

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 1,4

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 9, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, 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.rosradio.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.
Старцев Д. С.

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 11.09.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 9'2023

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)
Шепель Р. Н. (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)
Галивич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

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

Профессиональное образование

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

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.
Рыжов Е. А.
Рыжова Е. В.

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

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.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, 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.rosradio.ru/ru/subscription

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

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu.
Morozova E. Yu.
Startsev D. S.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 9'2023

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)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

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

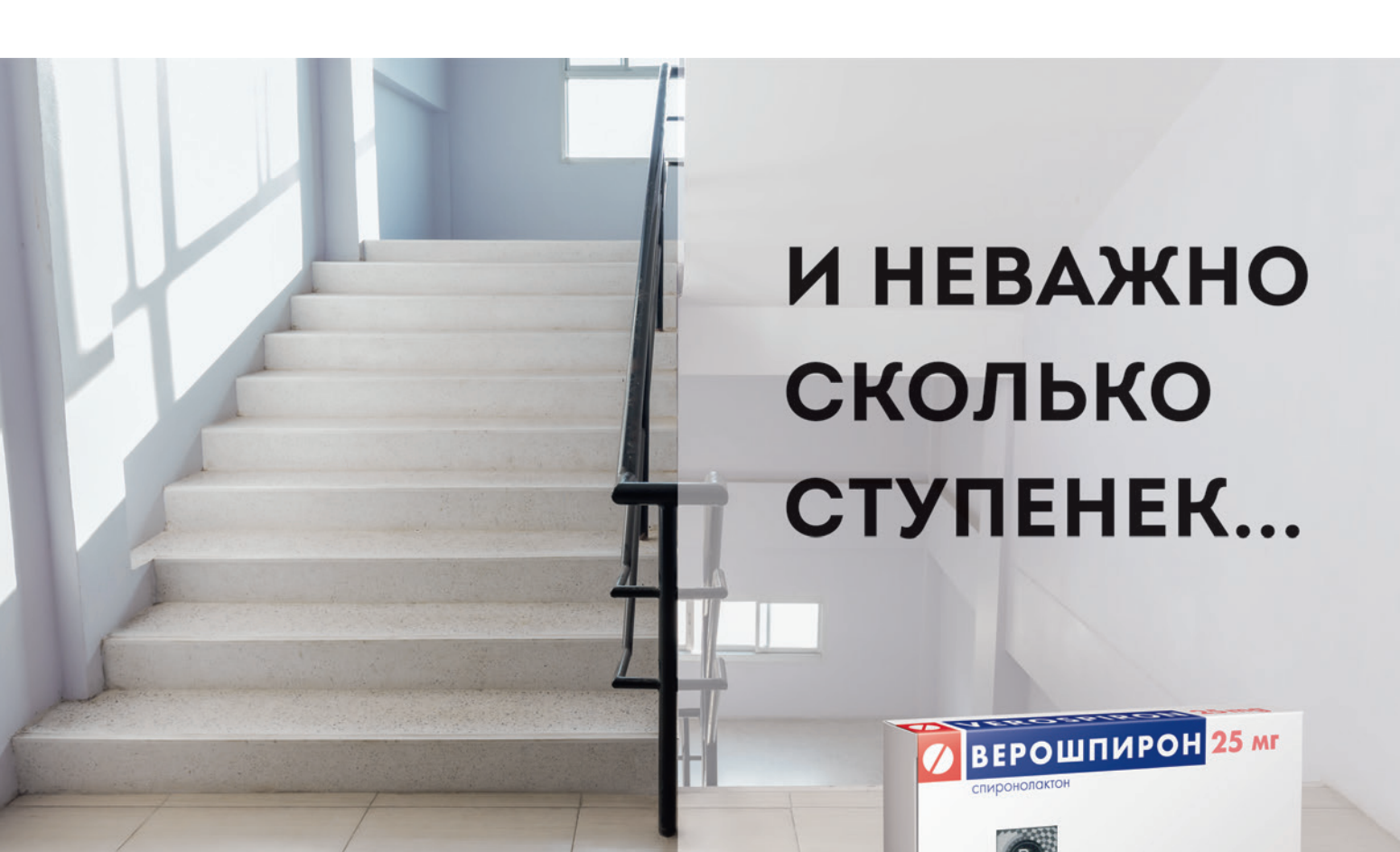
Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

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.rosradio.ru



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



Верошпирон

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЙ ДИУРЕТИК

СПИРОНОЛАКТОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата





14
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



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



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации. Регистры в эндокринологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний эндокринной системы и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП.

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.



III Международная научно-практическая конференция

«Огановские чтения»

8 декабря 2023 года



Формат участия -
очный и дистанционный

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

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

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Атеросклероз коронарных артерий

Сафарян А. С., Выгодин В. А., Небиеридзе Д. В., Никонова К. В.
Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона)

Хакимова М. Б., Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Миронов В. М., Курбанов С. К., Кузякина С. О., Яровая Е. Б., Панченко Е. П.
Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением

Метаболические нарушения

Балашова М. С., Муталлибзода Ш., Велина Д. А., Швабская О. Б., Горбачев В. В., Никитин И. А.
Использование пищевых продуктов, фортифицированных метилированными формами витаминов группы В, для профилактики гипергомоцистеинемии

Острое нарушение мозгового кровообращения

Орлова Е. В., Бердалин А. Б., Решетаров И. Д., Лелюк В. Г.
Спонтанные диссекции сонных и позвоночных артерий: особенности в инсультной субпопуляции

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Ярославская Е. И., Широков Н. Е., Кривоножкин Д. В., Гаранина В. Д., Коровина И. О., Осокина Н. А., Мигачева А. В., Сапожникова А. Д., Петелина Т. И.
Динамика клинических и эхокардиографических параметров в течение года после пневмонии COVID-19 у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ожирения

Михин В. П., Осипова О. А., Гиндлер А. И., Брижанева А. С., Заикина Н. В., Заикина М. П., Николенко Т. А., Савельева В. В., Черныatina М. А.
Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19

Обструктивное апноэ во сне

Осипова О. А., Гостева Е. В., Жернакова Н. И., Шепель Р. Н., Пономаренко Т. Н., Иншакова К. Ю., Драпкина О. М.
Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна

Contents

Address to the readers

Original articles

Coronary atherosclerosis

Safaryan A. S., Vygodin V. A., Nebieridze D. V., Nikonova K. V.
Comparability of cardiovascular risk assessment according to the SCORE and the coronary artery calcium score (Agatston score)

Khakimova M. B., Komarov A. L., Krivosheeva E. N., Mironov V. M., Kurbanov S. K., Kuzyakina S. O., Yarovaya E. B., Panchenko E. P.
Factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with multifocal atherosclerosis

Metabolic disorders

Balashova M. S., Mutallibzoda Sh., Velina D. A., Shvabskaya O. B., Gorbachev V. V., Nikitin I. A.
Fortified foods with methylated forms of B vitamin for the prevention of hyperhomocysteinemia

Stroke

Orlova E. V., Berdalin A. B., Reshetarov I. D., Lelyuk V. G.
Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries: features in the stroke subpopulation

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Yaroslavskaya E. I., Shirokov N. E., Krinochkin D. V., Garanina V. D., Korovina I. O., Osokina N. A., Migacheva A. V., Sapozhnikova A. D., Petelina T. I.
Changes of clinical and echocardiographic parameters within a year after COVID-19 pneumonia in patients without cardiovascular diseases, depending on the obesity presence

Mikhin V. P., Osipova O. A., Gindler A. I., Brizhanava A. S., Zaikina N. V., Zaikina M. P., Nikolenko T. A., Savelyeva V. V., Chernyatina M. A.
Heart rate variability in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after COVID-19

Obstructive sleep apnea

Osipova O. A., Gosteva E. V., Zhernakova N. I., Shepel R. N., Ponomarenko T. N., Inshakova K. Yu., Drapkina O. M.
24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea

Эндоваскулярные вмешательства

Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М.
Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий

Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Йотио К. Д. Э., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А.
Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора

Parth B. Solanki, Nivedita Vadodaria, Hitendra Kanzaria, Bharat Solanki
Первый опыт проведения миниинвазивного коронарного шунтирования у 50 пациентов в условиях окружного медицинского центра в Индии

Обзор литературы

Елиашевич С. О., Степанова Е. О., Драпкина О. М.
Групповая когнитивно-поведенческая терапия ожирения с целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

RU.SCIENTIA sine finibus

Джиоева О. Н., Родионова Ю. В.
Сотрудничество ведущих научных центров с журналом "Кардиоаскулярная терапия и профилактика": кафедра терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия)

Иванова А. А.
Секция Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) "Специалисты нового поколения"

Endovascular interventions

77 Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Drapkina O. M.
Long-term outcomes of renal denervation in the treatment of comorbid patients with hypertension, diabetes and coronary atherosclerosis

89 Ilov N. N., Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Yotio K. D. E., Nechepurenko A. A., Boytsov S. A.
Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation

98 Parth B. Solanki, Nivedita Vadodaria, Hitendra Kanzaria, Bharat Solanki
A single-center experience involving the first 50 patients of minimally invasive cardiac surgery of coronary artery bypass grafting: at district level

Literature review

107 Eliashevich S. O., Stepanova E. O., Drapkina O. M.
Cognitive-behavioral group therapy for obesity to reduce cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes

RU.SCIENTIA sine finibus

115 Dzhioeva O. N., Rodionova Yu. V.
The Cardiovascular Therapy and Prevention journal's top contributing institutions: Department of Therapy and Preventive Medicine of the A. I. Evdokimov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

120 Ivanova A. A.
Section of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ) "New generation specialists"

Уважаемые читатели,

гиперактивация симпатической нервной системы — один из универсальных патогенетических механизмов, который имеет значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и нарушений обмена веществ.

Применение метода ренальной денервации (РДН) в лечении резистентной артериальной гипертензии и сахарного диабета (СД) патогенетически обосновано; результаты крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований последних лет демонстрируют ее стойкий антигипертензивный эффект. *Араблинским Н. А. и соавт.* представлены результаты единственного в своем роде проспективного исследования оценки долгосрочных результатов РДН методом радиочастотной абляции многополюсным катетером (Spyral, Medtronic). Подтверждены клинические эффекты и безопасность РДН у коморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Увеличивающаяся распространенность факторов риска способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. Первичная профилактика — важное звено в мероприятиях по снижению заболеваемости. Прилагается много усилий для разработки инструментов, помогающих стратифицировать сердечно-сосудистый риск (ССР) на раннем этапе. *Сафарян А. С. и соавт.* изучили сопоставимость оценки ССР согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона) и выявили несовпадение градации риска по результатам двух алгоритмов. Для более точной оценки ССР авторы предлагают проведение мультиспиральной компьютерной томографии коронарных сосудов с расчетом кальциевого индекса по методике Агатстона.

В одномоментном когортном исследовании *Осипова О. А. и соавт.* оценивали особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия obstructивного апноэ сна (ОАС). При ОАС перемежающаяся гипоксия приводит к повышению уровней циркулирующих провоспалительных маркеров. Результаты исследования показали, что пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и ОАС имеют патологический суточный ритм артериального давления ("dipper", "night-peaker"). Системное воспаление при ОАС проявляется увели-



чением индексов, характеризующих воспаление (PLR, NLR, MLR, SII).

Ожирение и СД 2 типа являются взаимно отягчающими заболеваниями; доказано, что снижение массы тела на 10% от исходной существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. *Елиашевич С. О. и соавт.* утверждают, что когнитивно-поведенческая терапия является эффективным средством оказания помощи лицам с СД 2 типа при психоэмоциональных проблемах, тревожно-депрессивных расстройствах и сопутствующих нарушениях пищевого поведения. Включение такой терапии в комплексную программу лечения способствует повышению качества жизни и приверженности к лечению.

С этого номера наш журнал начинает проект *RU.SCIENCIA sine finibus* "НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ — РОССИЙСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ". Проект открывается публикацией о сотрудничестве ведущего научного центра — кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия) с журналом "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". Второй материал предназначен для знакомства наших читателей с деятельностью секции Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) "Специалисты нового поколения".

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

Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона)

Сафарян А. С., Выгодин В. А., Небиеридзе Д. В., Никонова К. В.

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

Цель. Определить, соответствует ли уровень сердечно-сосудистого риска, рассчитанный по шкале SCORE, оценке уровня коронарного кальция, рассчитанного по методике Агатстона.

Материал и методы. В исследование включено 212 человек в возрасте 40-65 лет, средний возраст составил $56,5 \pm 7,9$ лет. Количество мужчин составило 54 (25,5%) человека, а женщин 158 (74,5%).

Результаты. По шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) группы распределились следующим образом: 62 (29,2%) человека имели низкий риск, 128 (60,4%) человек — умеренный риск, 16 (7,5%) человек имели высокий риск и 6 (2,8%) — очень высокий риск. Средняя оценка по SCORE во всей группе составила $2,5 \pm 2,4\%$. По уровню кальциевого индекса (КИ) или индекса Агатстона, группы распределились следующим образом: минимальный риск 0-10 единиц (ед.) — 142 (67%) человека, низкий риск 11-100 ед. — 42 (19,8%) человека, умеренный риск 101-400 ед. — 17 (8%) человек и высокий риск ≥ 401 ед. — 7 (3,3%) человек. При сравнении групп, сформированных по уровню риска, рассчитанному по шкале SCORE и показателям КИ, выявлено несоответствие данных по всем категориям сердечно-сосудистого риска.

Заключение. Выявленные несовпадения распределения по группам риска в соответствии со шкалой SCORE и по КИ свидетельствуют о недостаточной информативности шкалы SCORE. При определении у пациентов уровня риска рекомендовано дополнительное проведение мультиспиральной компьютерной томографии коронарных сосудов с расчетом КИ, что позволит определить тактику ведения пациента и решить вопрос о назначении медикаментозного лечения. Сравнительный анализ диагностической ценности КИ и шкалы SCORE может помочь оптимизировать, прежде

всего, медикаментозную терапию пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, шкала SCORE, индекс Агатстона, кальциевый индекс, атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Разработка способов повышения качества контроля артериальной гипертензии и дислипидемий на основе изучения липидснижающей терапии в зависимости от различных социально-демографических факторов и психологических факторов приверженности к антигипертензивной терапии в реальной клинической практике" 2021-2023гг (рег. № 121021100113-1).

Поступила 24/06-2023

Рецензия получена 21/08-2023

Принята к публикации 23/08-2023



Для цитирования: Сафарян А. С., Выгодин В. А., Небиеридзе Д. В., Никонова К. В. Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3650. doi:10.15829/1728-8800-2023-3650. EDN EWWUXT

Comparability of cardiovascular risk assessment according to the SCORE and the coronary artery calcium score (Agatston score)

Safaryan A. S., Vygodin V. A., Nebieridze D. V., Nikonova K. V.

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

Aim. To determine whether the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) level corresponds to the coronary artery calcium (CAC) score (Agatston score).

Material and methods. The study included 212 people aged 40-65 years (mean age, $56,5 \pm 7,9$ years). The number of men and women was 54 (25,5%) and 158 (74,5%), respectively.

Results. According to the SCORE, the groups were distributed as follows: 62 (29,2%) — low risk, 128 (60,4%) — moderate risk, 16 (7,5%) — high risk, 6 (2,8%) — very high risk. The average SCORE

level for the general group was $2,5 \pm 2,4\%$. According to the Agatston score, the groups were distributed as follows: minimal risk (0-10) — 142 (67%) people, low risk (11-100) — 42 (19,8%) people, moderate risk (101-400) — 17 (8%) people, high risk (≥ 401) — 7 (3,3%) people. Inconsistencies for all categories of cardiovascular risk were revealed between SCORE and Agatston score.

Conclusion. The identified inconsistencies in the distribution of risk groups in accordance with the SCORE and Agatston score indicate that the SCORE scale is insufficiently informative. Multislice

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anush70@list.ru

[Сафарян А. С.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Выгодин В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164, Никонова К. В. — старший лаборант отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: нет].

computed tomography coronary angiography with CAC calculation is additionally recommended, which will allow determining patient management and deciding on therapy. A comparative analysis of CAC score and the SCORE scale can help optimize, first of all, drug therapy for patients with hypertension and lipid metabolism disorders.

Keywords: cardiovascular risk, SCORE, Agatston score, calcium index, atherosclerosis, atherosclerotic plaque, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of Russia "Development of methods for improving the control of hypertension and dyslipidemia based on the study of lipid-lowering therapy depending on various socio-demographic factors and psychological factors of adherence to antihypertensive therapy in practice" for 2021-2023 (№ 121021100113-1).

Safaryan A. S.* ORCID: 0000-0002-6104-8388, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Nebieridze D. V. ORCID: 0000-0002-5265-3164, Nikonova K. V. ORCID: none.

*Corresponding author: anush70@list.ru

Received: 24/06-2023

Revision Received: 21/08-2023

Accepted: 23/08-2023

For citation: Safaryan A. S., Vygodin V. A., Nebieridze D. V., Nikonova K. V. Comparability of cardiovascular risk assessment according to the SCORE and the coronary artery calcium score (Agatston score). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3650. doi:10.15829/1728-8800-2023-3650. EDN EWWJXT

ИА — индекс Агатстона, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КИ — кальциевый индекс, КТ — компьютерная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ФШ — Фремингемская шкала, ЭКГ — электрокардиограмма, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Увеличивающаяся распространенность факторов риска способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим растет необходимость уделять больше внимания первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, что внесет существенный вклад в снижение заболеваемости сердечно-сосудистой патологией. Поэтому много усилий прилагается для разработки инструментов, помогающих стратифицировать сердечно-сосудистый риск.
- Необходима разработка более точных инструментов для стратификации риска пациентов с целью повысить возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлено несовпадение градации риска по результатам двух алгоритмов — шкалы SCORE и методике Агатстона. Для оценки уровня риска пациента и решения тактики ведения пациента необходим комплексный подход, ориентироваться только на шкалы риска недостаточно.
- Для более точной оценки сердечно-сосудистого риска необходимо провести мультиспиральную компьютерную томографию коронарных сосудов с расчетом кальциевого индекса по методике Агатстона.

Key messages

What is already known about the subject?

- The increasing prevalence of risk factors contribute to the development of cardiovascular disease. In this regard, there is a growing need to pay more attention to the primary prevention of cardiovascular diseases, which will make a significant contribution to reducing the incidence of cardiovascular disease. Therefore, much effort is being put into developing tools to help stratify cardiovascular risk.
- More accurate tools for risk stratification are needed to improve primary prevention of cardiovascular disease.

What might this study add?

- A discrepancy in risk grading was revealed based on the results of two algorithms — the SCORE scale and the Agatston score. To assess the patient's risk level and decide on patient management tactics, an integrated approach is required; focusing only on risk scales is not enough.
- For a more accurate assessment of cardiovascular risk, multislice computed tomography coronary angiography with the calculation of the Agatston score should be performed.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной высокой смертности во всем мире [1]. Увеличивающаяся распространенность факторов риска (ФР), таких как ожирение, курение, повышенный уровень холестерина (ХС), сахарный диабет, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни и нездоровые привычки пи-

тания, способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии [2]. Для борьбы с сохраняющейся тенденцией к росту ССЗ существует острая необходимость уделять особое внимание первичной профилактике этих заболеваний. В исследовании INTERHEART (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries) у ~90% населения

риск первого инфаркта миокарда можно было объяснить потенциально модифицируемыми ФР ССЗ [3]. Таким образом, серьезные усилия по контролю ФР посредством первичной профилактики имеют решающее значение для борьбы с растущими тенденциями увеличения числа больных ССЗ.

