМТ у данных пациентов возникают изменения работы внутренних органов в связи с воздействием биологически активных адипокинов.

У пациентов с увеличенным количеством висцеральной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и ожирением внутри стенки левого предсердия (ЛП) может развиваться атрофия кардиомиоцитов из-за гипoadипонектинемии и замещения мышечных клеток фиброзной тканью за счет действия на межклеточный матрикс лептина и ангиотензина 2, секретируемых адипоцитами [28, 29]. Данные патологические изменения в структуре ЛП приводят к нарушению работы, истощению стенки, электрической диссоциации, ригидности и увеличению полости [29-32]. Из-за накопленного гемодинамического стресса возникают структурно-функциональные изменения, приводящие к ремоделированию ЛП. Работы отечественных авторов продемонстрировали, что толщина ЭЖТ коррелирует с частотой возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с метаболическим синдромом [33].

ЭЖТ обладает воздействием на кардиомиоциты и коронарную микроциркуляцию, что приводит к развитию диастолической дисфункции и развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [33]. Данные ряда исследований, проведенных под руководством Чумаковой Г.А., показывают наличие связи между толщиной ЭЖТ, измеренной в парастернальной позиции при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), и развитием диастолической дисфункции левого желудочка [34]. Наличие эпикардиального ожирения у больных было диагностировано при толщине слоя ЭЖТ >7 мм [34]. При этом значение толщины ЭЖТ, измеренное с помощью трансторакальной ЭхоКГ, расценивалось как важный прогностический маркер возникновения диастолической дисфункции [34]. Однако в настоящее время точно не определено пороговое значение толщины ЭЖТ, которое является "патологическим". Так, например, в ходе исследования эпикардиального ожирения как предиктора тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов пороговые значения толщины ЭЖТ определялись

в зависимости от возраста пациентов: >4,8 мм у лиц от 35 до 45 лет; >5,8 мм у лиц с 46 до 55 лет [35]. Результаты этого исследования также демонстрируют значимую роль ЭЖТ в прогнозировании течения заболеваний. Более того, ряд работ демонстрирует, что нормальные значения толщины ЭЖТ находятся в диапазоне 5-7 мм [36], но стандартизированных референсных значений для оценки ЭЖТ не было определено. При этом в некоторых работах отмечаются другие значения для трактовки нормальной толщины ЭЖТ (от 3 до 9 мм) как фактора сердечно-сосудистого риска [37].

Существуют мнения авторов о том, что избыточная толщина ЭЖТ участвует в патогенезе нарушений ритма сердца, приводя к развитию ФП. Это предположение нашло подтверждение в нескольких исследованиях, где в группе пациентов с ожирением была более высокая вероятность развития ФП, чем у лиц с нормальным ИМТ [38]. Инфильтрация кардиомиоцитов адипоцитами может нарушать проведение импульса по предсердию, способствовать выделению факторов, стимулирующих процессы фиброза (трансформирующие факторы роста и матриксные металлопротеиназы) и приводящих к негативному воздействию на миокард [39]. Также выявлено негативное влияние ЭЖТ на прогноз больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [40].

По данным метаанализа Hendricks S, et al., в который было включено >6 тыс. исследуемых, обнаружено, что у людей с инфарктом миокарда (ИМ) наблюдались более высокие показатели толщины ЭЖТ по сравнению с пациентами без ИМ, измеренные с помощью трансторакальной ЭхоКГ, КТ и МРТ [41].

Повышенный уровень ЭЖТ был ассоциирован с более выраженной микрососудистой обструкцией, меньшей динамикой сегмента ST на электрокардиограмме, а также коррелировал с размером инфаркта, вне зависимости от демографических особенностей больных, локализации ИМ, ИМТ, эффективности реваскуляризации миокарда [42].

При определении жировой клетчатки ультразвуковыми (УЗ) методами невозможно дифференцировать бурые адипоциты и метаболически активные белые. Однако с учетом особенностей и локализации УЗ-исследование может выявить патологические скопления висцерального жира, состоящего преимущественно из белых адипоцитов [43-45]. Золотым стандартом визуализации жировой ткани вокруг внутренних органов является КТ, однако воспроизводимость УЗ в оценке толщины жировой ткани не уступает КТ и МРТ [46-48]. Ряд исследований, проводимых в последние 15 лет, доказал сопоставимость и высокую корреляцию значений, полученных с помощью УЗ-исследования и высокотехнологических методов диагностики.

Избыточное накопление ЭЖТ характерно не только для лиц с избытком массы тела и ожирением, но может быть и у людей с нормальными значениями ИМТ (18,5-24,9 кг/м²), что повышает риск развития ССО и других осложнений.

По данным эпидемиологических исследований, ВЖТ — независимый маркер риска метаболических заболеваний и ССЗ и смертности. Современные работы также свидетельствуют о том, что эктопические депо жира, в т.ч. и ЭЖТ, способствуют увеличению ССО. Международным обществом атеросклероза и Международной рабочей группы по кардиометаболическим рискам висцерального ожирения обобщены доказательства того, что висцеральные отложения жировой ткани являются фактором риска развития атеросклероза, СД 2 типа и ССЗ.

Пробелы в знаниях очевидны, поэтому необходимо разработать простые, клинически применимые инструменты, позволяющие отслеживать изменения висцерального жира у пациентов [49].

4. Способ комплексного ультразвукового исследования и оценки характера распределения жировой ткани

В настоящее время существует несколько информативных, неинвазивных, доступных, безопасных, недорогостоящих способов оценки жировых отложений в организме [50-52]. Недорогим, простым в исполнении, воспроизводимым и точным является метод УЗ-ассистированного осмотра [53]. Лучевые методы являются информативными, но доступность их ограничена. Поэтому, разработка протоколов УЗ методов диагностики органного накопления жировой ткани является актуальной и важной.

В целях совершенствования методов УЗ-исследования характера распределения жировой ткани авторским коллективом впервые был предложен комплексный подход, реализованный в виде нового простого и эффективного способа УЗ-ассистированной оценки характера распределения жировой ткани. Необходимость разработки нового подхода к оценке характера распределения жировой ткани и структуры скелетных мышц обусловлена тем, что ожирение является мощным фактором риска ССЗ. В основу разработки положен аналитический обзор имеющихся литературных данных и собственные наблюдения.

Способ комплексной оценки ВЖТ заключается в обеспечении объективной диагностики ожирения путем установления точной локализации избыточного скопления жировой ткани. УЗ-ассистированный осмотр проводится в 5 последовательных этапов, при этом пациента располагают в положении лежа.

На первом этапе из парастернального доступа, применяемого при стандартном УЗ-ассистированном

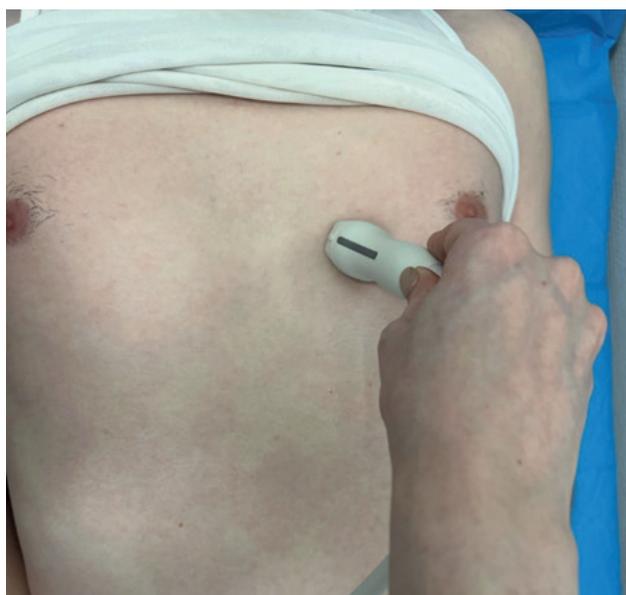


Рис. 1 Доступ для исследования толщины ЭЖТ из парастерального доступа.



Рис. 3 Доступ для исследования минимальной толщины ПЖТ и максимальной толщины преперитонеальной жировой клетчатки по средней линии живота.