Для решения этого вопроса есть много подходов, помогающих определить пациентов, относящихся к группе высокого риска развития атеросклеротических ССЗ, и планировать проведение профилактических мероприятий, направленных на предотвращение сердечно-сосудистых событий. Более того, постоянно ведется поиск более простого решения этого вопроса для помощи врачам в реальной практике.

У бессимптомных пациентов оценка риска ССЗ начинается с диалога между врачом и пациентом первичной профилактики. Стратификация пациентов в соответствии с риском ССЗ помогает определить соответствующие фармакологические методы лечения и необходимость интенсификации вмешательств в образ жизни. Для оценки риска используют ряд шкал, созданных на основе данных, полученных в результате проведенных крупных эпидемиологических исследований, включающих оценку ФР ССЗ, например, для оценки 10-летнего риска смерти от ССЗ у взрослых в возрасте 40-65 лет без ССЗ часто используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [4]. Это модель оценки риска, которая является инструментом первичной профилактики и применима только к пациентам без признаков заболеваний атеросклеротического генеза. Она предлагает две таблицы для расчета риска в странах с высокой и низкой сердечно-сосудистой смертностью, где определяется вероятность смерти от любого ССЗ в ближайшие 10 лет жизни пациента. Риск считается низким, если его уровень $<1\%$, и средним, если он $<5\%$; риск считается высоким, если он находится в пределах 5-9%, и очень высоким, если $\geq 10\%$.

Следует отметить, что стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) на основе применения шкал имеет свои недостатки и ограничения, особенно в странах, где сердечно-сосудистая смертность высока. Многие популяционные исследования показали, что большинство (70%) случаев ССЗ и смертей происходит у людей с низким и средним риском, т.к. эти группы содержат большее количество людей — феномен Роуза. Суть этого феномена в том, что шкалы по определению ССР не учитывают ряд факторов, которые влияют на начало и дальнейшее развитие атеросклероза, поэтому риск может быть занижен [5-7], что может привести к недооценке ситуации. Например, при расчете ССР по шкале SCORE, он может снизиться, если не учтен субклинический атеросклероз, обследуется пожилой пациент, есть отягощенная наследственность по ССЗ, ма-

лоподвижный образ жизни, ожирение, сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности, повышенный уровень триглицеридов, С-реактивного белка, аполипопротеин (апо) В/апо АI [5, 7, 8].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что учет традиционных ФР недостаточен для определения прогноза сердечно-сосудистых осложнений: иными словами, если использовать только стандартные шкалы, то истинный риск можно недооценить.

Одним из наиболее значимых факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений является субклинический атеросклероз, своевременное выявление которого у бессимптомных больных играет важную роль для первичной профилактики ССЗ [9]. На сегодняшний день существуют неинвазивные методики, позволяющие визуализировать незначительные атеросклеротические бляшки (субклинический атеросклероз). Это дает возможность оценки более широкого спектра ФР у пациента, а не только традиционных, которые используются в шкалах оценки риска.

Для выявления атеросклероза в коронарных артериях (КА) в качестве маркера используют кальциевый индекс (КИ); это стандартизованная методика с использованием компьютерной томографии (КТ) для вычисления степени кальцификации КА, которая не требует внутривенного введения контрастного препарата и не имеет особых противопоказаний. Данный метод не дает возможности выявить некальцинированные коронарные бляшки, однако обнаружена достоверная корреляция с показателями, полученными при проведении контрастной КТ-ангиографии [10]. Включения кальция обнаруживают только в артериях, которые поражены атеросклерозом. Это характерно для бляшек, которые уже сформировались, но на ранних стадиях атеросклероза может обнаруживаться небольшое количество коронарного кальция на стенках сосудов [11]. Ведущие специалисты утверждают, что выявление субклинического атеросклероза намного превосходит расчеты риска по шкалам [12]. Вычисление КИ позволяет более точно определить пациентов, относящихся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, тем самым давая возможность более правильной, точной оценки риска [13].

В настоящее время для выявления кальцинированных, смешанных бляшек при исследовании КА выполняется КТ с электрокардиографической (ЭКГ)-синхронизацией, а для выявления всех типов бляшек (кальцинированных, смешанных и мягких бляшек) — КТ-коронарография, при которой для исследования вводится контраст.

На сегодняшний день для оценки коронарного кальция наиболее часто используется оценка КИ по методике Агатстона. Это методика количественного подсчета степени кальцификации КА,

Таблица 1

Интерпретация полученных результатов исследования КИ у бессимптомных пациентов

КИ, ед.	Выраженность атеросклероза	Степень изменения коронарного русла	Риск развития коронарного события	Клинические рекомендации
0	Нет атеросклеротических бляшек	Наиболее вероятно интактные артерии. Прогностическая ценность отрицательного результата >95%.	Очень низкий	Общие профилактические мероприятия
1-10	Минимальное количество атеросклеротических бляшек	Наличие изменений маловероятно. Прогностическая ценность отрицательного результата >90%	Низкий	Первичная профилактика ССЗ
11-100	Атеросклеротические бляшки присутствуют в незначительном количестве	Возможно наличие незначимых стенозов	Умеренный	Модификация ФР, контроль уровня ХС, ежедневный прием антиагрегантов
101-400	Атеросклеротические бляшки присутствуют, степень их выраженности умеренная	Наличие гемодинамически незначимых стенозов очень вероятно, возможны гемодинамически значимые стенозы	Умеренно высокий	Активная модификация ФР, проведение нагрузочных тестов
≥401	Выраженный атеросклероз КА	Высокововероятно (>90%) наличие хотя бы одного гемодинамически значимого стеноза	Высокий	Очень активная модификация ФР. Проведение нагрузочных и стресс-тестов для выявления ишемии миокарда, коронарография по необходимости

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС — холестерин.

получаемой в результате проведения КТ сердца. Сегодня установлены пороговые значения — в зависимости от уровня КИ пациентов подразделяют на группы: от нулевой, где кальция совсем не обнаружено, до высокой, где содержание кальция в КА повышено [14].

Выявлено, что определение КИ КА дает возможность правильнее определить риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, не имеющих клинических признаков атеросклеротического заболевания. Чем больше КИ, тем выше риск развития коронарных событий. Такие результаты были получены, например, в исследовании HNR (Heinz Nixdorf Recall), куда было включено 4129 бессимптомных пациентов в возрасте 45-75 лет (53% женщин), средний срок наблюдения составил 5 лет. В той группе, где КИ был равен 100-399 ед., частота неблагоприятных коронарных событий была выше в 5 раз, по сравнению с группой, где КИ был равен 0, а в группе, где КИ составлял ≥400 ед., количество коронарных событий было выше в 10 раз [15]. Рассчитано, что если уровень КИ >300 ед., то у этой категории пациентов риск наличия ИБС намного повышается, вплоть до тяжелого поражения сосудов атеросклерозом [16]. Согласно последним исследованиям, пациентам, не имеющим симптомов ИБС, рекомендовано проводить исследование с оценкой коронарного кальция [16]. По данным литературы, некоторые авторы используют КИ как маркер доклинического атеросклероза и прогностический фактор острых коронарных событий [17].

Из вышесказанного следует, что для оценки ССР у пациентов, не имеющих симптомов ИБС, и определения дальнейшей тактики их ведения, оценка риска по шкале SCORE может оказаться недостаточной и определенной группе пациентов необходимо будет провести более интенсивное обследование, такое как КТ КА с ЭКГ-синхронизацией.

Цель настоящего исследования — определить, соответствует ли уровень ССР, рассчитанный по шкале SCORE, оценке уровня КИ, рассчитанного по методике Агатстона.

Материал и методы

Изучалась база данных пациентов, которым проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) по выявлению кальциноза КА и расчету КИ в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Она содержит информацию о результатах исследований пациентов по проведенной МСКТ КА с 2016г (7 лет), из которой были отобраны пациенты, без клинических проявлений атеросклероза: без ИБС, без реваскуляризации КА и артерий нижних конечностей (отсутствие симптома "перебегающая хромота"), без перенесенного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, по данным стресс-эхокардиографии с отрицательной пробой (на физическую нагрузку), которым проводилось исследование оценки КИ КА.

Проанализировано 212 историй болезни. Кроме КИ учитывались уровень систолического артериального давления, пол, возраст, уровень общего ХС, статус курения (курит пациент или нет), данные, которые необходимы для оценки ССР по шкале SCORE, далее по этой шкале оценивался ССР.

У всех отобранных пациентов выполнялась оценка ССР по методике Агатстона — ССР, связанный с КИ. Это полуавтоматический метод количественной оценки степени кальцификации КА с помощью КТ с ЭКГ-синхронизацией, который применяется при КТ исследовании сердца. Этот метод позволяет определить ранний риск ИБС у пациентов с КИ >160 ед. [18]. Для пациентов, не имеющих клинических симптомов атеросклероза, в 1999г была предложена система подразделения тяжести кальциноза КА, которая помогает при выборе дальнейшей тактики ведения пациентов [14].

По клинической значимости выделяют четыре диапазона значений КИ КА (количественная оценка), не считая тот, где значение КИ равно нулю. Градация поражения коронарных сосудов на основании общего индекса коронарного кальция показана в таблице 1 [14, 19].

Настоящее исследование было выполнено в рамках фрагмента госзадания "Разработка способов повышения контроля артериальной гипертензии и дислипидемий на основе изучения липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов и психологических факторов приверженности к антигипертензивной терапии в реальной клинической практике".

Статистический анализ результатов исследования был выполнен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета прикладных статистических программ "SAS" (Statistical-Analysis-System, SAS-Institute, USA).

Количественные показатели представлены в виде соответствующих средних значений (М) ± стандартного отклонения (SD). Оценка достоверности межгрупповых различий для количественных показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок — с учётом результатов параллельного сравнения стандартных отклонений для данного показателя с помощью F-критерия Фишера.

Оценка различий между частотными характеристиками бинарных и дескриптивных показателей, выраженными в процентах, проводилась с помощью специальной модификации параметрического t-критерия Стьюдента (с использованием arcsin-преобразования Фишера), а также с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона.

Корреляционные связи между количественными показателями оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

Связи между ранговыми и/или бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а статистическую значимость таких связей — на основе трех различных модификаций χ^2 критерия Пирсона, а также критерия точной вероятности Фишера.

Результаты

В исследование включено 212 человек в возрасте 40-65 лет, средний возраст 56,5±7,9 лет. Количество мужчин составило 54 (25,5%) человека, женщин — 158 (74,5%). У 78 (36,8%) пациентов был поставлен диагноз артериальная гипертензия, на момент обследования 20 (9,4%) человек курили, 4 (1,9%) пациентам был поставлен диагноз сахарный диабет.

По шкале SCORE группы распределились следующим образом: 62 (29,2%) человека имели низ-

кий риск, 128 (60,4%) человек — умеренный риск, 16 (7,5%) человек имели высокий риск и 6 (2,8%) имели очень высокий риск. Средняя оценка по SCORE во всей группе составила 2,5±2,4%.

По уровню КИ группы распределились следующим образом: низкий риск 0-10 ед. — 142 (67%) человека, умеренный риск 11-100 ед. — 42 (19,8%) человека, умеренно высокий риск 101-400 ед. — 17 (8%) человек и высокий риск ≥401 ед. — 7 (3,3%) человек.

Был проведен корреляционный анализ между показателями по шкале SCORE и показателями КИ. Оказалось, что в целом в общей группе обследованных достоверная корреляционная связь между шкалой SCORE и ИА отсутствует: $r=0,106$ ($p>0,05$). Корреляционная связь отсутствовала и при сравнении групп, разделенных в зависимости от пола: $r=0,042$ среди 158 женщин ($p>0,05$), и при этом $r=-0,005$ среди 54 мужчин ($p>0,05$).

Однако при этом факт наличия высокого риска по КИ (≥101 ед.) достоверно коррелировал с показателем по шкале SCORE: $r=0,163$ ($p<0,05$) в общей группе пациентов из 212 человек. В целом показатели КИ с показателями шкалы SCORE не коррелировали и только в группе с высоким риском по КИ выявлена корреляционная связь со шкалой SCORE.

Был проведен сравнительный анализ показателей шкалы SCORE и КИ в трех группах пациентов: 1 группа — по шкале SCORE <1% — низкий риск (62 пациента); 2 группа — по шкале SCORE от 1 до 4,99% — средний риск (128 пациентов); 3 группа — по шкале SCORE ≥5% — высокий риск (22 пациента). Оказалось, что КИ в трех вышеуказанных группах пациентов был равен следующим средним значениям — 17,89±50,11 (в 1 группе), 71,5±219,6 (во 2 группе) и 123,5±287,8 (в 3 группе). Несмотря на возрастание средних значений КИ по мере увеличения показателей по шкале SCORE при переходе от 1 ко 2 и 3 группе (т.е. от 17,9 до 71,5 и до 123,5, соответственно), достоверных различий не выявлено, что обусловлено очень большой вариабельностью показателей КИ. В связи с этим было принято решение провести раздельное сравнение показателей КИ при низком, среднем и высоком риске показателей по шкале SCORE. Всех пациентов по значениям КИ разделили на три группы: 1 группа по КИ — 0-10 ед. (142 пациента), 2 группа по КИ — 11-100 ед. (42 пациента), 3 группа по КИ — ≥101 ед. (28 пациентов). При сравнении этих трех групп пациентов оказалось, что по средним значениям показателей по шкале SCORE первые две группы достоверно различаются между собой (2,06±2,06 в первой группе (КИ 0-10 ед.) и 3,43±2,87 во второй группе (КИ 11-100 ед.); $p<0,01$. Однако при сопоставлении второй группы (КИ 11-100 ед.) с третьей (КИ ≥101 ед.) оказалось, что показатели по шкале SCORE в этих группах практически одинаковы: 3,43±2,87 и 3,52±2,65, соответственно ($p>0,05$).

Таблица 2

Структура распределения пациентов в группы риска по результатам шкалы SCORE и КИ

SCORE, n (%)	КИ, n (%)			
	Низкий риск 0-10 ед.	Умеренный риск 11-100 ед.	Высокий риск 101-400 ед.	Очень высокий риск ≥401
Низкий риск, 62 (29,2)	51 (82,3)	7 (11,3)	4 (6,5)	0
Умеренный риск, 128 (60,4)	82 (64,1)	27 (21,1)	14 (10,9)	5 (3,9)
Высокий риск, 16 (7,5)	7 (43,8)	6 (37,5)	1 (6,3)	2 (12,5)
Очень высокий риск, 6 (2,8)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	0

Примечание: КИ — кальциевый индекс, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Таблица 3

Сравнительная оценка распределения пациентов различных групп риска по КИ относительно шкалы SCORE

SCORE, n (%)	КИ (n, %)		
	Низкий риск 0-10 ед.	Умеренный риск 11-100 ед.	Высокий риск 101-≥401 ед.
Низкий риск, 62 (29,2)	51 (82,3)	7 (11,3)	4 (6,5)
Умеренный риск, 128 (60,4)	82 (64,1)	27 (21,1)	19 (14,8)
Высокий риск, 22 (10,3)	9 (40,9)	8 (36,4)	5 (22,7)

Примечание: КИ — кальциевый индекс, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Эти результаты демонстрируют очень высокую случайную вариабельность обоих показателей (и шкалы SCORE, и КИ), что подтверждает необходимость раздельного анализа данных показателей в разных группах больных.

При изучении связи КИ с уровнем ССР по шкале SCORE пациенты распределились следующим образом (таблица 2). В группе низкого риска по шкале SCORE, при рассмотрении этой же группы по КИ 82,3% пациентов имели низкий риск; 11,3% — умеренный риск; 6,5% имели умеренно высокий риск; пациентов, имеющих высокий риск по КИ, в этой группе не было. Очень высокий риск по SCORE выявлен у 6 человек, они же при анализе КИ распределились поровну: 33,3% пациентов по КИ имели низкий риск; 33,3% пациентов по КИ имели умеренный риск; 33,3% пациентов по КИ имели умеренно высокий риск; интересно, что пациентов, относящихся к высокому риску по КИ, не было.

Чтоб облегчить сравнительный анализ, группы высокого и очень высокого риска по шкале SCORE были объединены в одну группу высокого риска, а по КИ группы минимального и низкого риска объединили в одну группу низкого риска (от 0 до 10 ед.), соответственно группы умеренно высокого и высокого риска — в одну группу высокого риска (от 101 до ≥401 ед.) (таблица 3).

Таким образом, при сравнении групп, уровень риска в которых был рассчитан и по шкале SCORE, и по КИ, оказалось, что уровню ССР они не совпадают, причем несоответствие данных выявлено на всех уровнях риска: при низком риске по шкале

SCORE — 11,3% пациентов попали в группу умеренного риска по КИ и 6,5% пациентов — в группу высокого риска; при умеренном риске по шкале SCORE в этой же группе по КИ большинство пациентов попало в группу низкого риска и 14,8% пациентов — в группу высокого риска; при высоком риске по шкале SCORE в этой же группе пациентов по КИ почти половина 40,9% вошли в группу низкого риска, 36,4% пациентов оказались в группе среднего риска, и только 22,7% пациентов попали в группу высокого риска (рисунок 1). Таким образом, уровень риска, рассчитанный по шкале SCORE, не совсем правильно оценивает ССР, ее предсказательная способность очень вариабельна, в связи с чем исследование по анализу КИ коронарных сосудов может быть использовано как дополнительный метод оценки риска для лучшего понимания состояния сердечно-сосудистой системы и решения вопроса о назначении медикаментозного лечения.

Обсуждение

Сопоставление КИ КА и шкалы SCORE показало, что оценка ССР по шкале SCORE является недостаточной для решения вопроса о тактике лечения пациента. В данном случае у бессимптомных пациентов и лиц, имеющих невысокий ССР, проведение исследования по определению КИ КА позволяет значительно повысить точность выявления атеросклероза, в связи с чем можно более верно оценить риск и оптимизировать медикаментозное лечение.

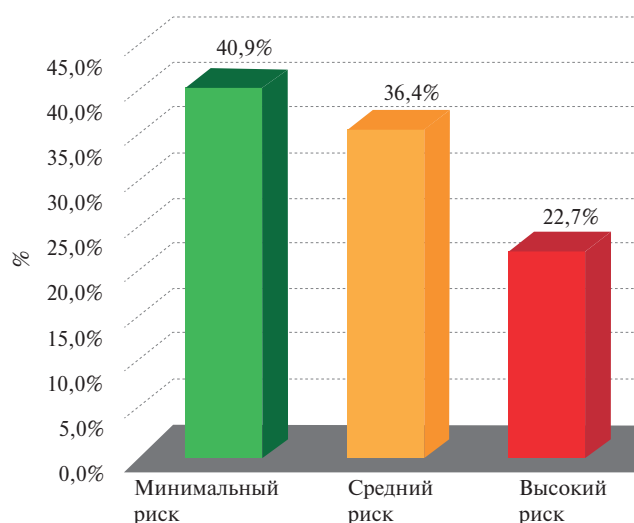


Рис. 1 Распределение пациентов различных групп риска по КИ относительно группы высокого риска по шкале SCORE.

Аналогичные данные были получены в других исследованиях, но там сравнивались данные КИ КА с Фремингемской шкалой (ФШ) оценки риска. После проведения исследования по определению КИ КА, пациенты, которые были изначально классифицированы на группы риска по ФШ, меняли уровень риска на более высокий или более низкий. Например, в исследовании HNR, о котором говорилось выше (4129 бессимптомных пациентов в возрасте 45-75 лет, средний срок наблюдения 5 лет), были получены следующие результаты: из пациентов, имеющих высокий риск ($>20\%$) по ФШ, по результатам КИ КА, часть пациентов попала в группу минимального риска (<100), а часть — в группу промежуточного риска (100-400), что дало возможность реклассифицировать их риск и перенести их в низкую и промежуточные группы риска по сердечно-сосудистым событиям. В то же время, из пациентов, имеющих промежуточный уровень риска по ФШ (10-20%), по результатам КИ КА часть попала в группу минимального риска (<100 ед.), в результате чего их реклассифицировали в группу низкого риска [14]. В другом исследовании Rotterdam, куда были включены 2028 пациентов без клинических признаков атеросклероза, период наблюдения 9,2 года, оказалось, что за этот период произошло 135 тяжелых коронарных событий. В это исследование вошли более пожилые пациенты, средний возраст которых составил $69,6 \pm 6,2$ года. Пациенты были разделены на категории низкого ($<10\%$), промежуточного (от 10 до 20%) и высокого ($>20\%$) 10-летнего коронарного риска на основе ФШ риска. Затем, после проведения исследования по КИ, их реклассифицировали на группы риска соответственно полученным результатам. Оказалось, 12% пациентов, классифицированных по ФШ в группу низкого риска, по КИ имели более высокие риски: 12% попали в промежуточную группу, 1% — в высокую группу. 34% пациентов, классифи-

цированных по ФШ в группу высокого риска, по КИ перешли в более низкие риски: 29% — в промежуточную группу и 5% — в группу низкого риска [20]. Еще одно исследование, куда было включено 1416 мужчин (средний возраст 51,4 лет) и 707 женщин (средний возраст 56,9 лет), где проводили сравнение чувствительности двух методик: МСКТ КА с расчетом КИ и ФШ риска. Исследование показало, что почти две трети женщин и четверть мужчин с выраженным атеросклерозом будут пропущены, если ориентироваться только на ФШ, по которой они принадлежат к категории низкого риска. Исследователи пришли к выводу, что количественная оценка КИ более чувствительная методика выявления атеросклероза сосудов сердца, чем оценка по ФШ риска [21].

Все эти данные говорят о том, что для оценки риска пациента и решения тактики ведения пациента необходим комплексный подход и ориентироваться только на шкалы риска недостаточно. Также хорошим инструментом для более точного определения уровня риска по сердечно-сосудистым событиям является МСКТ КА с расчетом КИ. Анализируя методику оценки КИ, на сегодняшний день группа исследователей выявила интересный факт, показывающий его высокую отрицательную прогностическую ценность. Согласно данным некоторых исследований выявлено, что пациенты, не имеющие клинических проявлений атеросклероза с КИ=0 — имеют низкий риск коронарных событий или смерти от всех причин в среднесрочной и долгосрочной перспективе [16].

Заключение

Исследование не было проспективным, поэтому нельзя утверждать о точной прогностической способности шкал. Результаты представленного исследования показали несовпадение градации риска по результатам двух алгоритмов (шкала SCORE и КИ), что свидетельствует о недостаточной прогностической ценности шкалы SCORE. Анализируя вышесказанное и учитывая полученные нами данные, можно сделать заключение, что такая проблема присуща и другим шкалам риска. В связи с этим, при определении у пациентов группы риска, мы рекомендуем более тщательное обследование пациента или дополнительное проведение МСКТ коронарных сосудов с расчетом КИ для определения тактики ведения пациента и для решения вопроса о назначении медикаментозного лечения (антигипертензивной и гиполипидемической терапии). Пациентам без клинических признаков атеросклероза, имеющим нулевой риск по КИ, нет необходимости дальнейшего обследования и назначения лекарственной терапии. Оценка КИ значительно сократит число лиц, которым показано профилактическое лечение. Таким образом, сравнительный анализ КИ КА и шкалы SCORE может

помочь оптимизировать прежде всего медикаментозную терапию пациентов с артериальной гипертензией и нарушением липидного обмена.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Разработка способов повышения

качества контроля артериальной гипертензии и дислипидемий на основе изучения липидснижающей терапии в зависимости от различных социально-демографических факторов и психологических факторов приверженности к антигипертензивной терапии в реальной клинической практике" 2021-2023гг (рег. № 121021100113-1).

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982-3021.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics — 2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145:e153-e639.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
4. Prevention of chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation. National Guideline 2022. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
5. Urazalina SJ. Stratification of cardiovascular risk, current status of the problem. *Russian medical J.* 2012;18(5):39-45. (In Russ.) Уразалина С. Ж. Стратификация сердечно-сосудистого риска, современное состояние проблемы. *Российский медицинский журнал.* 2012;18(5):39-45. doi:10.17816/rmj38091.
6. Solovey SP. Problems of stratification of cardiovascular risk and its reduction in primary prevention. *Medical News.* 2018;(6):4-11. (In Russ.) Соловей С. П. Проблемы стратификации сердечно-сосудистого риска и его снижения в рамках первичной профилактики. *Медицинские новости.* 2018;(6):4-11.
7. Rodgers A, Ezziati M, Vander Hoorn S, et al. Distribution of Major Health Risks: Findings from the Global Burden of Disease Study. *PLoS Med.* 2004;1(1):e27. doi:10.1371/journal.pmed.0010027.
8. Marques-Vidal P, Rodondi N, Bochud M, et al. Predictive accuracy and usefulness of calibration of the ESC SCORE in Switzerland. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;(4):402-8. doi:10.1097/HJR.0b013e3282fb040f.
9. Tasneem ZN, Ming-Sum L. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *ACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1025-38. doi:10.1016/j.jcmg. 2013.11.014.
10. Van der Bijl N, Joemai RM, Geleijns J, et al. Assessment of Agatston coronary artery calcium score using contrast-enhanced CT coronary angiography. *AJR. Am Journal of roentgenology.* 2010;63;195(6):1299-305. doi:10.2214/AJR.09.3734.
11. Dweck MR, Khaw JH, Sng GK, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur Heart J.* 2013;34(21):1567-74. doi:10.1093/eurheartj/ehd034.
12. Katamadze NO, Berstein LL, Grishkin Yu N. Subclinical atherosclerosis imaging as a component of a comprehensive strategy for cardiovascular risk stratification. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(2):76-84. (In Russ.) Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н. Диагностика субклинического атеросклероза, как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(2):76-84.
13. Sandfort V, Bluemke DA. CT calcium scoring. History, current status and outlook. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(1):3-10. doi:10.1016/j.diii.2016.06.007.
14. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:243-52. doi:10.4065/74.3.243.
15. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. Heinz Nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1397-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.030.
16. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):434-47. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
17. Nikolaev AE, Shapiev AN, Blokhin IA, et al. New approaches for assessing coronary changes in multi-layer spiral computed tomography. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(12):124-30. (In Russ.) Николаев А. Е., Шапиев А. Н. и др. Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(12):124-30. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-124-130.
18. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1253-60. doi:10.1016/s0735-1097(00)00872-x.
19. Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F, Barkhausen J. Cardiac Imaging. A Multimodality Approach. Thieme. (2009) Print ISBN 9783131477811. Online ISBN 9783131493316. Book. doi:10.1055/b-002-79366.
20. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1407-14. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.029.
21. Johnson K, David A, Dowe D. The detection of any coronary calcium outperforms Framingham risk score as a first step in screening for coronary atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1235-43. doi:10.2214/AJR.09.2487.

Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением

Хакимова М. Б.¹, Комаров А. Л.¹, Кривошеева Е. Н.¹, Миронов В. М.¹, Курбанов С. К.¹, Кузякина С. О.², Яровая Е. Б.^{2,3}, Панченко Е. П.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ³ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Выявить факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Материал и методы. Исследование основано на проспективном РЕГИстре Антитромботической Терапии (РЕГАТА-1), ClinicalTrials NCT04347200 (1500 больных стабильной ИБС, 78,6% мужчин, возраст 65±8,7 лет). Отобрано 238 больных с МФА, критериями которого являлась многососудистая ИБС (не <2-х артерий) в сочетании со стенозирующим поражением (≥50%) как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов. Условием отбора было выполнение плановой реваскуляризации миокарда с последующей двойной антитромбоцитарной терапией в течение как минимум 6-12 мес. Проанализированы прогноз-определяющие негативные исходы, а именно — тромботические осложнения (ТО) в любых сосудистых бассейнах и геморрагические осложнения (BARC 2-5).

Результаты. Медиана наблюдения составила 859 дней, интерквартильный размах [523;1665]. В структуре осложнений преобладали тромбозы: суммарная частота ТО составила 18,5% (в т.ч. фатальных — 4,2%), а суммарная частота кровотечений — 7,5% (в т.ч. BARC 3-1,7%). Предикторами ТО оказались: курение (отношение рисков (ОР)=2,18), перенесенные более года назад инфаркт миокарда (ОР=2,6) и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака (ОР=2,81), а также реваскуляризация с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сравнении с коронарным шунтированием. Для ЧКВ прогноз был хуже в случае неполной реваскуляризации, а также при ограничении вмешательства ≤2 сегментами артерий и суммарной длине стенозов <26 мм. Среди всех предикто-

ров неблагоприятного прогноза наиболее значимым оказалось выполнение подобных ЧКВ "высокого риска" в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией <12 мес. (ОР=6,7).

Заключение. Впервые выявлены предикторы развития ТО у больных ИБС и МФА, которые позволят улучшить вторичную профилактику у категории больных, обладающей крайне высоким риском ТО.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, периферический атеросклероз, тромботические осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/08-2023

Рецензия получена 07/08-2023

Принята к публикации 03/09-2023



Для цитирования: Хакимова М. Б., Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Миронов В. М., Курбанов С. К., Кузякина С. О., Яровая Е. Б., Панченко Е. П. Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3689. doi:10.15829/1728-8800-2023-3689. EDN RKNHSL

Factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with multifocal atherosclerosis

Khakimova M. B.¹, Komarov A. L.¹, Krivosheeva E. N.¹, Mironov V. M.¹, Kurbanov S. K.¹, Kuzyakina S. O.², Yarova E. B.^{2,3}, Panchenko E. P.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To identify factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease (CAD) with multifocal atherosclerosis (MFA).

Material and methods. The study is based on the prospective registry REGATA-1, ClinicalTrials NCT04347200 (1500 patients with stable coronary artery disease; men, 78,6%, age, 65±8,7 years). We selected

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

[Хакимова М. Б.* — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5404-7216, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Кривошеева Е. Н. — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-1146-9974, Миронов В. М. — к.м.н., н.с. научно-организационного отдела, врач 1-го отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2323-4059, Курбанов С. К. — к.м.н., м.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Кузякина С. О. — лаборант в лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2369-7392, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-1174-2574].

238 patients with MFA, the criteria of which were multivessel CAD (at least 2 arteries) in combination with stenosis $\geq 50\%$ of at least one of the peripheral vascular system. The selection criteria was elective myocardial revascularization followed by dual antiplatelet therapy for at least 6-12 months. Unfavorable outcomes were analyzed, namely thrombotic events (TEs) in any vascular system and bleeding (BARC type 2-5).

Results. The median follow-up was 859 days (interquartile range [523;1665]). Thrombosis dominated in the structure of events: the total incidence of TEs was 18,5% (including fatal — 4,2%), and the total incidence of bleeding was 7,5% (including BARC type 3 — 1,7%). Predictors of TE were smoking (hazard ratio (HR)=2,18), myocardial infarction (HR=2,6) and ischemic stroke/transient ischemic attack (HR=2,81) more than a year ago, as well as revascularization with percutaneous coronary intervention (PCI) versus coronary artery bypass grafting. For PCI, the prognosis was worse in case of incomplete revascularization, as well as when the intervention was limited to ≤ 2 arterial segments and the total length of stents < 26 mm. Among all predictors of poor prognosis, the most significant was high-risk PCI in combination with dual antiplatelet therapy for < 12 months (HR=6,7).

Conclusion. For the first time, TE predictors in patients with CAD and MFA have been identified, which will improve secondary prevention in a category of patients with an extremely high risk of TEs.

Keywords: coronary artery disease, antiplatelet therapy, coronary bypass surgery, percutaneous coronary intervention, peripheral atherosclerosis, thrombotic events.

Relationships and Activities: none.

Khakimova M.B.* ORCID: 0000-0001-5404-7216, Komarov A.L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Krivosheeva E.N. ORCID: 0000-0003-1146-9974, Mironov V.M. ORCID: 0000-0002-2323-4059, Kurbanov S.K. ORCID: 0000-0001-7767-1695, Kuzyakina S.O. ORCID: 0000-0003-2369-7392, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Panchenko E.P. ORCID: 0000-0002-1174-2574.

*Corresponding author:
mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

Received: 02/08-2023

Revision Received: 07/08-2023

Accepted: 03/09-2023

For citation: Khakimova M.B., Komarov A.L., Krivosheeva E.N., Mironov V.M., Kurbanov S.K., Kuzyakina S.O., Yarovaya E.B., Panchenko E.P. Factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with multifocal atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3689. doi:10.15829/1728-8800-2023-3689. EDN RKNHSL

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГО — геморрагические осложнения, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИКР — интерквартильный размах, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, РЕГАТА — РЕГИСТР Антитромботической Терапии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТО — тромботические осложнения, ФР — фактор(-ы) риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, DAPT — Dual AntiPlatelet Therapy, PEGASUS — Prevention of Cardiovascular Events (Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin, REACH — The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health, THEMIS PCI — Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в первую очередь, ее стабильные проявления занимают лидирующее место в структуре заболеваемости населения Российской Федерации и других развитых стран [1]. Не вызывает сомнений потребность в точной оценке прогноза при стабильной ИБС, учитывая "волнообразное" течение заболевания с плохо предсказуемыми обострениями, а также существующие в настоящее время возможности инвазивного и консервативного лечения, призванные улучшить исходы именно в группах высокого риска.

Еще со времен Фремингемского исследования была установлена взаимосвязь осложнений ИБС с клиническими факторами — курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией и предшествующими тромботическими осложнениями (ТО) в коронарном и цереброваскулярном бассейнах [2]. В свою очередь, совершенствование ангиографических технологий и широкое внедрение в практику эндоваскулярных методов лечения ИБС способствовало поиску ангиографических предикторов неблагоприятного прогноза и формированию понятия "сложной" или "комплексной" процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3], включающего много-

сосудистое и/или протяженное стентирование, вмешательство на стволе левой коронарной артерии, единственном проходимом сосуде, хронической коронарной окклюзии.

Особое место в панели факторов риска (ФР) занимает распространенное или мультифокальное атеросклеротическое поражение (МФА), подразумевающее одновременное вовлечение в атеросклеротический процесс как минимум двух артериальных бассейнов. Применительно к обсуждаемой категории больных ИБС речь обычно идет о многососудистом поражении коронарного русла в сочетании с гемодинамически значимыми стенозами любых периферических артерий (чаще всего — сонных и/или нижних конечностей) [4]. По данным ряда крупных международных исследований, таких как REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [5], AGATHA (a Global Atherothrombosis Assessment) [6], COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [7] и других, около четверти больных стабильной ИБС имеют критерии МФА, и именно эта категория пациентов характеризуется наиболее высоким риском ТО в любом из заинтересованных сосудистых бассейнов.

Согласно современным представлениям, лечение больных стабильной ИБС с МФА обычно

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

- Мультифокальное атеросклеротическое (МФА) поражение — признанный фактор риска (ФР) тромботических осложнений (ТО) у больных стабильной ишемической болезнью сердца.
- Современный подход к лечению больных с МФА заключается в реваскуляризации миокарда и назначении, при отсутствии противопоказаний, многокомпонентной антитромботической терапии.
- Панель ФР, сохраняющих прогностическую значимость в условиях такого комплексного подхода, изучена недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Данные регистра РЕГАТА свидетельствуют, что прогноз больных ишемической болезнью сердца с МФА определяется ТО, частота которых остается на неприемлемо высоком уровне, несмотря на реваскуляризацию миокарда с последующим назначением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) (аспирин + клопидогрел).
- Анализ предикторов ТО показал, что выполнение чрескожного коронарного вмешательства не является оптимальным способом улучшить прогноз у обсуждаемой категории больных, по крайней мере, в условиях стандартной продолжительности ДАТТ и отсутствии внутрисосудистого ультразвукового исследования.
- У больных с ФР, определяющими высокую готовность к тромбообразованию (речь идет об анамнезе инфаркта миокарда и ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки), продление ДАТТ с помощью клопидогрела не снижает риск ТО. В этих случаях логично использовать режимы ДАТТ, включающие тикагрелор или ривароксабан, ориентируясь на критерии исследований, в которых эти лекарства были изучены.

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

- Multifocal atherosclerosis (MFA) is a recognized risk factor (RF) for thrombotic events (TEs) in patients with stable coronary artery disease.
- The modern approach to the treatment of patients with MFA consists of myocardial revascularization and antithrombotic therapy.
- The panel of risk factors that retain prognostic significance in the context of such an integrated approach has not been sufficiently studied.

What might this study add?

- Data from the REGATA registry indicate that the prognosis of patients with coronary artery disease with MFA is determined by TEs, the frequency of which remains at a high level, despite myocardial revascularization with the subsequent administration of dual antiplatelet therapy (DAPT) (aspirin + clopidogrel).
- Analysis of TE predictors showed that percutaneous coronary intervention is not the optimal way to improve the prognosis in the discussed category of patients, at least in the conditions of standard DAPT duration and without intravascular ultrasound.
- In patients with risk factors for thrombosis (history of myocardial infarction and ischemic stroke/transient ischemic attack), prolongation of DAPT with clopidogrel does not reduce the risk of thrombosis. In these cases, DAPT including ticagrelor or rivaroxaban should be used.

включает реваскуляризацию пораженного сосудистого бассейна одновременно с интенсификацией антитромботической терапии, а именно — длительным назначением в дополнение к аспирину второго антитромботического препарата [8]. Структура прогноз-определяющих негативных исходов, равно как и панель ФР, сохраняющих прогностическую значимость в условиях такого комплексного подхода к лечению у обсуждаемой категории больных изучены недостаточно.

Вышеизложенное определило цель нашего исследования, направленного на поиск факторов, определяющих прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с МФА.

Материал и методы**Критерии отбора больных**

Исследование основано на данных одноцентрового когортного проспективного РЕГистра Антитромботической Терапии (РЕГАТА-1), ClinicalTrials NCT04347200, созданного на базе ФГБУ "НМИЦ кардиологии имени акад. Е. И. Чазова" Минздрава России и соответствует основным этическим принципам проведения медицинских исследований согласно Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Общее количество пациентов со стабильной ИБС, включенных в регистр, составило 1500 человек, среди которых была отобрана группа больных наиболее высоко-

го риска (с МФА), имевших многососудистое поражение коронарного русла (не <2-х артерий) и гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение ($\geq 50\%$) как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов. Еще одним критерием отбора было выполнение на этапе включения плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ или коронарного шунтирования — КШ) с последующим обязательным приемом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) аспирином и клопидогрелом в течение как минимум 6–12 мес.