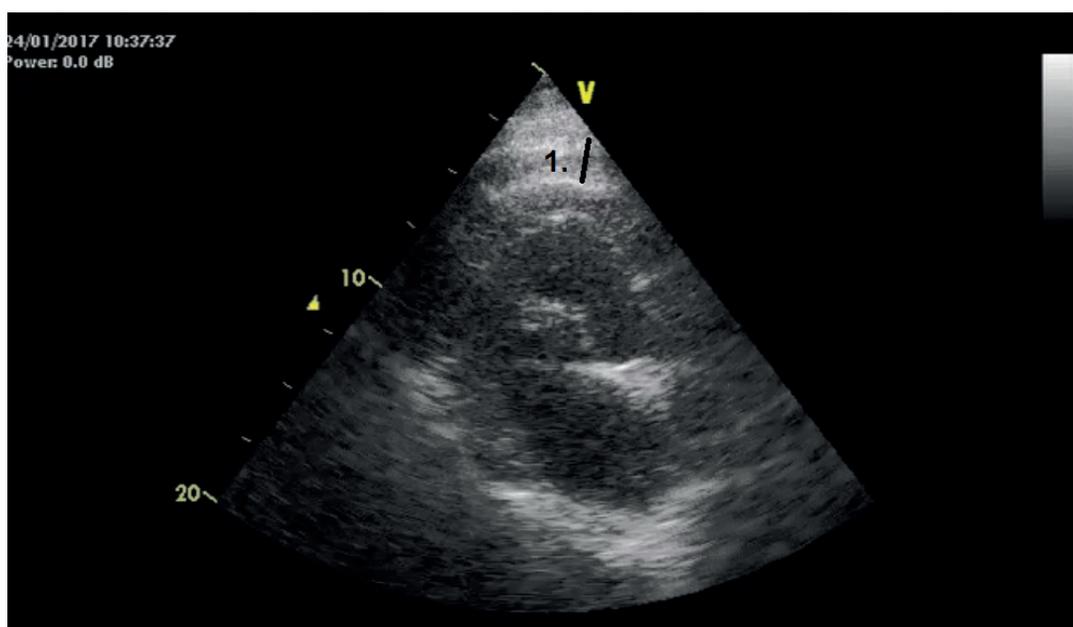


Рис. 2 Исследование толщины ЭЖТ из парастерального доступа по длинной оси.

осмотре, проводят исследование ЭЖТ с помощью секторного фазированного датчика из 4-5 межреберья по левой парастеральной линии для получения позиции по длинной оси сердца (рисунки 1, 2). при отсутствии визуализируемой ЭЖТ или толщине визуализируемой ЭЖТ ≤ 5 мм диагностируют отсутствие избыточной ЭЖТ, а при толщине ЭЖТ > 5 мм диагностируют наличие избыточной ЭЖТ.

На втором этапе проводят исследование минимальной толщины ПЖТ и максимальной толщины преперитонеальной жировой клетчатки по

срединной линии живота. Для этого используют линейный датчик, который располагают в сагитальной плоскости непосредственно над мечевидным отростком (рисунки 3, 4). Нормальным значением толщины ПЖТ считается показатель ≤ 11 мм, а преперитонеальной жировой клетчатки — показатель ≤ 12 мм. Наличие избыточного количества висцерального жира в исследуемой точке доступа следует диагностировать при толщине преперитонеальной жировой клетчатки > 12 мм.