Не включали больных с противопоказаниями к ДАТТ, связанными, прежде всего, с высоким риском кровотечений [9], в т.ч. с анамнезом внутримозгового кровотечения, недавним кровотечением или анемией вследствие потери крови из желудочно-кишечного тракта, потребностью в приеме лечебных доз антикоагулянтов, выраженной почечной или печеночной недостаточностью, а также синдромом старческой хрупкости или астении и другими тяжелыми нарушениями функции органов и систем, способными оказать самостоятельное влияние на прогноз.

Проводимое лечение

Все больные на этапе включения были подвергнуты плановым процедурам ЧКВ ($n=125$) или КШ ($n=113$), а выбор метода реваскуляризации оставался на усмотрение лечащих врачей.

Среди пациентов, подвергнутых КШ, у 50% предоперационно по ангиографическим характеристикам и интраоперационно состояние коронарных артерий было расценено как "диффузное поражение". Для такой категории пациентов сохранялся принцип полной реваскуляризации миокарда, заключающийся в создании сложных коронарных реконструкций с использованием микрохирургической техники (протяженных шунтов бок-в-бок, эндартерэктомии из коронарных артерий, реваскуляризации артерий диаметром <1,5 мм) [10].

При выполнении ЧКВ ориентировались в первую очередь на степень стеноза, визуально определенную при ангиографии, дополнительные методы оценки (функциональные и структурные) использовались крайне редко. Регистровый характер исследования не позволил выполнить подсчет баллов по шкале SYNTAX (TAXUS Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Narrowed Arteries) у всех включенных больных. Тем не менее, сочли правильным оценить другие ангиографические характеристики, отражающие объем и сложность выполненной процедуры ЧКВ [3]. Так, у 37 (30,3%) пациентов вмешательство затрагивало ствол левой коронарной и/или проксимальный сегмент передней нисходящей артерии, а у 31 (25%) пациента выполняли реканализацию хронической окклюзии. Несмотря на имевшееся многососудистое поражение коронарных артерий (обязательный критерий включения), обращала на себя внимание относительно небольшая протяженность вмешательства. В пересчете на одного пациента число сосудистых сегментов, подвергнутых ЧКВ, как и число имплантированных стентов, равнялось 1 интерквартильному размаху (ИКР) [1; 2], а суммарная длина имплантированных стентов составила 32 мм, ИКР [24; 48 мм]. Логично, что в 30,3% случаев ($n=37$) полная реваскуляризация достигнута не была. Для выполнения вмешательства использовались исключительно современные стенты 2-3 поколения с лекарственным покрытием.

Все больные получали антиангинальную, антитромботическую, гиполипидемическую терапию согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, действовавшим на момент включения в исследование. Всем пациентам была назначена ДАТТ — аспирин 75–100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (43,8% принимали препарат оригинального производства) длительностью не <6–12 мес. не только после ЧКВ, но и после КШ. Последний подход, не нашедший пока отражения в рекомендациях РКО, входит в стандарты рутинной клинической практики "НМИЦ кардиологии" Минздрава России и относится к пациентам высокого риска окклюзии шунтов. Допускалось продление ДАТТ >12 мес. на усмотрение лечащего врача при хорошей переносимости препарата.

Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес. после проведения реваскуляризации миокарда, а 1 раз в 3 мес. проводилось телефонное анкетирование. Во время плановых визитов в клинику при необходимости осуществлялась коррекция гиполипидемической, антиангинальной и антигипертензивной терапии. Минимальный запланированный период наблюдения составлял 2 года. При отсутствии побочных эффектов и прогноз-определяющих исходов за первые 12 мес. в дальнейшем плановые визиты осуществлялись 1 раз в 12 мес.

Конечные точки исследования

ТО определяли как сумму следующих событий: сердечно-сосудистой смерти, острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта (ИИ), транзиторной ишемической атаки (ТИА), тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза периферических артерий, а также случаев усугубления клинической картины ишемии, определяющей потребность в проведении внеплановой ангиографии/реваскуляризации пораженного артериального бассейна.

Геморрагические осложнения (ГО) включали все случаи больших и клинически значимых кровотечений, определенных в соответствии с классификацией академического исследовательского консорциума — BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 2–5.

Статистический анализ. При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы Statistica 12.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA), MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium) и R 4.2.2 (R Core Team, Vienna, Austria). Для сравнения дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовали тест Шапиро-Уилка. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применяли t-тест для двух независимых выборок, и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении количественных переменных, которые не соответствовали нормальному распределению, их значения представлялись в виде медиан (Me) с указанием ИКР (Q25–Q75), а для их сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. Построение кривых дожития без ТО выполнено с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки достоверности полученных данных использовали логарифмический ранговый критерий, а также отдельно проводили расчет отношения рисков (ОР) между группами и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для выявления предикторов ТО использовали регрессионную модель

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и МФА, включенных в исследование (n=238)

Показатель	Все пациенты, n=238	ТО+ (1), n=44	ТО- (2), n=194	p (1 vs 2)
Мужчины, n (%)	191 (80)	38 (86)	153 (78,8)	0,260
Возраст, лет (M±SD)	64,7±8,7	63,8±9,4	65±8,5	0,416
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	105 (44)	14 (31,8)	91 (47)	0,069
Артериальная гипертензия, n (%)	218 (91,6)	40 (90,9)	178 (91,75)	0,856
Сахарный диабет, n (%)	76 (32)	14 (31,8)	62 (40)	0,986
Курение в анамнезе, n (%)	105 (44)	28 (63,6)	77 (39,7)	0,004
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	31 (13)	3 (6,8)	28 (14,4)	0,176
ХСН с ФВ <50%, n (%)	45 (19)	13 (30)	32 (16,5)	0,046
ИБС				
Индексная реваскуляризация на этапе включения в исследование ЧКВ/КШ, n (%)	125 (52,5)/113 (47,5)	29 (66)/15 (34,1)	96 (50)/97 (50)	0,057
Стенокардия напряжения 2-3 ФК	215 (90,3)	37 (84)	178 (91,7)	0,121
Повторные ОКС в анамнезе	18 (7,56)	6 (14)	12 (6,2)	0,092
ИМ в анамнезе >1 года назад, n (%)	134 (56,3)	32 (73)	102 (52,6)	0,015
Сопутствующий атеросклероз периферических артерий				
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	221 (92,8)	42 (95)	179 (92,2)	0,460
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	90 (37,8)	19 (43)	71 (36,6)	0,417
Перемещающаяся хромота ПА-ПБ стадии, n (%)	62 (26)	15 (34,1)	47 (24,2)	0,186
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	21 (8,8)	4 (9)	17 (8,7)	0,945
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	33 (13,8)	7 (16)	26 (13,4)	0,665
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	33 (13,9)	12 (27,3)	21 (10,8)	0,005
Количество пораженных сосудистых бассейнов				
2 периферических бассейна + коронарные артерии, n (%)	71 (29,8)	15 (34)	51 (26,2)	0,298
≥3 периферических бассейна + коронарные артерии, n (%)	20 (8,4)	18 (40)	66 (34)	0,389

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25-Q75), M±SD или n (%). ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТО — тромботические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

пропорциональных рисков Кокса. При построении модели применяли прямой метод пошагового включения переменных (Forward). В модель вошли переменные со значением критерия статистической значимости по результатам однофакторного анализа <0,05. Для каждого показателя модели приведены ОР и их 95% ДИ.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование (средний возраст 64,7±8,7 лет, 80% мужчин), и сопоставление групп с наличием и отсутствием ТО представлена в таблице 1.

Обращает на себя внимание весьма высокая частота ключевых ФР — медикаментозно компенсированной артериальной гипертензии (91,6%), курения в анамнезе (44%), индекса массы тела >30 кг/м² (44%), сахарного диабета (32%). Более половины пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ) больше года назад (медиана от ИМ до включения в исследование составляет 20,4 мес.), каждый пятый больной имел хроническую сердечную недостаточность

со сниженной фракцией выброса, в подавляющем большинстве случаев обусловленную постинфарктным кардиосклерозом.

В соответствии с критериями отбора все больные имели сопутствующие стенозы ≥50% как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов, в т.ч. сонных артерий (92,8%) и артерий нижних конечностей (37,8%). Атеротромботический инсульт и/или ТИА (больше года назад) перенесли 13,8% пациентов, а клиника перемежающейся хромоты ПА-ПБ стадии отмечена у каждого четвертого больного.

Характеристика исходов, зарегистрированных в период проспективного наблюдения. Медиана наблюдения составила 859 дней (ИКР [523; 1665]). За этот период времени суммарная частота ТО составила 18,5% (в т.ч. фатальных — 4,2%), а суммарная частота ГО — 7,5% (в т.ч. BARC 3-1,7%), что соответствовало 7,2 случаев ТО на 100 пациенто-лет. Среди всех ТО большинство (81,8%) произошло в коронарном бассейне, в т.ч. внезапная сердечная смерть —

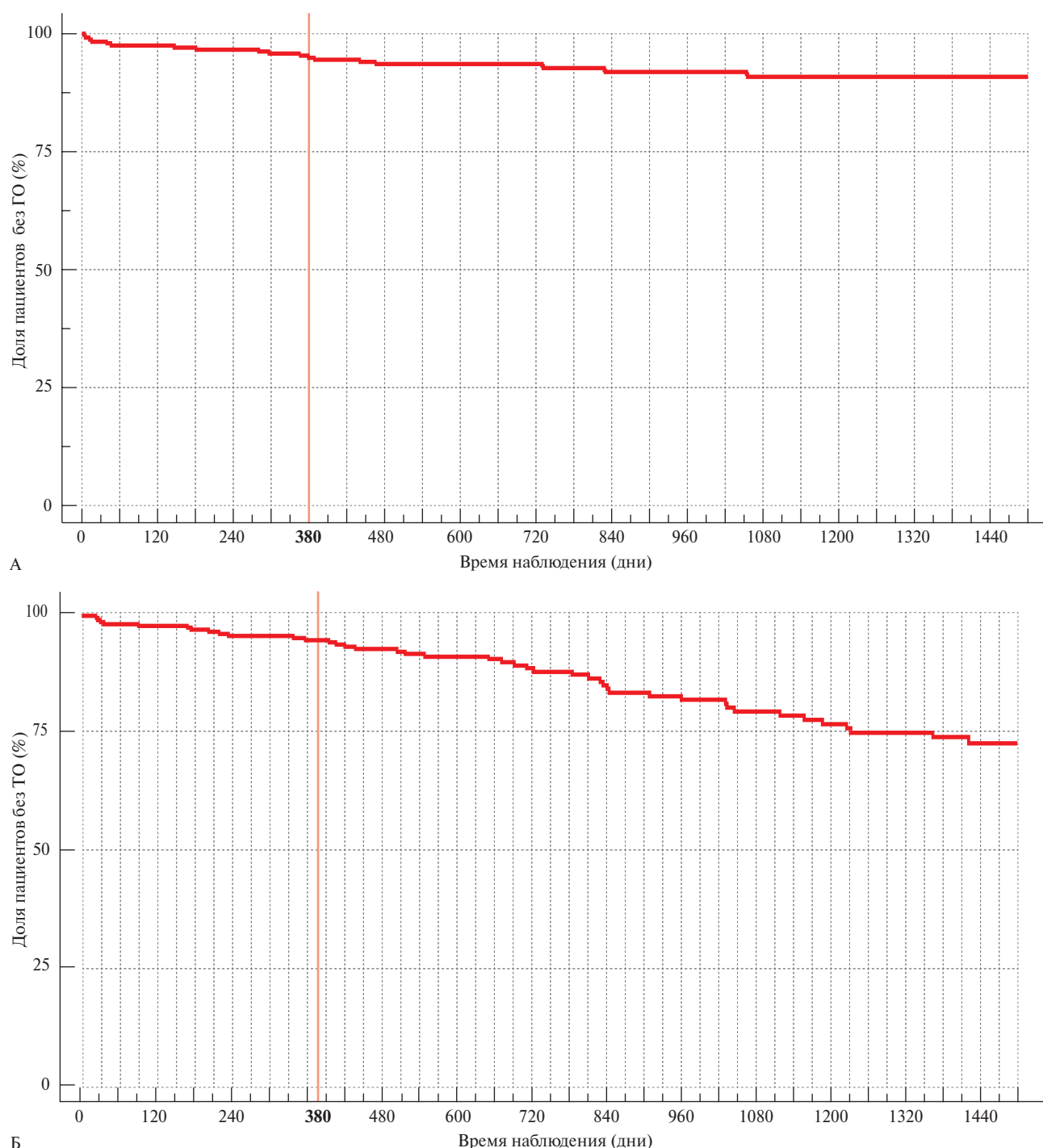


Рис. 1 Накопительные кривые ГО (А) и ТО (Б) за 1500 дней наблюдения.
Примечание: ГО — геморрагические осложнения, ТО — тромботические осложнения.

4 (1,7%) случая, ОКС — 7 (2,9%), потребность во внеплановой реваскуляризации из-за усугубления стенокардии с проведением ЧКВ и КШ соответственно — 21 (8,8%) и 1 (0,4%), и 18,2% в периферических сосудистых бассейнах, в т.ч. ишемический инсульт — 1 (0,4%), острая ишемия, обусловленная тромбозом периферических артерий — 6 (2,6%).

За все время наблюдения не было зарегистрировано ни одного фатального или жизнеугрожаю-

щего кровотечения. Частота ГО составила 2,96 случаев на 100 пациенто-лет. Основными источниками кровотечений являлись слизистая верхних отделов желудочно-кишечного тракта (45% от всех ГО) и носовой полости — 4 случая (22% от всех ГО). Как видно из рисунка 1 А, большинство случаев кровотечений произошли в период ДАТТ, медиана приема которой составила около года (380 дней, ИКР [346; 447]). В отличие от кровотечений ТО реги-

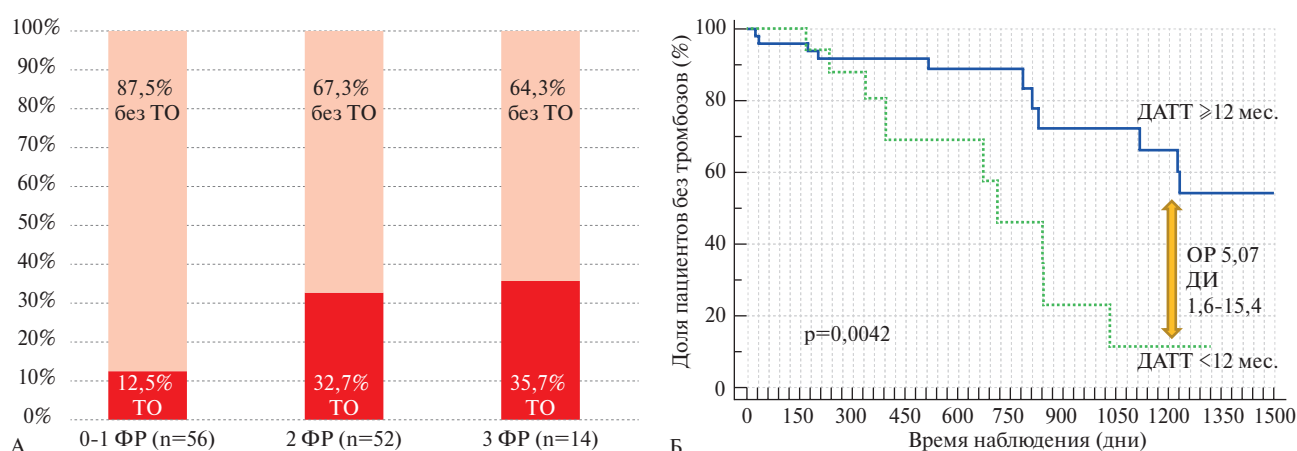


Рис. 2 Частота ТО после плановых ЧКВ в зависимости от ангиографических ФР (А) и продолжительности ДАТТ (Б). На рисунке 2 А все больные имели ≥ 2 ангиографических ФР.

Примечание: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ТО — тромботические осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФР — факторы риска.

стрировались примерно с одинаковой частотой на протяжении всего периода наблюдения (медиана до развития ТО составила 703 дня, ИКР [353; 1033]. Анализ актуарной кривой не продемонстрировал каких-либо изменений накопительной частоты ТО (рисунок 1 Б) в связи с окончанием "стандартного" периода ДАТТ 6-12 мес.

Таким образом, несмотря на реваскуляризацию (ЧКВ с имплантацией стентов последних поколений или КШ) и назначение ДАТТ в течение как минимум "стандартного" периода времени, прогноз больных МФА определялся ТО, среди которых каждое пятое событие оказалось непосредственной причиной смерти. Учитывая структуру прогноз-определяющих негативных исходов, дальнейшее направление настоящей работы было связано с поиском предикторов ТО.

Поиск предикторов ТО у больных ИБС и МФА, подвергнутых реваскуляризации миокарда

Результаты однофакторного анализа продемонстрировали хорошо известную взаимосвязь ТО с "классическими" сосудистыми ФР. Действительно, группа пациентов с развившимися ТО характеризовалась достоверно большей исходной частотой курения, перенесенных ИМ и ИИ/ТИА, а также хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса (таблица 1). Кроме того, у больных, перенесших ТО в период проспективного наблюдения, несколько чаще выполнялась исходная коронарная реваскуляризация с помощью ЧКВ, нежели, чем КШ (66 vs 34,1%, $p=0,056$). У больных, переживших период наблюдения без осложнений, подобной разницы в отношении метода начальной реваскуляризации обнаружено не было.

Интересно, что в течение первого года от момента реваскуляризации различий в отношении ТО между группами ЧКВ и КШ не выявлено. По истечении этого срока (почти совпавшего с медианой

прекращения ДАТТ) регистрировался статистически значимый прирост накопительной частоты ТО в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ. К концу периода наблюдения доля больных без ТО в группах КШ и ЧКВ составила соответственно 0,82 vs 0,58 (ОР 2,78, 95% ДИ: 1,48-5,2; $p=0,0013$).

Напрямую сопоставлять группы ЧКВ и КШ было не вполне корректно, тем не менее, по основному клиническому ФР, полу, возрасту и сопутствующему поражению периферических артерий статистически значимых различий зарегистрировано не было. Учитывая достоверно худший прогноз, связанный с ЧКВ, мы сочли необходимым дополнительно проанализировать ангиографические характеристики, отражающие "комплексность" вмешательства и описанные нами в разделе "Материал и методы". По данным однофакторного анализа связь с развитием ТО после плановых ЧКВ продемонстрировали следующие показатели: вмешательство на ≤ 2 сегментах артерий ($p=0,02$, $\chi^2=5,4$), суммарная длина имплантированных стентов < 26 мм ($p=0,03$, $\chi^2=4,48$ и ROC для выбора отрезного значения-AUC (площадь под кривой) = 0,59, $p=0,127$), а также недостижение полной реваскуляризации миокарда ($p=0,13$, $\chi^2=2,18$). Как показано на рисунке 2 А, вероятность неблагоприятных исходов закономерно увеличивалась по мере накопления "бремени" ангиографических ФР. У лиц с сочетанием двух ФР частота ТО составила 32,7%, а у лиц с тремя ФР таковая превысила 35%.

Разумно было предположить, что неблагоприятное влияние на прогноз клинических и ангиографических ФР могло в той или иной степени быть модифицировано путем продления ДАТТ. Условия регистра никак не лимитировали лечащих врачей в отношении ДАТТ, медиана продолжительности которой, как мы уже указывали, составила около года. Исходя из этого, были сформированы прак-

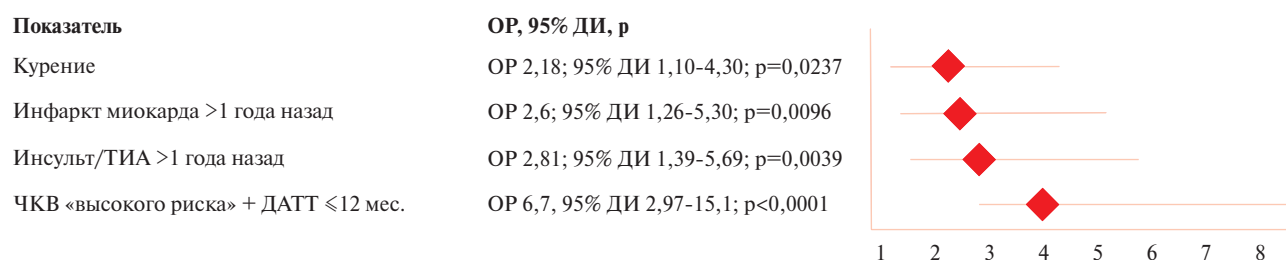


Рис. 3 Независимые предикторы ТО у больных ИБС с МФА, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса). ЧКВ "высокого риска" — наличие ≥2 ангиографических факторов: вмешательство на ≤2 сегментах артерий, суммарная длина имплантированных стентов <26 мм, недостижение полной реваскуляризации миокарда.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТО — тромботические осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

тически одинаковые по мощности группы "стандартной" и "продленной" ДАТТ, для распределения в которые было условно принято отрезное значение продолжительности лечения, равное 12 мес.

Как видно из рисунка 2 Б, стандартной продолжительности ДАТТ было явно недостаточно для профилактики ТО у больных, подвергнутых ЧКВ высокого риска. Напротив, продление терапии в этом случае оказывало отчетливый положительный эффект, усиливающийся по мере продолжительности проспективного наблюдения.

К сожалению, улучшения исходов при продлении ДАТТ не было в других группах высокого риска, и в первую очередь — у больных с перенесенными до включения в исследование ИМ и/или ИИ/ТИА. Не было пользы от продленного лечения и у больных, подвергнутых КШ. Заметим при этом, что в настоящем фрагменте регистра речь шла исключительно о комбинации аспирина и клопидогрела. Другие варианты длительной ДАТТ не изучались.

Таким образом, исходя из данных однофакторного анализа, можно было полагать, что у больных с МФА развитие ТО зависело от ряда клинических и ангиографических факторов риска, метода выполнения реваскуляризации и продолжительности ДАТТ. Все эти факторы были включены в пошаговый регрессионный анализ, выполненный с поправкой на пол и возраст. Результаты поиска независимых предикторов ТО в модели пропорциональных рисков Кокса представлены на рисунке 3 (статистическая мощность модели в целом $\chi^2=40$; $p<0,0001$). Такие ФР, как курение, а также перенесенные тромботические эпизоды в коронарном и церебральном бассейнах сохранили значимость и в многофакторной модели. Среди всех предикторов неблагоприятного прогноза наиболее значимым оказалось выполнение ЧКВ "высокого риска" в сочетании с продолжительностью ДАТТ <12 мес. Такая стратегия реваскуляризации по сравнению с любыми другими сопровождалась увеличением риска развития ТО в 6,7 раза, 95% ДИ: 4,7-48 ($p<0,0001$) (рисунок 3).

Обсуждение

Анализируя результаты, следует, прежде всего, обратить внимание на проблему МФА, не утратившую своей актуальности со времен относительно старых и преимущественно "консервативных" клинических исследований и регистров [11]. Напомним, что суммарная частота ТО в регистре REACH составила 3,6-3,9% среди всех пациентов, в то время как в подгруппе с МФА — 7,1% за 2 года наблюдения, причем риск развития ТО возрастал по мере увеличения количества пораженных периферических бассейнов. Наши данные, полученные несколько десятилетий спустя на когорте больных МФА, получавших более совершенную медикаментозную терапию и дополнительно подвергнутых инвазивному лечению, по-прежнему демонстрируют неприемлемо высокую частоту ТО в различных сосудистых бассейнах, достигшую почти 20%. Интересно, что в течение всего периода наблюдения, превысившего 4 года, не было отмечено никакой тенденции к стабилизации атеротромботического процесса и уменьшению вероятности неблагоприятных исходов.

Столь неоптимистичный прогноз логично объясняется множеством сопутствующих ФР, определяющих высокую готовность к тромбозу. Речь идет о перенесенных ранее ТО (ИМ и ИИ/ТИА), сахарном диабете и курении. Кроме того, МФА, сам по себе, характеризуется выраженной активацией внутрисосудистого свертывания крови, и степень распространенности атеротромботического процесса тесно коррелирует с исходами больных МФА [12]. Подчеркнем, что в отличие от других исследований (например, REACH), мы использовали весьма жесткие критерии МФА, а именно — одновременное наличие ИБС с многососудистым поражением коронарного русла и периферического атеросклероза. Подобное "бремя атеротромботического процесса" и обуславливало развитие ТО практически у каждого пятого включенного пациента.

Принято считать, что реваскуляризация миокарда является одним из ключевых факторов, при-

званных улучшить прогноз больных ИБС, особенно имеющих многососудистое поражение коронарного русла. Данное положение, безусловно, справедливое для случаев ОКС, далеко не всегда подтверждается у стабильных больных. Набольшие вопросы вызывает целесообразность выполнения плановых ЧКВ. Ни одно из исследований начала XXI в. не смогло продемонстрировать преимуществ ЧКВ перед оптимальной медикаментозной терапией. Метаанализ этих исследований, опубликованный в 2012г, не обнаружил улучшения выживаемости или снижения риска ИМ после ЧКВ [13]. Одно из последних крупных исследований в этой области — ISHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), отличительной особенностью которого было использование стентов последних поколений, также не выявило дополнительной пользы от ЧКВ, в т.ч. в подгруппах высокого риска, например, при сахарном диабете, традиционно определяющих прогноз при стенозах передней нисходящей артерии, тяжелой ишемии миокарда [14]. В свою очередь вынуждены констатировать явно неоптимальные исходы ЧКВ в сравнении с КШ у больных с МФА. Напомним, что в подгруппе ЧКВ использовались исключительно стенты низкой тромбогенности, однако в период проспективного наблюдения ТО перенес каждый пятый пациент.

Традиционный подход к стратификации риска инвазивного лечения заключается в оценке ангиографических характеристик и особенностей ЧКВ. Около 10 лет назад было введено понятие "комплексности" вмешательства, определяемого, в частности, количеством имплантированных стентов, их суммарной длиной, а также количеством сосудов, подвергнутых стентированию. Тогда же стали говорить, что такое протяженное, многососудистое ЧКВ наиболее опасно в отношении в отношении развития ТО (эта точка зрения не находит однозначного подтверждения в исследованиях последних лет со стентами очень низкой тромбогенности).

Очевидно, что у больных, включенных в наш регистр, эндоваскулярные хирурги как раз старались избегать таких комплексных процедур ЧКВ высокого риска. Как следствие, у значительной части больных реваскуляризация с помощью ЧКВ была неполной. Полагаем, что при многососудистом (особенно, диффузном) поражении относительно небольшая протяженность стентирования (обычно имплантировался один стент, длина которого составляла, в среднем, 32 мм) могла приводить к неполному покрытию атеросклеротических бляшек, развитию краевых диссекций и, наконец, к неоптимальному прилеганию балок стента к стенке сосуда.

Все эти ожидаемые недостатки закономерно нивелировались в группе КШ в связи с техникой операции, предусматривающей полную реваску-

ляризацию, включая дистальные анастомозы к пораженной артерии. Можно также полагать, что в случае ЧКВ у больных с многососудистым и многоуровневым поражением ситуация была бы улучшена с использованием методов внутрисосудистой визуализации, позволяющих минимизировать риски осложнений, связанных с выбором и техникой установки стента. Уместно в этой связи упомянуть данные рандомизированных исследований и регистров, сравнивавших имплантацию стентов с лекарственным покрытием под контролем внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) и под обычным ангиографическим контролем (как в нашем регистре) [15]. Было показано, что в случае ВСУЗИ постдилатация стентов использовалась чаще, размеры стентов, конечные минимальные диаметры просвета при использовании ВСУЗИ были увеличены и, соответственно, снижался риск мальпозиции. Также суммарно было имплантировано больше стентов, а медиана общей длины имплантированных стентов была выше, что логично снижало риск неполного покрытия атеросклеротических бляшек и развития краевых диссекций [16].

Очевидное преобладание тромбозов над кровотечениями в структуре прогноз-определяющих исходов диктует необходимость длительной многокомпонентной антитромботической терапии у обсуждаемых пациентов с МФА. В настоящем регистре такой доступной во всех отношениях опцией было сочетание аспирина с клопидогрелом. Начальная ДАТТ в течение, как минимум, 6-12 мес. с возможным продлением является стандартом в случае плановых ЧКВ. Назначение ДАТТ в течение того или иного срока после КШ менее изучено, особенно у стабильных больных. Имеются данные, что такое лечение может улучшить отдаленную проходимость венозных шунтов, в первую очередь, при выполнении операций без искусственного кровообращения. В рамках клинических регистров, отражающих реальную практику, в т.ч. в "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова", ДАТТ после КШ назначается относительно часто в надежде улучшить прогноз после сложных в техническом отношении операций, особенно при диффузном поражении коронарных артерий [17].

Принимая во внимание все ограничения, связанные с наблюдательным характером регистра и отсутствием рандомизации, можно все же уверенно говорить об очевидной пользе продления ДАТТ после процедур ЧКВ. На первый взгляд, наши данные противоречат хорошо известному исследованию DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy), также включавшему больных после ЧКВ [18]. Возможным объяснением могут быть различия в характеристиках пациентов. Доля лиц с анамнезом ОКС в исследовании DAPT была относительно невелика (~25%). Напомним также, что критерием включе-

ния в DAPT являлось отсутствие каких-либо осложнений в течение ближайшего года после ЧКВ, что определяло относительно невысокую вероятность последующих ишемических событий, и, как следствие, отсутствие выгоды от продленного антитромботического лечения. Наши больные, в свою очередь, были тяжелее, они характеризовались выраженным "бременем атеротромбоза" с одновременным вовлечением нескольких коронарных и периферических бассейнов.

По нашим данным, прогноз после ЧКВ у больных с МФА определяли ангиографические показатели, так или иначе отражающие неполноту реваскуляризации. При такой "неоптимальной" ЧКВ логично ожидать (ре)активацию атеротромботического процесса именно в местах травмированных бляшек, не покрытых стентами. Исходы в этих случаях могут быть улучшены путем продления ДАТТ, что и было показано в настоящей работе.

К сожалению, продленная ДАТТ не смогла модифицировать негативное влияние на прогноз ключевых клинических ФР. Речь идет о ранее перенесенных ТО — ИМ и ИИ/ТИА (рисунок 3). Уместно напомнить, что в настоящем фрагменте регистра не изучались отличные от клопидогрела и, возможно, более эффективные, режимы продленного антитромботического лечения, включающие в дополнение к аспирину — тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. или ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут.

Около 30,7% больных с МФА перенесли ИМ <3-х лет назад и, таким образом, скорее подходили под критерии назначения низкой дозы тикагрелора, определенные на основании исследования PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events (Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) [19]. Как известно, эффекты такого лечения максимальны при отсутствии длительного перерыва после окончания обязательной ДАТТ, назначенной в связи с индексным ОКС. При перерыве в ДАТТ свыше года эффект тикагрелора практически полностью терялся. К сожалению, имеющаяся в сегодняшнем распоряжении база данных не дает возможности оценить характеристики больных, перенесших ИМ, которые могли бы иметь наибольшую пользу от длительного лечения тикагрелором. Заметим лишь, что медиана от ИМ до включения в настоящее исследование составила 20,4 мес. Таким образом, доля больных, у которых целесообразность тикагрелора не вызывала бы никаких сомнений, была невелика.

Еще одно основание для назначения тикагрелора — анамнез ЧКВ у больных с сопутствующим сахарным диабетом — исследование THEMIS PCI

(Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention) [20]. С формальной точки зрения, переход с клопидогрела на тикагрелор 60 мг мог бы быть осуществлен спустя 6 мес. у ~40% больных в группе ЧКВ, однако в реальной практике (по крайней мере, по нашим данным) этого практически не происходит.

Оговоримся, что в исследование PEGASUS не включались больные, подвергнутые КШ, а в исследовании THEMIS и PEGASUS — больные с анамнезом ИИ. Подобных ограничений не было в исследовании аспирина с ривароксабаном (COMPASS) — комбинации, снижавшей риск любых ишемических событий, сосудистой смерти и смерти от любых причин. Как видно, профиль больных (стабильная ИБС с многососудистым поражением коронарного русла + периферический атеросклероз) наилучшим образом подходит под критерии COMPASS. Неудивительно, что с течением времени доля пациентов в настоящем регистре, получающих аспирин с ривароксабаном, неуклонно увеличивается. Крайне интересным и актуальным было бы напрямую сопоставить эффективность и безопасность двух вариантов многокомпонентной антитромботической терапии, включающей в дополнение к аспирину клопидогрел либо ривароксабан, что и планируется в дальнейшем¹.

Заключение

Данные фрагмента регистра РЕГАТА-1 свидетельствуют, что прогноз больных ИБС с МФА определяется ТО, частота которых остается на неприемлемо высоком уровне, несмотря на реваскуляризацию миокарда с последующим назначением ДАТТ (аспирин + клопидогрел). Анализ предикторов ТО показал, что выполнение ЧКВ не является оптимальным способом улучшить прогноз у обсуждаемой категории больных, по крайней мере, в условиях стандартной продолжительности ДАТТ и отсутствии ВСУЗИ. У больных с ФР, определяющими высокую готовность к тромбообразованию (речь идет об анамнезе ИМ и ИИ/ТИА), продление ДАТТ с помощью клопидогрела не снижало риск ТО. В этих случаях логично использовать отличные от клопидогрела с аспирином режимы ДАТТ, ориентируясь на критерии исследований, в которых эти режимы были изучены.

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

¹ Панченко Е. П., Кривошеева Е. Н., Хакимова М. Б. и др. Сборник проектов конкурса "Всероссийская научная школа "Медицина молодая". Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова. г. Москва. 2023;566-76.

Литература/References

- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. Am J of Hypertension. 1994;7:7-12. doi:10.1093/ajh/7.7.7S.
- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. J Am Coll Cardiol. 2016;68(17):1851-64. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.760.
- Shukurov FB, Rudenko BA, Feshchenko DA, et al. Strategy for endovascular treatment of a patient with combined coronary and carotid artery atherosclerosis: a case report. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3442. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Фещенко Д.А. и др. Стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3442. doi:10.15829/1728-8800-2022-3442.
- Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. Vascular Medicine. 2010;15(4):259-65. doi:10.1177/1358863X103732.
- Fowkes FG, Low LP, Tuta S, et al. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. Eur Heart J. 2006;27(15):1861-7. doi:10.1093/eurheartj/ehl114.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Krivosheeva EN, Komarov AL, Galyautdinov DM, et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry). Aterotromboz = Atherothrombosis. 2021;11(2):30-43. (In Russ.) Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Галляутдинов Д.М. и др. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной анти тромботической терапии РЕГАТА). Атеротромбоз. 2021;11(2):30-43. doi:10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Kurbanov SK, Vlasova EE, Salichkin DV, et al. In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease. Cardiobulletin. 2019;14(1):60-6. (In Russ.) Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В. и др. Госпитальные и годовые результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2019;14(1):60-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20191401160.
- Komarov AL, Panchenko EP. Incidence rate of various vascular beds impairment and pharmacological treatment of patients at high risk of atherothrombotic complications. Russian results of international trial AGATHA. Cardiology. 2004;44(11):39-44. (In Russ.) Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология. 2004; 44(11):39-44.
- Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB, et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2022;12(2):64-78. (In Russ.) Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б. и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. Атеротромбоз. 2022;12(2):64-78. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78.
- Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5(4):476-90. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.
- Maron DJ, Hochman SJ, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. New Engl J Med. 2020;382(15):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
- Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2018;39(35):3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
- Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. Int J Cardiol. 2013;170(1):54-63. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.002.
- Zhu Y, Xue Q, Zhang M, et al. Effect of ticagrelor with or without aspirin on vein graft outcome 1 year after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Dis. 2020;12(9):4915-23. doi:10.21037/jtd-20-1177.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
- Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2019;394(10204):1169-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)31887-2.

Использование пищевых продуктов, фортифицированных метилированными формами витаминов группы В, для профилактики гипергомоцистеинемии

Балашова М.С.¹, Муталлибзода Ш.^{2,3}, Велина Д.А.³, Швабская О.Б.⁴, Горбачев В.В.³, Никитин И.А.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского (ПКУ)". Москва; ³ФГБОУ ВО "Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова". Москва; ⁴ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучение связи уровня гомоцистеина крови человека с генетическими и эпигенетическими факторами и оценка возможности коррекции уровня гомоцистеина с применением продуктов, обогащенных метилированными формами витаминов группы В.

Материал и методы. В исследование включено 20 человек (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте 24-67 лет (средний возраст — 41,5 лет). Соотношение жировой и мышечной массы тела определяли методом биоимпедансометрии. Концентрацию гомоцистеина в плазме крови измеряли с помощью иммунохимического анализатора. Анализ полиморфизма генов фолатного цикла проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Статистическую обработку материала, обучения и прогнозирования данных выполняли с применением искусственных нейронных сетей (ИНС). Уровни гомоцистеина до 3-месячного курса потребления фортифицированных продуктов обозначены как Нс₁, после — Нс₂.

Результаты. Уровень гомоцистеина крови участников до приема фортифицированных фруктово-ягодных батончиков варьировал от 6,5 до 24,2 мкмоль/л, составив, в среднем, 12,45±2,9 мкмоль/л. После 3-месячного приема, уровень гомоцистеина крови снизился до диапазона 7,1-18 мкмоль/л и, в среднем, составил 10,87±2,6 мкмоль/л (p=0,028). Гипергомоцистеинемия была выявлена у двух женщин (19,7 и 24,2 мкмоль/л) и одного мужчины (17,1 мкмоль/л). После потребления ими фруктово-ягодных батончиков наблюдалось значительное снижение уровня гомоцистеина крови — с 19,7 до 14,3 мкмоль/л, с 24,2 до 14,1 мкмоль/л и с 17,1 до 15,5 мкмоль/л, соответственно. Выявлена значимая средняя корреляция между значениями Нс₁ и Нс₂ (детектировано смещение значений), которая составила (r=0,579; p<1×10⁻⁵). Отмечены корреляции между уровнем гомоцистеина крови и индексом массы тела, а также ответами участников о наличии у них повышенного уровня

глюкозы крови и частотой ответов о желании снизить массу тела (p<6,74×10⁻⁵).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значимое снижение гомоцистеина крови у всех участников при приеме продуктов питания, фортифицированных метилдериватами витаминов группы В (p=0,028). У лиц, придерживающихся диетических ограничений, отмечено более выраженное снижение уровня гомоцистеина (p<6,74×10⁻⁵).