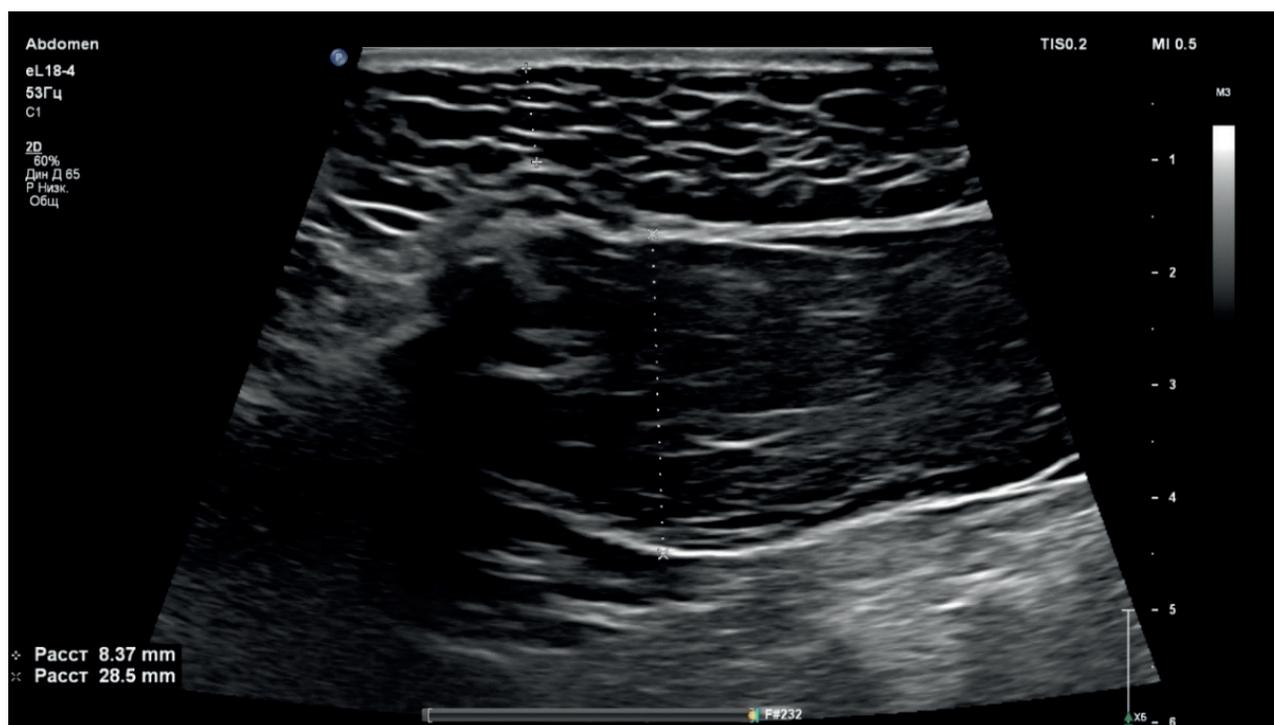


Рис. 4 Пример измерения толщины ПЖТ.

Примечание: "+" — минимальная толщина ПЖТ на уровне мечевидного отростка, "x" — толщина преперитонеальной жировой клетчатки непосредственно ниже мечевидного отростка, звездочка — мечевидный отросток.

На третьем этапе проводят исследование ПЖТ на уровне пупка, при этом используют линейный датчик, который устанавливают в сагиттальной плоскости на расстоянии 5 см латеральнее с отступом вправо от пупка (рисунки 5, 6). Отсутствие избытка ПЖТ диагностируют при толщине ПЖТ ≤ 17 мм, а избыточное количество париетального жира при толщине ПЖТ > 17 мм.

На четвертом этапе измеряют висцеральную абдоминальную клетчатку по средней линии, для этого используют конвексный датчик, который устанавливают на 1 см выше пупка, затем от белой линии живота до передней стенки аорты, исследование проводят при свободном дыхании на пике нефорсированного вдоха (рисунки 7, 8). При исследовании из данного доступа возможно получить один из трех вероятных результатов:

- 1) отрицательный результат (отсутствие оптимальной визуализации) при невозможности визуализировать брюшную аорту;
- 2) нормальные значения (отсутствие избыточного количества ВЖТ), при толщине висцеральной абдоминальной клетчатки ≤ 37 мм;
- 3) абдоминальное висцеральное ожирение при толщине абдоминальной жировой клетчатки > 37 мм.

На пятом этапе исследуют периренальную и параренальную забрюшинную висцеральную клетчатку: для этого справа между средней и задней подмышечными линиями на уровне 11-12 ребра в ко-



Рис. 5 Доступ для исследования ПЖТ на уровне пупка.

сой корональной проекции устанавливают датчик, на глубоком вдохе визуализируют почку, на уровне средней трети почки определяют фасцию Героты, которая особенно хорошо визуализируется при