Ключевые слова: фолатный цикл, гипергомоцистеинемия, полиморфизм генов, метилфолат, метилкобаламин, пиридоксина гидрохлорид, персонализированное питание, искусственные нейронные сети.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-26-00242, <https://rscf.ru/project/22-26-00242/>.

Поступила 24/07-2023

Рецензия получена 31/07-2023

Принята к публикации 02/09-2023



Для цитирования: Балашова М.С., Муталлибзода Ш., Велина Д.А., Швабская О.Б., Горбачев В.В., Никитин И.А. Использование пищевых продуктов, фортифицированных метилированными формами витаминов группы В, для профилактики гипергомоцистеинемии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3680. doi:10.15829/1728-8800-2023-3680. EDN KZITPY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikito.igor@gmail.com

[Балашова М.С. — к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5117-3580, Муталлибзода Ш. — ассистент кафедры биотехнологий продуктов питания из растительного и животного сырья, м.н.с. НИЛ "Биотехнологии пищевых систем" кафедры пищевых технологий и биоинженерии, ORCID: 0000-0003-3855-9494, Велина Д.А. — м.н.с. НИЛ "Биотехнологии пищевых систем" кафедры пищевых технологий и биоинженерии, ORCID: 0000-0002-2398-3375, Швабская О.Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Горбачев В.В. — м.н.с. НИЛ "Биотехнологии пищевых систем" кафедры пищевых технологий и биоинженерии, ORCID: 0000-0003-2737-8604, Никитин И.А.* — д.т.н., зав. кафедрой биотехнологий продуктов питания из растительного и животного сырья, зав. кафедрой пищевых технологий и биоинженерии, ORCID: 0000-0002-8988-5911].

Fortified foods with methylated forms of B vitamin for the prevention of hyperhomocysteinemia

Balashova M.S.¹, Mutallibzoda Sh.^{2,3}, Velina D.A.³, Shvabskaya O.B.⁴, Gorbachev V.V.³, Nikitin I.A.^{2,3}¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²K. G. Razumovsky Moscow State University of Technologies and Management. Moscow; ³Plekhanov Russian University of Economics. Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between blood homocysteine levels and genetic and epigenetic factors and assess the possibility of correcting homocysteine levels using products enriched with methylated forms of B vitamin.

Material and methods. The study included 20 people (6 men and 14 women) aged 24-67 years (mean age — 41,5 years). Muscle-to-fat ratio was determined by bioelectrical impedance analysis. The plasma concentration of homocysteine was measured using an immunochemistry analyser. Polymorphism analysis of folate cycle genes was performed using polymerase chain reaction. Statistical processing of the material, training and data prediction was performed using artificial neural networks (ANNs). Homocysteine levels before a 3-month consumption of fortified products are presented as Hc₁, after — Hc₂.

Results. The blood level of homocysteine before taking fortified fruit-berry bars varied from 6,5 to 24,2 µmol/l, averaging 12,45±2,9 µmol/l. After 3 months of use, the blood homocysteine level decreased to the range of 7,1-18 µmol/l and, on average, amounted to 10,87±2,6 µmol/l (p=0,028). Hyperhomocysteinemia was detected in two women (19,7 and 24,2 µmol/l) and one man (17,1 µmol/l). After consuming fruit-berry bars, a significant decrease in blood homocysteine levels was observed from 19,7 to 14,3 µmol/l, from 24,2 to 14,1 µmol/l and from 17,1 to 15,5 µmol/l, respectively. A significant average correlation was revealed between Hc₁ and Hc₂ (r=0,579; p<1×10⁻⁵). Correlations were noted between blood homocysteine levels and body mass index, as well as responses about elevated blood glucose levels and the frequency of desire to reduce body weight (p<6,74×10⁻⁵).

Conclusion. The results demonstrate a significant decrease in blood homocysteine in all participants when taking food products fortified with

methylated forms of B vitamin (p=0,028). Individuals adhering to dietary restrictions showed a more pronounced decrease in homocysteine levels (p<6,74×10⁻⁵).

Keywords: folate cycle, hyperhomocysteinemia, gene polymorphism, methylfolate, methylcobalamin, pyridoxine hydrochloride, personalized nutrition, artificial neural networks.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-26-00242, <https://rscf.ru/project/22-26-00242/>.

Balashova M.S. ORCID: 0000-0002-5117-3580, Mutallibzoda Sh. ORCID: 0000-0003-3855-9494, Velina D.A. ORCID: 0000-0002-2398-3375, Shvabskaya O.B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Gorbachev V.V. ORCID: 0000-0003-2737-8604, Nikitin I.A.* ORCID: 0000-0002-8988-5911.

*Corresponding author:
nikito.igor@gmail.com

Received: 24/07-2023

Revision Received: 31/07-2023

Accepted: 02/09-2023

For citation: Balashova M.S., Mutallibzoda Sh., Velina D.A., Shvabskaya O.B., Gorbachev V.V., Nikitin I.A. Fortified foods with methylated forms of B vitamin for the prevention of hyperhomocysteinemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3680. doi:10.15829/1728-8800-2023-3680. EDN KZITPY

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, ИНС — искусственная нейронная сеть, МТ — масса тела, FFQ — частотный опросник полуклической оценки характера питания (Food Frequency Questionnaire), MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза, МТР — метионин-синтаза, МТРР — метионин-синтаза-редуктаза, Hc₁ — уровень гомоцистеина до 3-месячного курса потребления фортифицированных продуктов и Hc₂ — уровень гомоцистеина после 3-месячного курса потребления фортифицированных продуктов.

Введение

Гомоцистеин является непротеиногенной аминокислотой, которая образуется в организме в процессе метаболизма метионина. Высокие уровни гомоцистеина в плазме крови могут наблюдаться при нарушениях метаболизма фолатного и метионинового циклов и быть ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. мозгового инсульта, стеноза периферических артерий и венозным тромбозом [1]. Показано также, что высокий уровень этого метаболита коррелирует с недоразвитием нервной трубки в пренатальный и эмбриональный периоды [2].

Фолаты (витамин B₉), а также их производные ди-, три-, полиглутаматы, которые обладают тем же биологическим эффектом, выступают кофактором для ферментов фолатного цикла, функционирование которого критически важно для многих биохимических процессов, таких как обмен аминокислот, метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)

и др. [1, 3, 4]. Фолаты, поступающие с пищей, в нативной форме проникнуть сквозь гематоэнцефалический барьер не способны. Лишь после целого ряда преобразований под воздействием ферментов эти витамины трансформируются в биодоступную форму — метилфолаты. Скорость метилирования фолатов зависит от активности ферментов, участвующих в реакциях реметилирования и трансульфации, в которых фолаты, витамины B₁₂ и B₆ необходимы в качестве кофакторов [5-8].

Недостаточное потребление фолатов с пищей является причиной дефицита данного нутриента в организме. Недостаток характеризуется низкой концентрацией фолатов в крови с сопутствующим повышением концентрации общего гомоцистеина, что является фактором риска врожденных нарушений плода, а также развития хронических инфекционных заболеваний [1, 5-7].

Проведенные исследования выявили ассоциации между полиморфизмами генов фолатного

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Уровень гомоцистеина крови зависит от ряда генетических и эпигенетических факторов.
- У лиц с полиморфизмами генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTR* и *MTRR*) имеются нарушения метаболизма гомоцистеина.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлены корреляции между уровнем гомоцистеина и ИМТ, а также наличием в анамнезе повышенного уровня глюкозы крови. Отмечено, что участники исследования, соблюдавшие диетические ограничения, на момент окончания исследования имели более низкие уровни гомоцистеина крови, чем лица, находящиеся на обычном рационе питания ($p < 6,74 \times 10^{-5}$).
- Коррекция уровня гомоцистеина крови возможна с помощью применения пищевых продуктов, обогащенных метилфолатом, метилпроизводными кобаламина и пиридоксина гидрохлоридом.

Key messages

What is already known about the subject?

- Blood homocysteine levels depend on a number of genetic and epigenetic factors.
- Individuals with folate cycle gene polymorphisms (*MTHFR*, *MTR* and *MTRR*) have abnormal homocysteine metabolism.

What might this study add?

- Correlations have been identified between homocysteine levels and BMI, as well as a history of elevated blood glucose levels. It was noted that study participants who followed dietary restrictions had lower blood homocysteine levels at the end of the study than those having a normal diet ($p < 6,74 \times 10^{-5}$).
- Correction of blood homocysteine levels is possible through the use of food products enriched with methyl folate, methyl derivatives of cobalamin and pyridoxine hydrochloride.

цикла и метаболизмом гомоцистеина [8]. Распространенный вариант полиморфизма C677T в гене, кодирующем фермент *MTHFR*, является наиболее известным генетическим фактором, влияющим на уровень метаболитов фолиевой кислоты. Фермент *MTHFR* катализирует трансформацию 5,10-метилентетрагидрофолата в биологически активную форму — 5-метилфолат. Вследствие снижения активности этого фермента носитель полиморфизма C677T имеет повышенный риск развития гипергомоцистеинемии. Частый однонуклеотидный полиморфизм C677T в гене *MTHFR* представляет собой замену цитозина на тимин в положении 677, которая приводит к замещению аланина валином в белке. Эта замена приводит к снижению активности фермента на 30% у гетерозигот и на 60% у гомозигот [9]. Активность фермента *MTHFR* имеет решающее значение для поддержания количества доступного фолата при реметилировании гомоцистеина. Носители аллеля T имеют более низкую активность фермента [10], сопряженную с повышенной концентрацией гомоцистеина [11]. Частота этого полиморфизма варьирует между различными этническими группами и географическими регионами (таблица 1) [12].

Еще одним белком фолатного цикла является метионин синтаза (*MTR*), которая ответственна за реметилирование гомоцистеина. *MTR* обеспечивает перенос метильной группы из 5-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин, что приводит к образованию метионина. Ферменту *MTR* необходим витамин B₁₂ (кобаламин) в качестве кофермента

для образования комплекса кобаламин(I)*MTR*, который участвует в переносе метильной группы. Таким образом, метионин-синтаза-редуктаза (*MTRR*) необходима для реверсии окисленного кобаламина (II) в CH₃-кобаламин (III) для поддержания активности *MTR* [13]. Полиморфизм гена *MTR* по нуклеотиду A2756G связан с заменой аденина на гуанин в положении 2756 и ассоциируется со снижением уровня гомоцистеина в плазме крови [14].

Фермент *MTRR* участвует в восстановлении активности *MTR* [15]. Полиморфизм A66G в 4 раза снижает активность фермента *MTRR* и способствует умеренному повышению уровня гомоцистеина в плазме крови. Данный полиморфизм высоко распространен в популяции, частота гетерозиготных носителей аллеля A66G составляет ~45,0-50,0%, а гомозиготных ~25,0% [14].

Таблица 1

Распространенность варианта *MTHFR* C677T в различных популяциях [12]

Регион	Распространенность
Азия	От 30% у китайцев до 38% у индонезийцев
Северная и Южная Америка	От 11% у афроамериканцев Южной Каролины до 45% у индейцев Бразилии
Африка	От отсутствия у представителей племени денди до 0,09% у берберов
Европа	От 19% у жителей Великобритании до 55% у испанцев
Россия	От 29% у жителей Московского региона до 32% у жителей Сибири

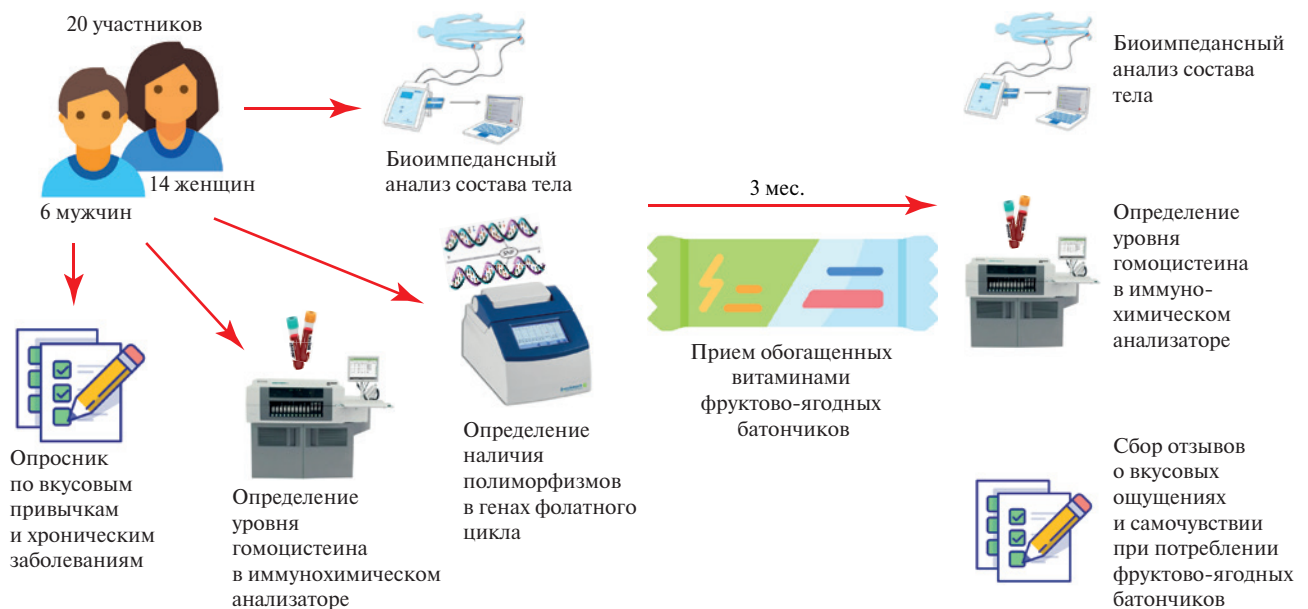


Рис. 1 Схема исследования влияния фортифицированных продуктов питания на уровень гомоцистеина крови.

Соблюдение рациона питания с высоким содержанием витаминов группы В может помочь преодолеть негативные последствия для здоровья у людей-носителей полиморфизма генов фолатного цикла. Для того чтобы обойти метаболические ограничения преобразования фолатов, возможно потребление их активной формы 5-метилфолата. Ранее было упомянуто, что ферменту MTR необходим витамин B₁₂ (кобаламин) в качестве кофермента для образования комплекса кобаламин(I)MTR. Учитывая, что при полиморфизме гена фолатного цикла *MTRR* A66G снижается способность переноса метильной группы ферментом MTRR к MTR и, следовательно, возможность реактивации MTR, для носителей полиморфизма гена *MTRR* A66G важно потреблять CH₃-кобаламин для постоянного образования связи CH₃-кобаламин MTRR в процессе поддержания активности MTR. Витамин B₆ является кофактором ряда ферментов, в т.ч. цистатион-β-синтазы [14–17].

Проведенные исследования показывают, что снижение уровня гомоцистеина возможно путем потребления дополнительного количества витаминов группы В и метилированных форм витаминов группы В для носителей полиморфизмов генов фолатного цикла [13].

Ранее нами было проведено исследование по оценке распространенности дефицита фолатов с применением частотного опросника полуколичественной оценки характера питания (FFQ) Кембриджского университета (V2.53, University of Cambridge, Cambridge, UK), в котором участвовало 106 человек [18]. Всем респондентам было предложено выбрать частоту потребления различных продуктов за последние 12 мес. Опрошенная группа

включала 61 (57,7%) женщину и 45 (42,5%) мужчин, средний возраст — 23 года. Отмечено, что у 56,6% респондентов наблюдался относительный недостаток потребления фолатов (<200 мкг/сут.). Эти результаты демонстрируют актуальность разработки обогащенных фолатами продуктов питания.

Настоящее пилотное исследование было направлено на изучение возможности снижения уровня гомоцистеина в крови 3-месячным приемом метилфолата, метилкобаламина и пиридоксина гидрохлорида в составе разработанных пищевых продуктов для персонализированного питания (фруктово-ягодные батончики).

При этом не исключалась возможность нахождения корреляции между уровнем гомоцистеина в крови участников и иными негенетическими параметрами. Выявление таких корреляций было поставлено в качестве дополнительной задачи в настоящем исследовании. Известно, что при проверке статистических гипотез на малых выборках, когда некоторые статистические методы обладают недостаточной мощностью, одним из эффективных выходов из сложившейся ситуации является применение методов непараметрической статистики [19], а именно ресемплинга с генерацией данных группы участников, совмещенных с последующими алгоритмами машинного обучения, базирующихся на применении искусственной нейронной сети (ИНС).

По своей сути ИНС представляет собой матрицу с нелинейной регрессией, ячейки которой связаны между собой и структура которой частичным образом имитирует взаимодействие биологических нейронов, что и дало название этому подходу [20, 21]. В настоящее время ИНС показала возможность ее применения для решения сложных математиче-

ских задач [22, 23], а также для моделирования ситуации с использованием полученных результатов [24].

Таким образом, цель данного исследования — изучить связь уровня гомоцистеина крови человека с генетическими и эпигенетическими факторами, а также оценить возможность коррекции уровня гомоцистеина с применением продуктов, обогащенных метилфолатом и метилпроизводными кобаламина и пиридоксина гидрохлорида.

Материал и методы

Основные этапы исследования представлены на рисунке 1.

В исследовании приняли участие 20 человек. Половозрастные характеристики группы: 6 мужчин и 14 женщин в возрасте 24–67 лет (средний возраст — 41,5 год).

Критериями включения являлись отсутствие приема витаминных комплексов, содержащих фолаты, витамины В₆ и В₁₂ за 6 мес. до проведения исследования, а также добровольное информированное согласие на участие. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО "Московский государственный университет технологий и управления им. К. Г. Разумовского" (Протокол № 2 от 06.07.2023г).

Определение соотношения жировой и мышечной МТ проводили методом биоимпедансометрии с использованием прибора АИСТ. Обработку результатов проводили в программе ООО "Диамант", Санкт-Петербург, v.12.03.2021г. Биоимпедансометрия проводилась дважды, до и после 3-месячного периода приема разработанных продуктов.

Определение концентрации гомоцистеина в плазме крови проводилось с помощью иммунохимического анализатора Architect i2000sr, (Abbott Laboratories, США), в качестве референса принимались значения 5,0–15,0 мкмоль/л. Определение уровня гомоцистеина проводилось дважды для каждого участника, до и после 3-месячного потребления разработанных продуктов.

Анализ полиморфизма генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, проводился с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием набора реагентов для определения единичных замен в ДНК последовательностях генов ферментов фолатного цикла производства СИНТОЛ (Россия). В набор входят реагенты для выявления вариантов генов *MTHFR* 677 C>T (rs1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs1801131), *MTR* 2756 A>G (rs1805087), *MTRR* 66 A>G (rs1801394). Определение полиморфизмов в генах фолатного цикла проводилось один раз для каждого участника — перед началом эксперимента.