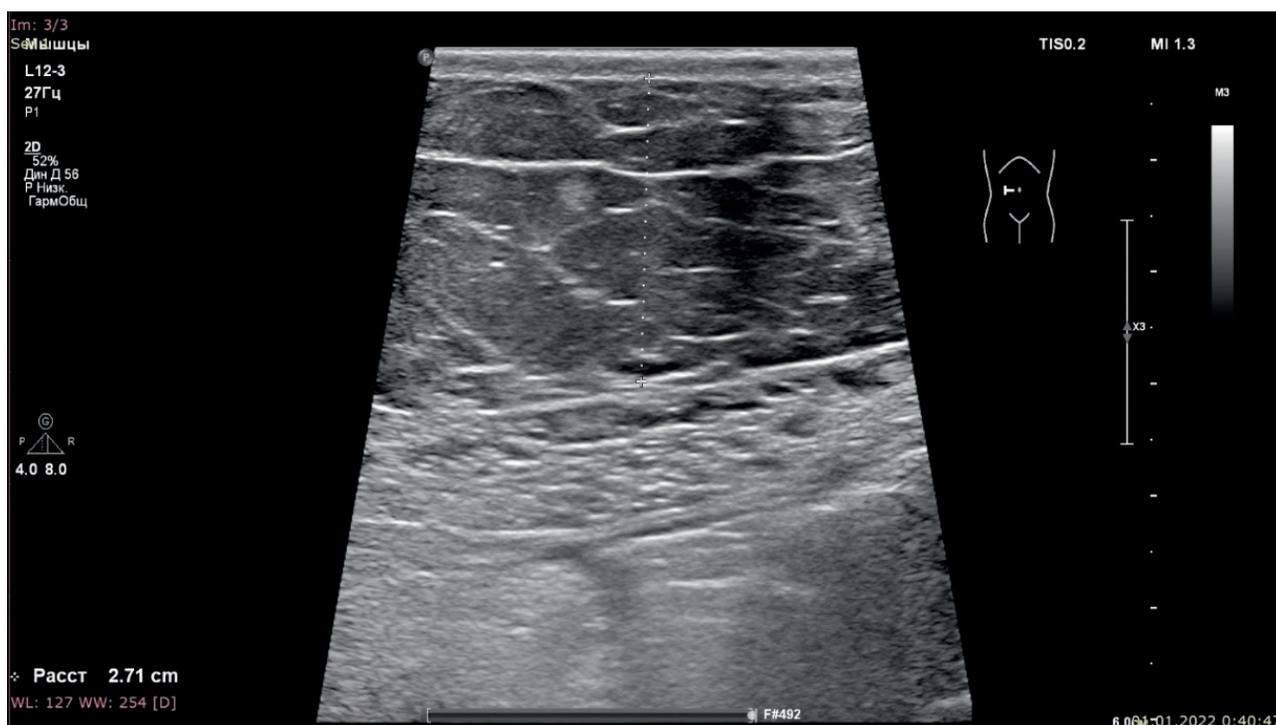


Рис. 6 Пример измерения толщины ПЖТ.

Примечание: "+" — толщина параумбиликальной жировой клетчатки, измеренная от кожи до апоневроза прямой мышцы живота.



Рис. 7 Доступ для оценки толщины висцеральной абдоминальной клетчатки по средней линии.

висцеральном ожирении, от капсулы почки до капсулы Героты измеряют толщину периренальной жировой клетчатки, от капсулы Героты до внутреннего края мышц боковой стенки туловища изме-

ряют толщину параренальной жировой клетчатки (рисунки 9, 10).

При суммарной толщине периренальной и параренальной жировой клетчатки ≤ 18 мм говорят об отсутствии избыточного отложения забрюшинной клетчатки, а при толщине > 18 мм говорят об избыточном отложении забрюшинной клетчатки.

Для улучшения визуализации сердца пациента располагают на левом боку, левая рука под головой. При визуализации жировой ткани пациента располагают в положении лежа на спине, при осмотре почек лежа на спине или на боку. Для нивелирования вариабельности измерений, связанной с индивидуальной разницей силы компрессии у разных врачей, исследования мягких тканей производят по методу свободнолежащего датчика на теле пациента, при этом датчик располагают на теле пациента так, чтобы осуществлять компрессию только своим весом.

После проведения комплексного УЗ-исследования и оценки характера распределения жировой ткани делают вывод:

1. об отсутствии как висцерального, так и париретального ожирения при: отсутствии визуализируемой ЭЖТ или толщине ЭЖТ ≤ 5 мм, при толщине ПЖТ над мечевидным отростком ≤ 11 мм, при толщине преперитонеальной жировой клетчатки ≤ 12 мм, при толщине околопупочной ПЖТ ≤ 17 мм, при суммарной толщине параренальной и периренальной жировой клетчатки ≤ 18 мм, при толщине висцеральной абдоминальной клетчатки ≤ 37 мм;

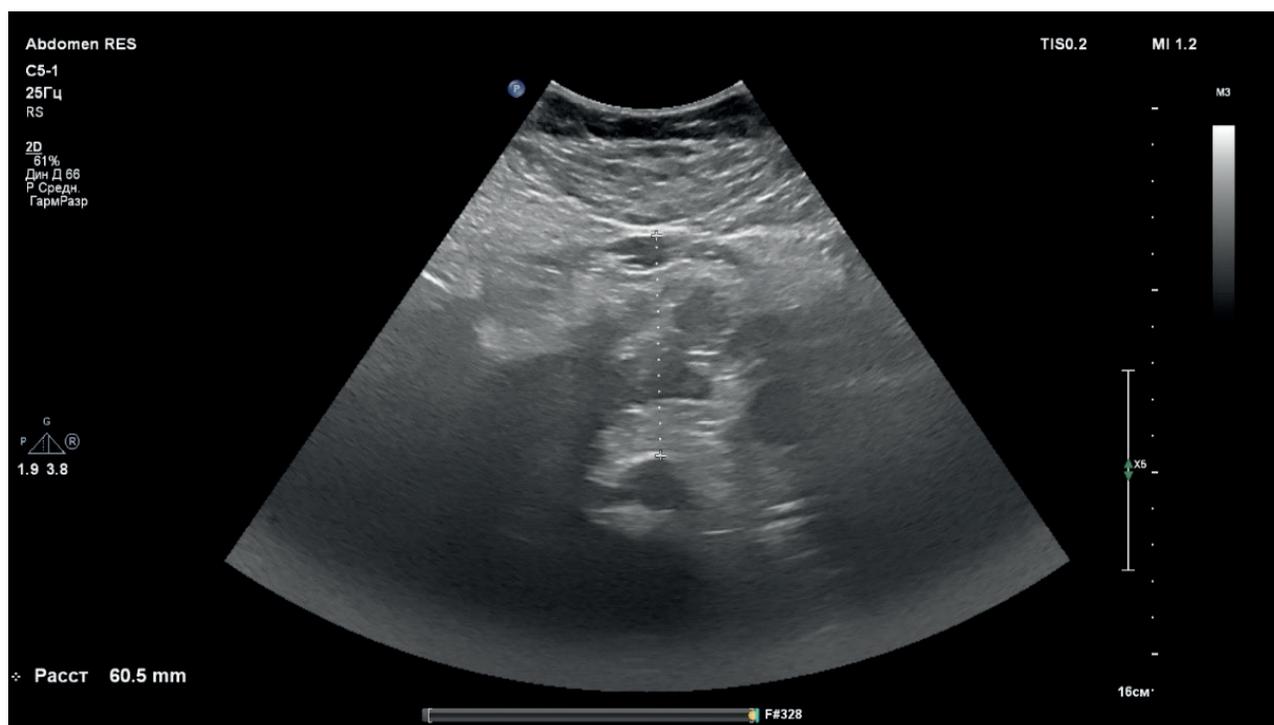


Рис. 8 Пример оценки толщины висцеральной абдоминальной клетчатки по средней линии.

2. о висцеральном ожирении при: толщине ЭЖТ >5 мм, при толщине ПЖТ над мечевидным отростком ≤ 11 мм, при толщине преперитонеальной жировой клетчатки >12 мм, при толщине околопупочной ПЖТ ≤ 17 мм, при суммарной толщине параренальной и периренальной жировой клетчатки >18 мм, при толщине висцеральной абдоминальной клетчатки >37 мм;

3. о парietальном ожирении при: отсутствии визуализируемой ЭЖТ или толщине ЭЖТ ≤ 5 мм, при толщине ПЖТ над мечевидным отростком >11 мм, при толщине преперитонеальной жировой клетчатки ≤ 12 мм, при толщине околопупочной ПЖТ >17 мм, при суммарной толщине параренальной и периренальной жировой клетчатки ≤ 18 мм, при толщине висцеральной абдоминальной клетчатки ≤ 37 мм;

4. о смешанном типе, при котором наблюдается как наличие висцерального, так и парietального ожирения при: толщине ЭЖТ >5 мм, при толщине ПЖТ над мечевидным отростком >11 мм, при толщине преперитонеальной жировой клетчатки >12 мм, при толщине околопупочной ПЖТ >17 мм, при суммарной толщине параренальной и периренальной жировой клетчатки >18 мм, при толщине висцеральной абдоминальной клетчатки >37 мм.

5. Заключение

Таким образом, в настоящее время существует несколько информативных, неинвазивных, доступных, безопасных, недорогостоящих способов



Рис. 9 Исследование околопупочной забрюшинной клетчатки.

оценки жировотложения в организме. Одним из соответствующих указанным критериям методов является УЗ-ассистированный осмотр. Нами впервые