Для анализа пищевых привычек и семейной предрасположенности к алиментарно-обусловленным заболеваниям была сформирована анкета из 20 вопросов.

Статистическая обработка материала и обучение ИНС. Материалом для анализа послужили данные лабораторных исследований по определению полиморфизма единичных мутаций 4 локусов, расположенных в 3 генах (*MTHFR* 677 C>T (A222V) rs1801134; *MTHFR* 1298 A>C (E429A) rs1801132; *MTR* 2756 A>G (D919G) rs1805088; *MTRR* 66 A>G (I22M) rs1801395). Все значения для анализа в ИНС получили свои кодоировки. Уровни гомоцистеина до 3-месячного курса потребления фортифицированных продуктов обозначены как

Таблица 2

Результаты опроса о состоянии здоровья и наличии заболеваний

№	Вопросы	Ответы участников
1	Имеется ли у Вас (или выявлялось ранее) повышение уровня холестерина крови?	Да — 40%
2	Имеется ли у Вас (или выявлялось ранее) повышение уровня глюкозы крови?	Да — 15%
3	Имеются ли у Вас какие-либо хронические заболевания?	Хронический гастрит — 30% Боли в суставах — 20% Гипотиреоз — 10% Сахарный диабет 2 типа, панкреатит, остеопороз — по 5%

Таблица 3

Оценка семейного анамнеза

Заболевание	Наличие близкого родственника с данным заболеванием
Ишемическая болезнь сердца	15%
Артериальная гипертензия	40%
Боли в суставах	40%
Хронический гастрит	10%
Бронхиальная астма	20%
Сахарный диабет	35%
Онкологическое заболевание	25%
Нет хронических заболеваний	20%

Нс₁, после — Нс₂. Сводная таблица значений создавалась в приложении Microsoft Excel 2010 и включала ряд индивидуальных параметров для каждого участника: пол, возраст, рост, вес, пищевые привычки, значения гомоцистеина и глюкозы крови, процент жировой МТ и т.д.).

Для прогнозирования данных с помощью ИНС применялся алгоритм, описанный ранее [21]. Уровень отклонений (дельта) выходных данных от приходящихся на входной слой ИНС составил не >0,0003 (или 0,03%).

Для нивелирования статистического влияния малой выборки (20 человек) проводился ресемплинг методом бутстреппирования при допущении, что все параметры, полученные от участников, распределяются независимо друг от друга. Полученные при ресемплинге данные (1001 человек) загружались в "обученную ИНС", которая на основании этих данных прогнозировала значения гомоцистеина для каждого индивидуума из вновь генерированной выборки (как если бы респондент участвовал в исследовании, и на начало, и конец исследования обладал бы случайным набором характеристик). Подобный подход с применением ИНС позволил выявить корреляции между изучаемыми показателями. Полученные величины анализировались с применением классических методов статистики (корреляция по Пирсону) на предмет их отклонения от Н₀. По отношению к итоговым значениям применялась поправка Бонферрони. Значения более $p < 6,74 \times 10^{-5}$ ($p = 0,05 / \text{количество парных сравнений} = 741 \text{ случаев}$) признавались статистически незначимыми.

Таблица 4

Анализ наличия SNP в генах фолатного цикла

Полиморфизм	Форма	Количество участников
<i>MTHFR</i> 677 C> T (A222V) rs1801134	Гомозиготная	3
	Гетерозиготная	9
<i>MTHFR</i> 1298 A> C (E429A) rs1801132	Гомозиготная	2
	Гетерозиготная	9
<i>MTHFR</i> 677 C> T (A222V) rs1801134 <i>MTHFR</i> 1298 A> C (E429A) rs1801132	Компаунд-гетерозиготная	3
<i>MTR</i> 2756 A> G (D919G) rs1805088	Гомозиготная	1
	Гетерозиготная	6
<i>MTRR</i> 66 A> G (I22M) rs1801395	Гомозиготная	6
	Гетерозиготная	13

Примечание: SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

Результаты и обсуждение

Участникам эксперимента было предложено ответить на ряд вопросов о пищевых привычках и состоянии здоровья. Итоговые значения опроса представлены в таблице 2.

Для оценки семейной предрасположенности участникам было предложено отметить наличие или отсутствие хронических заболеваний у родственников 1 ст. родства (родители, дети, родные братья и сестры). Результаты сбора семейного анамнеза представлены в таблице 3. От 15 до 40% участников имели семейную предрасположенность к сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, как и повышение уровней холестерина и глюкозы крови.

Результаты поиска однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) представлены в таблице 4.

Исследование уровня гомоцистеина крови до и после приема разработанных пищевых продуктов

Определение уровня гомоцистеина крови до и после потребления фруктово-ягодных батончиков проводилось с соблюдением норм этики клинических исследований ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" и с письменного согласия участников исследований.

Количество метилфолата, метилкобаламина и пиридоксина гидрохлорида во фруктово-ягодных батончиках составляло 400 мкг, 3 мкг и 2 мг, соответственно. Такие дозировки были рассчитаны с учетом анализа литературы и оценки потребления витаминов группы В с использованием метода FFQ [2, 11].

Без различий между группами мужчин и женщин, уровень гомоцистеина крови участников исследования до приема фортифицированных фруктово-ягодных батончиков находился в диапазоне от 6,5 до 24,2 мкмоль/л, среднее значение $12,45 \pm 2,9$ мкмоль/л ($12,5 \pm 2,13$ мкмоль/л в группе мужчин и $12,42 \pm 3,28$ мкмоль/л в группе женщин). После 3-месячного приема уровень гомоцистеина

крови снизился и варьировал от 7,1 до 18 мкмоль/л, составив, в среднем, $10,87 \pm 2,6$ мкмоль/л ($11,35 \pm 2,53$ мкмоль/л у мужчин и $10,7 \pm 2,64$ мкмоль/л у женщин), также без значимых различий между группами мужчин и женщин. При сравнении концентрации искомого метаболита в группах до и после приема фортифицированных продуктов было найдено статистически значимое различие ($p=0,028$), как среди мужчин, так и среди женщин.

Потребление обогащенной пищевой продукции сопровождалось снижением уровня гомоцистеина крови до референсных значений у лиц с исходной гипергомоцистеинемией. Так, гипергомоцистеинемия (уровень гомоцистеина >15 мкмоль/л) была выявлена у двух женщин (19,7 и 24,2 мкмоль/л). Обе женщины были носителями генотипа *MTHFR* 677 T/T, ассоциированного с наибольшей выраженностью предрасположенности к гипергомоцистеинемии. После потребления ими фруктово-ягодных батончиков наблюдалось значительное снижение уровня гомоцистеина крови у обеих участниц до референсных значений (на 5,4 мкмоль/л — с 19,7 до 14,3 мкмоль/л и на 10,1 мкмоль/л с 24,2 до 14,1 мкмоль/л). У данных участниц отмечено наиболее выраженное снижение гомоцистеина из всей группы испытуемых. Также гипергомоцистеинемия (17,1 мкмоль/л) выявлена у одного мужчины без полиморфизма *MTHFR* 677 T/T, но с наличием полиморфизма (*MTHFR* 1298 A>C, *MTR* 2756 A>G, *MTRR* 66 A>G) в гетерозиготной форме. После приема батончиков у данного участника также отмечено снижение значения гомоцистеина крови до 15,5 мкмоль/л.

В целом, после приема батончиков только у 4-х испытуемых уровень гомоцистеина крови (14,1-14,8 мкмоль/л) находился в пределах нормальных значений. У остальных же участников исследования после вмешательства наблюдалось как незначительное повышение, так и понижение уровня гомоцистеина крови.

Полученные данные указывают, что 3-месячный прием пищевых продуктов, содержащих метилфолат, метилкобаламин и пиридоксина гидрохлорид, может оказывать влияние на снижение уровня гомоцистеина крови лиц с полиморфизмов генов фолатного цикла. Однако, следует акцентировать, что в рамках настоящей работы — это единичные наблюдения, которые, безусловно, должны быть продолжены, согласно критериям доказательной медицины, в рандомизированных контролируемых исследованиях в группах участников, имеющих схожие клинические характеристики.

Анализ состава тела методом биоимпедансометрии до и после приема разработанных пищевых продуктов

Показатели ИМТ перед проведением эксперимента варьировали в диапазоне от 17,53 до 42,97 кг/м², в среднем, ИМТ составил $25,46$ кг/м². Средний ИМТ среди женщин составил $25,25 \pm 4,77$ кг/м²

и $25,97 \pm 3,66$ кг/м² среди мужчин. Значения ИМТ после проведения эксперимента были близки к исходному диапазону и варьировали от 18,4 до 43 кг/м², составив, в среднем, $25,34$ кг/м². Средний ИМТ среди женщин составил $25,3 \pm 4,8$ кг/м², среди мужчин — $25,6 \pm 3,46$ кг/м².

Процент жировой ткани в теле участников перед проведением эксперимента находился в диапазоне значений от 13,8 до 44,7%. Среднее значение в группе было 25,05%, более высокий показатель выявлен среди женщин — $26,7 \pm 5,8\%$ и меньший среди мужчин — $21,2 \pm 3,9\%$.

Процент жировой ткани участников после проведения эксперимента находился в пределах от 16,7 до 44,2%, в среднем, он составил 24,97%. Процент жировой ткани среди женщин составил, в среднем, $26,9 \pm 5,4\%$, среди мужчин — $20,8 \pm 2,68\%$.

Прием фруктово-ягодных батончиков не оказывал существенного влияния на средние показатели ИМТ и процент жировой ткани ни среди женщин, ни среди мужчин. За время эксперимента у 13 участников МТ существенно не изменилась (± 2 кг), у 1 участника МТ снизилась на 7 кг. Следует отметить, что данный участник соблюдал собственную программу питания для снижения МТ. У 3 участников отмечена прибавка МТ на 2,5–4 кг и у 1 участницы — на 15 кг. Участница с самым большим приростом МТ была носителем полиморфизмов генов фолатного цикла и имела самый высокий показатель ИМТ среди испытуемых. Уровень гомоцистеина крови у данной участницы до потребления фруктово-ягодных батончиков составлял 19,7 мкмоль/л, однако, как уже отмечалось ранее, на фоне приема обогащенной продукции он снизился. Эти результаты согласуются с результатами исследований о связи избыточного веса и ожирения у носителей *T*-аллеля полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с низким потреблением фолатов и повышением уровня гомоцистеина крови [12, 17]. Несмотря на значительный прирост МТ у данной участницы, прием обогащенного пищевого продукта, сопровождался снижением уровня гомоцистеина крови до референсных значений (14,3 мкмоль/л). Однако такая выраженная прибавка МТ требует более детального изучения и результаты обследования этой участницы за рамками представленной работы.

Итоги прогнозирования с помощью ИНС

Попарные сравнения изучаемых показателей с H_{c1} выявили значимые корреляции только с частью оцениваемых параметров, которые представлены в таблице 5. Обращает на себя внимание умеренная отрицательная корреляция с частотой потребления красного мяса; возможным объяснением может быть то, что лица, реже включающие в рацион красное мясо, потребляют больше растительных продуктов, в т.ч. и пищевые источники фолатов. Зависимость между величинами H_{c1} и полом участников, продолжитель-

Таблица 5

Корреляции между H_{c1} и H_{c2} и остальными группами данных

№	Попарное сравнение с H_{c1}	r	Попарное сравнение с H_{c2}	r
1	Частота потребления красного мяса	-0,31	Частота ответов участников о повышенном уровне глюкозы у них в крови	-0,24
2	Частота ответов участников о повышенном уровне глюкозы у них в крови	-0,24	Рост	-0,21
3	Генетический <i>MTHFR</i> 1298 A>C	-0,17	ИМТ ¹	0,12
4	Возраст	-0,16	Количество часов сна	0,12
5	Окружность талии	-0,15	Количество приемов пищи	0,14
6	Количество приемов пищи	-0,12	Биологический пол	0,15
7	Жировая МТ	0,12	Частота ответов о желании похудеть	0,73
8	Жировая МТ ¹	0,17		
9	Частота ответов участников о повышенном уровне холестерина у них в крови	0,24		
10	Частота мутаций <i>MTHFR</i> 677 C>T	0,35		
11	Частота ответов о желании похудеть	0,55		

Примечание: из таблицы были убраны значения корреляции при $r > 6,74 \times 10^{-5}$, r — величина корреляции по Пирсону; значения более $r = 0,3$ (умеренный уровень корреляции и выше) выделены чертой; ¹ — значения, полученные по биоимпендансному анализу состава тела после курса приема разработанных продуктов. H_{c1} — уровень гомоцистеина до 3-месячного курса потребления фортифицированных продуктов и H_{c2} — уровень гомоцистеина после 3-месячного курса потребления фортифицированных продуктов.

ностью ночного сна, ИМТ, МТ, частотой мутаций (*MTR* 2756 A>G и *MTRR* 66 A>G) не выявили статистически значимой или выраженной корреляции ($p > 0,05$ или $r < 0,25$). Также не было отмечено значимых корреляций между H_{c2} и возрастом участников, частотой потребления красного мяса, ИМТ, частотой мутаций *MTHFR* 1298 A>C, *MTR* 2756 A>G, *MTRR* 66 A>G. Результаты расчета остальных корреляций проведенного анализа представлены в таблице 5. Следует отметить, что только в 4 случаях корреляция носила умеренный или высокий уровень, все остальные результаты корреляций имели либо слабый уровень, либо были незначимыми.

Самая высокая корреляция выявлена между значениями H_{c1} и H_{c2} и желанием участников снизить МТ. Полученные результаты в определенной мере согласуются с научными данными о связи фолат-дефицитных состояний с повышенной МТ [12, 17]. Однако на показатель МТ обоснованно

влияет и ряд других факторов (сочетанный вклад), по этой причине для выявления и ранжирования содействия этих факторов необходимо продолжить исследования в этой области.

Не отрицая физиологического влияния метилированных производных витаминных препаратов, можно предположить, что уровень гомоцистеина до и после курса приема разработанных продуктов питания связан и с психологическими установками самих участников. А именно, часть участников данного эксперимента, согласно анкетированию, отнеслись к исследованию как к реальной возможности скорректировать МТ (высказанные желания, как минимум, половины участников похудеть, более того некоторые из этих участников действительно начали снижение МТ). Не исключено, что участники, высказавшие желание снизить МТ, корректировали свой рацион более выражено, чем остальные участники исследования, что позволило снизить калорийность пищевой нагрузки. Результаты научных исследований показывают, что потребление высококалорийной пищи приводит к повышению уровня гомоцистеина за счет истощения пула метионина как источника метильных групп [17].

Возможно, более сильная мотивация к снижению МТ могла косвенно отразиться на величине снижения уровня гомоцистеина в крови, по причине более внимательного отношения к своему рациону. У тех, кто высказал желание похудеть, снижение уровня гомоцистеина составило 1,67 мкмоль/л, а у тех, кто такого желания не высказывал при анкетировании, — 1,48 мкмоль/л, с тенденцией к статистической значимости ($p=0,059$).

Более важными, на наш взгляд, являются полученные результаты о корреляции мутаций в гене *MTHFR* с уровнем гомоцистеина крови. Ранее схожие зависимости были продемонстрированы при популяционных генетических исследованиях при выявлении единичных мутаций [9–12].

Литература/References

- Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J.* 2021;12;4:477–505. doi:10.1007/s13167-021-00263-0.
- Crider KS, Qi YP, Yeung LF, et al. Folic Acid and the Prevention of Birth Defects: 30 Years of Opportunity and Controversies. *Ann Rev Nutr.* 2022;42:423–52. doi:10.1146/annurev-nutr-043020-091647.
- Rui WY, Zheng L, Han LH, et al. Research Progress on the Correlation between Hyperhomocysteinemia and Arteriosclerosis Obliteran. *J Biomed Res Environ Sci.* 2022;3(10):1257–68. doi:10.37871/jbres1587.
- Venn BJ, Green TJ, Moser R, et al. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6 S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr.* 2002;132;11:3353–5. doi:10.1093/jn/132.11.3353.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New Engl J Med.* 2002;346;7:476–83. doi:10.1056/NEJMoa011613.
- Andari Sawaya R, Jaffe J, Friedenber L, et al. Vitamin, mineral, and drug absorption following bariatric surgery. *Curr Drug Metab.* 2012;13;9:1345–55. doi:10.2174/138920012803341339.
- Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:75–81. doi:10.1007/s10545-010-9177-4.
- Ménézo Y, Patrizio P, Alvarez S, et al. MTHFR (methylene-tetrahydrofolate reductase: EC 1.5. 1.20) SNPs (single-nucleotide polymorphisms) and homocysteine in patients referred for investigation of fertility. *J Assist Reprod. Genet.* 2021;38;9:2383–9. doi:10.1007/s10815-021-02200-6.
- Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:1286–94. doi:10.3945/ajcn.114.099994.

В целом, настоящая работа — это пилотное исследование. Однако полученные результаты согласуются с данными, ранее опубликованными в научной литературе, хотя и ставят новые вопросы для исследовательских работ и поиска ответов на них. Выполненное на малой группе участников исследование обосновало необходимость в более глубоких исследованиях с выделением целевых контингентов и проведением клинических протоколов по методу случай-контроль. Несомненно, ввиду важности темы коррекции фолат-дефицитных состояний, поисковые работы в данном направлении целесообразно продолжать.

Заключение

В ходе эксперимента по приему разработанных фруктово-ягодных батончиков, обогащенных метилфолатом, метилкобаламином и пиридоксина гидрохлоридом, было обнаружено значимое снижение уровня гомоцистеина крови ($p=0,028$) в группе участников исследования.

Использование в анализе алгоритмов машинного обучения позволило выявить корреляции между уровнями гомоцистеина и ИМТ, наличием в анамнезе повышенного уровня глюкозы крови ($p<6,74\times 10^{-5}$) и желанием участников скорректировать МТ.

Полученные результаты также позволяют прогнозировать перспективность исследований в области анализа связи уровня гомоцистеина крови с такими показателями, как уровень глюкозы крови и склонность к ожирению, также, как и продолжения поиска новых форм и подходов фортификации пищевой продукции для более эффективной коррекции фолат-дефицитных состояний.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-26-00242, <https://rscf.ru/project/22-26-00242/>.