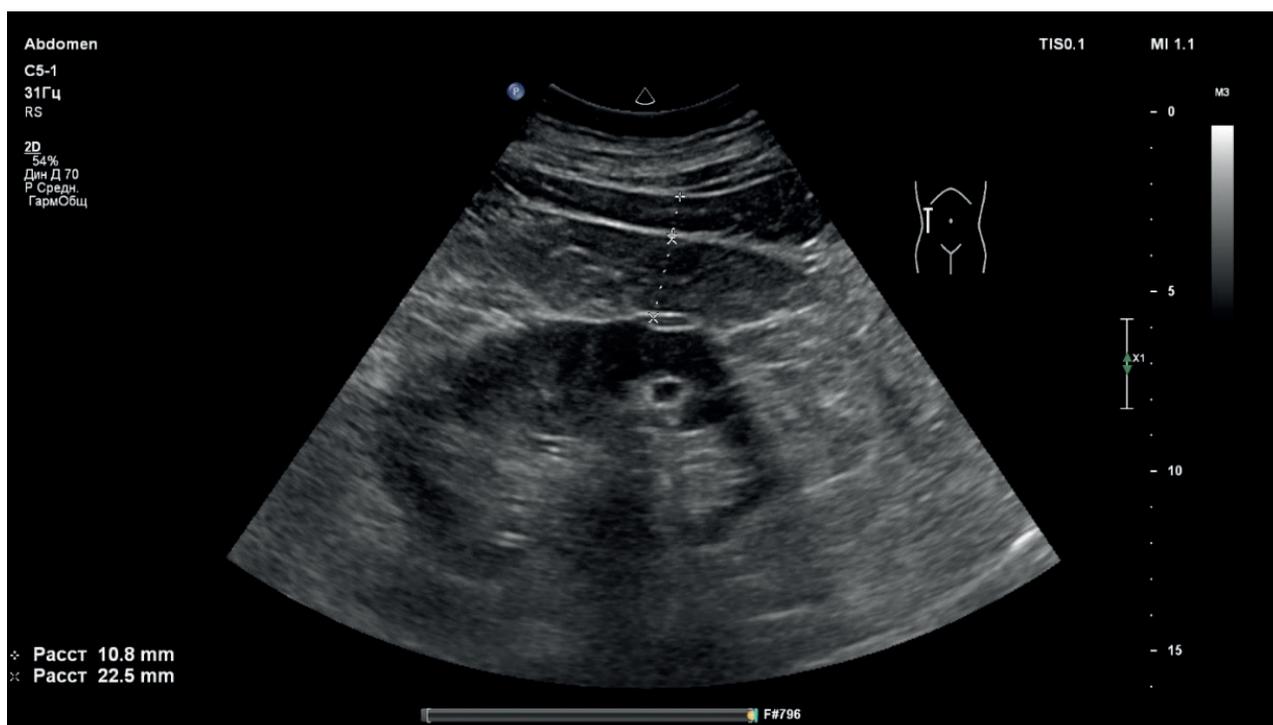


Рис. 10 Пример висцерального ожирения.

Примечание: "+" — толщина параренальной клетчатки, "х" — толщина периренальной клетчатки.

предложен комплексный интегративный подход комплексной оценки ВЖТ и ПЖТ, а также был разработан последовательный алгоритм из 5 этапов, который позволит специалистам оценить распределение жировой ткани у пациентов и дать соответствующие рекомендации по коррекции образа

жизни, питания, физической активности и медикаментозной терапии.

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

Литература/References

1. Koenen M, Hill MA, Cohen P, et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res.* 2021;128(7):951-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
2. Mead E, Brown T, Rees K, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012651. doi:10.1002/14651858.CD012651.
3. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, et al. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:152-62. doi:10.1016/S2213-8587(13)70062-7.
4. Samorodskaya IV. Body mass index and the obesity paradox. *Russian Medical Journal.* 2014;2:170. (In Russ.) Самородская И. В. Индекс массы тела и парадокс ожирения. *Русский медицинский журнал.* 2014;2:170.
5. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, et al. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc.* 2012;71:181-9. doi:10.1017/S002966511100320X.
6. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:921-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.027.
7. Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, et al. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutr Res Rev.* 2012;25:150-61. doi:10.1017/S0954422412000054.
8. Drapkina OM, Kim OT. Epigenetics of obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2632. (In Russ.) Дранкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632.
9. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2018;27(20):3641-9. doi:10.1093/hmg/ddy271.
10. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *Br Med J.* 1984;289:1257-61. doi:10.1136/bmj.289.6454.1257.
11. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ.* 1984;288:1401-4. doi:10.1136/bmj.288.6428.1401.
12. Thomas EL, Fitzpatrick JA, Malik SJ, et al. Whole body fat: content and distribution. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2013;73:56-80. doi:10.1016/j.pnmrs.2013.04.001.
13. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its

- molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:629-39. doi:10.5551/jat.7922.
14. Aung KK, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of Developing Diabetes and Cardiovascular Disease in Metabolically Unhealthy Normal-Weight and Metabolically Healthy Obese Individuals. *J. Clin. Endocrinol. & Metabolism.* 2013;2013-832.
 15. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4:20-34. doi:10.1093/ajcn/4.1.20.
 16. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest.* 1983;72:1150-62. doi:10.1172/JCI111040.
 17. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 135 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985;34:1055-8. doi:10.2337/diab.34.10.1055.
 18. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes.* 1983;7:437-45.
 19. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, et al. Prediction of Blood Lipid Phenotypes Using Obesity-Related Genetic Polymorphisms and Lifestyle Data in Subjects with Excessive Body Weight. *Int J Genomics.* 2018;2018:4283078. doi:10.1155/2018/4283078.
 20. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes.* 2008;32:619-28. doi:10.1038/sj.ijo.0803761.
 21. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009;30:850-6. doi:10.1093/eurheartj/ehn573.
 22. Ludescher B, Machann J, Eschweiler GW, et al. Correlation of fat distribution in whole body MRI with generally used anthropometric data. *Invest Radiol.* 2009;44:712-9. doi:10.1097/RLI.0b013e3181afbb1e.
 23. Kullberg J, Brandberg J, Angelhed JE, et al. Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT, and dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol.* 2009;82:123-30. doi:10.1259/bjr/80083156.
 24. Silver HJ, Niswender KD, Kullberg J, et al. Comparison of gross body fat-water magnetic resonance imaging at 3 Tesla to dual-energy X-ray absorptiometry in obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:765-74. doi:10.1002/oby.20287.
 25. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition.* 2004;92(3):347-55. doi:10.1079/bjn20041213.
 26. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
 27. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation, and left ventricular diastolic dysfunction. *The Canadian Journal of Cardiology.* 2017;33(11):1489-97. doi:10.1016/j.cjca.2017.08.001.
 28. Kossaify A, Nicolas N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography. *Clinical Medicine Insights. Cardiology.* 2013;7:43-50. doi:10.4137/CMC.S11156.
 29. Negi SI, Jeong EM, Shukrullah I, et al. Association of low plasma adiponectin with early diastolic dysfunction. *Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.).* 2011;18(4):187-91. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00276.x.
 30. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.026.
 31. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Annals of Internal Medicine.* 1968;69(1):13-20. doi:10.7326/0003-4819-69-1-13.
 32. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation.* 1976;53(2):273-9. doi:10.1161/01.cir.53.2.273.
 33. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3S):5184. (In Russ.) Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3S):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184.
 34. Chumakova GA, Gritsenko OV, Gruzdeva OV, Zateev AV. Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(4):4811. (In Russ.) Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Груздева О. В., Затеев А. В. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811.
 35. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Epicardial adiposity as a predictor of COVID-19 severity in overweight and obese patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4850. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Эпикардальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4850. doi:10.15829/1560-4071-2022-4850.
 36. Le Jemtel TH, Samson R, Ayinapudi K, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports.* 2019;21(5):36. doi:10.1007/s11906-019-0939-6.
 37. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(4):89-96. (In Russ.) Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):89-96. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-89-96.
 38. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-7. doi:10.1001/jama.292.20.2471.
 39. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *International journal of Cardiology.* 2019;278:254-60. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.089.
 40. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2021;23(11):1858-71. doi:10.1002/ehf.2337.
 41. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, et al. Epicardial adipose tissue is a robust measure of increased risk of myocardial infarction — a meta-analysis on over 6600 patients and rationale for the EPIC-ACS study. *Medicine.* 2021;100(52):e28060. doi:10.1097/MD.00000000000028060.

42. Fisser C, Colling S, Debl K, et al. The impact of epicardial adipose tissue in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;10(10):1637-46. doi:10.1007/s00392-021-01865-4.
43. Jung ED, Chung DS, Lee J. The correlation between visceral fat distance measured by ultrasonography and visceral fat amount by computed tomography in type 2 diabetes. *Korean Diabetes Journal*. 2008;32(5):418-27. doi:10.4093/kdj.2008.32.5.418.
44. Pimanov S, Bondarenko V, Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome. *Clin. Obes*. 2020;10(6):e12404. doi:10.1111/cob.12404.
45. Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol. Bras*. 2017;50(3):141-7. doi:10.1590/0100-3984.2016.0023.
46. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
47. Abergel E, Tase M, Bohlender J, et al. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *American Journal of Cardiology*. 1995;75(7):498-502. doi:10.1016/s0002-9149(99)80589-x.
48. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2017;18(8):833-40. doi:10.1093/ehjci/jex140.
49. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(1):59-70.e8. doi:10.1016/j.echo.2016.09.007.
50. Vasilkova TN, Balaeva TB, Mataev SI, Rybina YuA. The influence of various types of fat deposition on the state of the cardiovascular system. *Heart: A journal for practicing physicians*. 2014;13(1):45-9. (In Russ.) Василькова Т. Н., Баклаева Т. Б., Матаев С. И., Рыбина Ю. А. Влияние различных типов жировоголожения на состояние сердечно-сосудистой системы. *Сердце: Журнал для практикующих врачей*. 2014;13(1):45-9. EDN VHFZL.
51. Bondarenko VM, Pimanov SI, Makarenko EV. Ultrasound diagnosing of visceral adiposity. *Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus Vestnik VGMU*. 2017;16(1):71-9. doi:10.22263/2312-4156.2017.1.71.
52. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, et al. A Technique for the Measurement of Visceral Fat by Ultrasonography: Comparison of Measurements by Ultrasonography and Computed Tomography. *Internal Medicine*. 2005;44(8):794-9. doi:10.2169/internalmedicine.44.794.
53. Drapkina OM, Dzhioeva ON, Balakhonova TV, et al. Ultrasound-assisted examination in internal medicine practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3523. (In Russ.) Драпкина О. М., Джиоева О. Н., Балахонова Т. В. и др. Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта. *Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3523. doi:10.15829/1728-8800-2023-3523.