10. Li MN, Wang HJ, Zhang NR, et al. MTHFR C677T gene polymorphism and the severity of coronary lesions in acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9044. doi:10.1097/MD.00000000000009044.
11. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015;58;1:1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
12. Kalashnikova EA, Kokarovceva SN. Polymorphism of folate metabolism genes and human diseases. *Medical Genetics*. 2005;8:386-91. (In Russ.) Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Медицинская генетика*. 2005;8:386-91.
13. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):142-9. doi:10.1111/cga.12232.
14. Shrubsole MJ, Gao YT, Cai Q, et al. MTR and MTRR Polymorphisms, Dietary Intake, and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):586-8. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0576.
15. Xu A, Wang W, Jiang X. The roles of MTRR and MTHFR gene polymorphisms in congenital heart diseases: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018;38(6):BSR20181160. doi:10.1042/BSR20181160.
16. Guo QN, Wang HD, Tie LZ, et al. Parental genetic variants, MTHFR 677C>T and MTRR 66A>G, associated differently with fetal congenital heart defect. *Biomed Res Int*. 2017;3043476. doi: 10.1155/2017/3043476.
17. Pogozheva AV, Sorokina EYu, Aristarhova TV. To study the relationship of polymorphism rs1801133 of the *MTHFR* gene with folic acid deficiency in obese patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46;3:254-7. (In Russ.) Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Аристархова Т.В. Изучение связи полиморфизма rs 1801133 гена *MTHFR* с дефицитом фолиевой кислоты у больных ожирением. *Альманах клинической медицины*. 2018;46;3:254-7. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-3-254-257.
18. Balashova MS, Nikitin IA, Orlova OY, et al. Folate intake: literature review and results of an adapted Food Frequency Questionnaire. *Vopr dietol. (Nutrition)*. 2023;13(1):21-9. (In Russ.) Балашова М.С., Никитин И.А., Орлова О.Ю. и др. Потребление фолатов: обзор литературы и результаты анкетирования с помощью адаптированного опросника Food Frequency Questionnaire. *Вопросы диетологии*. 2023;13(1):21-9. doi:10.20953/2224-5448-2023-1-21-29.
19. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research*. 4th ed. W.H. Freeman: New York, 2012:937. ISBN: 978-0-7167-8604-7.
20. Nikolenko S, Kadurin A, Arhangel'skaya E. *Deep learning. Immersion in the world of neural networks*. SPb.: Piter, 2018. p. 480. (In Russ.) Николенко С., Кадуринов А., Архангельская Е. Глубокое обучение. Погружение в мир нейронных сетей. СПб.: Питер, 2018. p. 480. ISBN: 978-5-4461-1537-2.
21. Gorbachev V, Nikitina M, Velina D, et al. Artificial Neural Networks for Predicting Food Antiradical Potential. *Appl. Sci*. 2022;12:6290. doi:10.3390/app12126290.
22. Song Q, Zheng YJ, Yang J. Effects of Food Contamination on Gastrointestinal Morbidity: Comparison of Different Machine-Learning Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16;5:838. doi:10.3390/ijerph16050838.
23. Guiné RPF. The Use of Artificial Neural Networks (ANN) in Food Process Engineering. *IJFE*. 2019;15-21. doi:10.18178/ijfe.5.1.15-21.
24. Gorbachev V, Nikulchev E, Kosenkov AN, et al. Estimating the Mass of Food Components Necessary for the Utilization of Free Radical Particles in the Human Body. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:15574. doi:10.3390/ijerph192315574.

Спонтанные диссекции сонных и позвоночных артерий: особенности в инсультной субпопуляции

Орлова Е. В., Бердалин А. Б., Решетаров И. Д., Лелюк В. Г.

ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России. Москва, Россия

Цель. Выявление характерных особенностей пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), вероятно ассоциированный со спонтанными диссекциями экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА), и сравнение таких пациентов с лицами с ИИ другой этиологии.

Материал и методы. Группа сравнения без признаков диссекции включала 1326 пациентов, перенесших ИИ. Основная группа пациентов с наличием признаков диссекции БЦА включала 122 человека в возрасте $54,46 \pm 14,68$ (21-84) лет, 48 (39,3%) женщин и 74 (60,7%) мужчины, среди которых 106 человек перенесли ИИ. Наличие диссекции устанавливалось по данным компьютерной томографической ангиографии и/или магнитно-резонансной ангиографии и/или дуплексного сканирования БЦА.

Результаты. Пациенты с диссекциями оказались значительно моложе таковых без признаков диссекций ($p < 0,001$) и имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$). Зависимости локализации диссекций от пола и возраста выявлено не было ($p > 0,05$). В группе с совпадением локализации очага инфаркта и диссекции с поправкой на возраст поражение вертебрально-базиллярной системы встречалось чаще ($p = 0,033$), доля мужчин оказалась достоверно выше ($p = 0,021$), а пациенты оказались достоверно моложе ($p = 0,027$).

Заключение. Пациенты с признаками диссекций сонных и/или позвоночных артерий оказались достоверно моложе таковых без

диссекций. Установлено, что у пациентов с диссекциями ИМТ был достоверно ниже и зависел от возраста, а у лиц без диссекций ИМТ от возраста не зависел. Был выявлен ряд отличий группы пациентов с инсультами, вероятно ассоциированными с диссекциями, в сравнении с таковой с инсультами другой этиологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, спонтанная диссекция, брахиоцефальные артерии, возраст, индекс массы тела.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21 февраля 2022г.

Поступила 27/07-2023

Рецензия получена 16/08-2023

Принята к публикации 07/09-2023



Для цитирования: Орлова Е. В., Бердалин А. Б., Решетаров И. Д., Лелюк В. Г. Спонтанные диссекции сонных и позвоночных артерий: особенности в инсультной субпопуляции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3683. doi:10.15829/1728-8800-2023-3683. EDN FVZIBN

Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries: features in the stroke subpopulation

Orlova E. V., Berdalin A. B., Reshetarov I. D., Lelyuk V. G.

Federal Center for Brain and Neurotechnology. Moscow, Russia

Aim. To identify the characteristic features of patients after ischemic stroke (IS), probably associated with spontaneous dissection of the extracranial sections of carotid and vertebral arteries, and compare such patients with persons with IS of other genesis.

Material and methods. The comparison group without signs of dissection included 1326 patients who had IS. The main group of patients with signs of dissection included 122 people aged $54,46 \pm 14,68$ (21-84) years, 48 (39,3%) women and 74 (60,7%) men, among whom 106 people had IS. The dissection was determined by computed tomographic angiography and/or magnetic resonance angiography and/or duplex ultrasound.

Results. Patients with dissection were significantly younger than those without it ($p < 0,001$) and had a lower body mass index (BMI) ($p < 0,001$). There was no relationship between the dissection location

and sex and age ($p > 0,05$). In the group with the same location of the infarction and dissection, adjusted for age, vertebrobasilar system involvement were more common ($p = 0,033$), while the proportion of men was significantly higher ($p = 0,021$), and the patients were significantly younger ($p = 0,027$).

Conclusion. Patients with dissection of the carotid and/or vertebral arteries were significantly younger than those without it. We found that in patients with dissection, BMI was significantly lower and depended on age, while in patients without dissections, BMI did not depend on age. A number of differences were identified in the group of patients with stroke likely associated with dissection, in comparison with those with strokes of another genesis.

Keywords: ischemic stroke, spontaneous dissection, brachiocephalic arteries, age, body mass index.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ekaterina.shlyk@gmail.com

[Орлова Е. В. — к.м.н., с.н.с. отдела экспериментальной и клинической физиологии кровообращения, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4755-7565, Бердалин А. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела экспериментальной и клинической физиологии кровообращения, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5387-4367, Решетаров И. Д. — н.с., врач-рентгенолог Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии, ORCID: 0000-0001-9967-6534, Лелюк В. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела экспериментальной и клинической физиологии кровообращения, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9690-8325].

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment № 388-00083-22-00 dated December 30, 2021 (№ 122022100113-7 dated February 21, 2022).

Orlova E. V.* ORCID: 0000-0002-4755-7565, Berdalin A. B. ORCID: 0000-0001-5387-4367, Reshetarov I. D. ORCID: 0000-0001-9967-6534, Lelyuk V. G. ORCID: 0000-0002-9690-8325.

*Corresponding author: ekaterina.shlyk@gmail.com

Received: 27/07-2023

Revision Received: 16/08-2023

Accepted: 07/09-2023

For citation: Orlova E. V., Berdalin A. B., Reshetarov I. D., Lelyuk V. G. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries: features in the stroke subpopulation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3683. doi:10.15829/1728-8800-2023-3683. EDN FVZIBN

АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВБС — вертебрально-базиллярная система, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДС — дуплексное сканирование, ИИ — ишемический инсульт, ИМГ — интрамуральная гематома, ИМТ — индекс массы тела, КТ-АГ — компьютерно-томографическая ангиография, МРА — магнитно-резонансная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЭД — микроэмболическая дилатация, МЭС — микроэмболический сигнал, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПА — позвоночная артерия, СА — сонная(-ые) артерия(-и), СМА — средняя мозговая артерия, ТКДМ — транскраниальное доплеровское мониторирование, ТКДС — транскраниальное дуплексное сканирование.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Краниоцервикальные диссекции являются причиной инсульта в редких случаях, однако в случае ишемического инсульта в возрасте <45 лет их доля может быть значительной. Индекс массы тела у лиц с диссекциями ниже.

Что добавляют результаты исследования?

- Среди пациентов с инсультами, вероятно ассоциированными с диссекциями, доля мужчин достоверно выше, возраст их достоверно ниже, а ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе встречается достоверно чаще, чем при инсультах другой этиологии.
- Было показано, что локализация диссекций не связана с полом и возрастом, а также с предполагаемыми причинами их развития.

Key messages

What is already known about the subject?

- Craniocervical dissections are a rare cause of stroke, but may be significant in ischemic strokes <45 years of age. The body mass index is lower in those with dissections.

What might this study add?

- Among patients with stroke likely associated with dissection, the proportion of men is significantly higher, their age is significantly lower, and ischemic stroke in the vertebrobasilar system is significantly more common than with strokes of other genesis.
- The dissection location is not associated with sex and age, as well as with the presumed causes of their development.

Введение

Одной из причин развития ишемического инсульта (ИИ) у лиц молодого возраста являются спонтанные диссекции брахиоцефальных артерий (БЦА), при этом их верификация может быть затруднена в связи с кажущимися безобидными симптомами, такими как головная боль, боль в шее или головокружение, либо асимптомным течением [1].

Изменения, связанные с нарушением целостности различных слоев сосудистой стенки, реологическими и/или гемодинамическими нарушениями, а также риском эмболии приобретают все большее значение по мере накопления сведений, касающихся причин ИИ [2-5]. Подобные состояния зачастую не имеют специфических диагностических критериев при применении одного диагностического метода и требуют обоснованного использования комплекса модальностей, причем далеко не всегда и вовсе не обязательно более сложных.

Краниоцервикальные диссекции являются причиной инсульта лишь в 2,5% случаев, однако в случае ИИ в возрасте <45 лет их доля возрастает до 25% случаев [6, 7]. Данные обследований в условиях

стационара показали, что распространенность диссекций у госпитализированных по поводу инсульта лиц в возрасте 18-40 лет составляла ~7% [8]. Частота диссекций сонных артерий (СА) ~2,5-3,0 случаев на 100 тыс./год, диссекций позвоночных артерий (ПА) ~1,0-1,5 случаев на 100 тыс./год [9]. Фактическая распространенность может быть выше из-за многочисленных бессимптомных случаев [10].

Диссекции артерий могут возникать спонтанно, при этом провоцирующими факторами спонтанной диссекции могут быть травма, физическая нагрузка и другие, и являются второй по частоте патологией крупных артерий после атеросклероза [9]. Преобладающая гипотеза относительно патогенеза диссекций БЦА заключается в том, что при изменениях, лежащих в основе конституциональной слабости стенки сосуда, детерминированных генетически, факторы окружающей среды могут выступать в качестве триггеров [9-13].

Как правило, краниоцервикальные диссекции развиваются только единожды, лишь ~7% характеризуются рецидивирующим течением в последующие семь лет с момента первичной диагностики [14].

Хотя точный механизм инсульта у пациентов с краниоцервикальными диссекциями в ряде случаев установить не удастся, наиболее вероятными причинами являются тромбоэмболия из основного просвета артерии или эмболия фрагментом тромба в ложном просвете. При нейровизуализации у лиц с диссекциями и клинической картиной острого нарушения мозгового кровообращения паттерн пораженных участков в головном мозге также наиболее характерен для эмболии [15].

Другие возможные механизмы включают в себя гипоперфузию, которая обычно приводит к развитию инфарктов в зонах смежного кровоснабжения. Такие изменения можно наблюдать при выраженном сужении сосуда в результате образования интрамуральной гематомы (ИМГ), тромба или окклюзирующего лоскута интимы [15].

Таким образом, поиск подходов к наиболее точному установлению причины перенесенного ИИ, в т.ч. ассоциированного с диссекциями БЦА, представляет собой актуальную задачу, поскольку может позволить резко повысить эффективность мероприятий по вторичной профилактике инсульта в рамках персонализированного подхода.

Цель исследования — выявление характерных особенностей пациентов, перенесших ИИ, вероятно ассоциированный со спонтанными диссекциями экстракраниальных отделов БЦА, и сравнение таких пациентов с лицами с ИИ другой этиологии.

Материал и методы

Настоящая работа представляет собой ретроспективное когортное одномоментное обсервационное исследование.

Группа сравнения без признаков диссекции формировалась по архивным данным обследованных в ФГБУ ФЦМН ФМБА России в период 2019–2021 гг., выбранных на основании решения экспертной группы по результатам клинических разборов, и включала 1326 пациентов в возрасте 18–95 лет (средний возраст 61 ± 12 лет), среди которых 884 (66,7%) мужчины, 442 (33,3%) женщины, перенесших ИИ. Критериями включения были: наличие в анамнезе ИИ, верифицированного при помощи компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (по данным медицинской документации); степень выраженности текущего неврологического дефицита по модифицированной шкале Рэнкина ≤ 3 баллов; подписанное добровольное информированное согласие; возможность продуктивного контакта.

Основная группа пациентов с наличием признаков диссекции БЦА по данным нейровизуализирующих методов — компьютерно-томографической ангиографии (КТ-АГ) и/или магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и/или дуплексного сканирования (ДС) экстракраниальных отделов (БЦА), включала 122 человека в возрасте $54,46 \pm 14,68$ лет (диапазон 21–84 лет), 48 (39,3%) женщин и 74 (60,7%) мужчины, среди которых 106 человек перенесли ИИ давностью до года с выраженностью неврологического дефицита по модифицированной шкале Рэнкина ≤ 3 баллов.

Отбор пациентов в группу с наличием признаков диссекции по данным ДС БЦА (основная группа) осуществлялся с использованием следующих прямых ультразвуковых критериев [16]: наличия расширения диаметра сосуда, наличия "двойного" просвета, а также ИМГ, эксцентрично сужающей просвет сосуда и находящейся между гиперэхогенной адвентицией и повышенной эхогенности отслоенной интимой.

КТ-АГ и МРА-признаки наличия диссекции для отбора пациентов в основную группу включали симптом полулуния (соответствующий интрамуральной гематоме) [17], эксцентрический стеноз просвета с увеличением наружного диаметра артерии [18–20], наличие псевдоаневризмы и симптома "пламени свечи" [21].

Среди включенных в группу в 70 (57,4%) случаях заключение о наличии диссекции было сделано на основании только эхографических данных, в 9 (7,3%) случаях — на основании только данных КТ-АГ (в 6 из них ультразвуковое исследование проведено не было), в 40 (32,7%) случаях — на основании эхографических и МРТ данных, в 38 (31,1%) случаях — эхографических и компьютерно-томографических (у 38 пациентов имелись данные КТ-АГ и МРТ одновременно) и в 3 (2,5%) случаях на основании только данных МРТ.

Учитывали демографические, антропометрические и анамnestические данные: возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, употребление алкоголя, наличие артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета, признаки недостаточности соединительной ткани, данные о перенесенных острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и травмах, характеристиках перенесенного ИИ (количестве, бассейне, патогенетическом варианте, латерализации очага(-ов)).

108 (88,5%) пациентам из основной группы и всем (100%) пациентам из группы сравнения выполняли ДС БЦА и транскраниальное ДС (ТКДС) на сканере Philips Epiq 7G (Philips, США). Для оценки состояния экстракраниальных отделов БЦА использовали широкополосный мультисекционный линейный датчик с частотой 3–12 МГц, ТКДС — широкополосный матричный мультисекционный датчик с частотой 1–5 МГц. Исследование осуществляли по расширенному протоколу [22]. Оценивали наличие и выраженность образований, стенозирующих просветы, их локализацию, проводили оценку степени стеноза (для внутренней сонной артерии (ВСА) — по методике ECST), диаметра артерии, изучали акустическую композицию образования, его поверхность, наличие внутрисосудистых осложнений.

Для определения эмбологенности 50 пациентам из группы с наличием признаков диссекции по решению группы экспертов по результатам клинических разборов проводили транскраниальное доплеровское мониторирование кровотока (ТКДМ) в артериях основания головного мозга через транстемпоральный доступ в режиме микроэмболодетекции (МЭД) длительностью не < 60 мин на сканере Ангиодин Универсал (АО "НПФ БИОСС", Россия) и программного пакета Biointa Cabinet (Biosoft-M, Россия). При наличии признаков эмболии оценивали ее интенсивность (количество микроэмболических сигналов (МЭС) в час). Ограничением метода явилось отсутствие темпорального доступа.

МРТ головного мозга выполняли 1252 (94,4%) пациентам из группы сравнения и 113 (92,6%) пациентам из

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с признаками диссекции

Характеристика	Количество пациентов (n)	Доля (%)
Курение	31	25,4
Артериальная гипертензия	96	78,7
Инфаркт миокарда в анамнезе	5	4,1
Наличие мерцательной аритмии	7	5,7
Наличие сахарного диабета	15	12,3
Наличие признаков недостаточности соединительной ткани	3	2,5
Наличие пролапса митрального клапана по данным эхокардиографии	6	4,9
Наличие варикозной трансформации вен нижних конечностей по данным ДС	7	5,7
Наличие травм в анамнезе незадолго до диссекции	13	11
ОРВИ, перенесенное незадолго до диссекции (в т.ч. COVID-19)	12	9,8
Предполагаемый генез диссекции:		
– криптогенная	108	88,5
– травматическая	8	6,6
– ятрогенная (после каротидной эндартерэктомии)	6	4,9
Локализация диссекции:		
Правая ОСА	3	2,4
Левая ОСА	9	7,2
Правая ВСА	31	24,8
Левая ВСА	37	29,6
Правая НСА	1	0,8
Правая ПА	31	24,8
Левая ПА	25	20,0
Правая ВСА и правая ПА	1	0,8
Обе ВСА и правая ПА	2	1,6
Левые ОСА, ВСА и ПА	1	0,8
Стентирование артерии после диссекции	16	13,1
Всего	122	100

Примечание: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДС — дуплексное сканирование, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПА — позвоночная артерия, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019.

основной группы. Исследование осуществляли на томографе Discovery MR750w (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 3 Тл.

53 (43,4%) пациентам из группы с диссекциями и 453 (34,2%) пациентам из контрольной группы исследования с помощью мультиспиральной компьютерной томографии выполняли на 128-срезовом компьютерном томографе Optima (GE, США) с напряжением 120 кВ, силой тока 350 мАс. Зона сканирования включала дугу аорты, все отделы экстра- и интракраниальных артерий. Изображения анализировали с использованием программного обеспечения AW сервер (GE, США), он включал 3D реконструкции БЦА, количественную оценку стенозов артерий: для экстракраниальных отделов артерий на основе критериев NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), для интракраниальных артерий на основе критериев WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США) и R software версии 4.0.2. (R Core Team, Австрия). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и интерквартильный размах (в случае несоответствия распределения нормальному), для качественных — частоту и долю (в %). Соответствие

распределения количественных переменных нормальному проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частот качественных зависимых переменных между категориями независимых (группирующих) переменных применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Взаимосвязь между количественными и порядковыми переменными оценивали при помощи корреляционного анализа по Пирсону. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществляли при помощи критерия Манна-Уитни. Использовали поправку на множественность сравнений по Бонферрони. Поправку на возраст пациентов для качественных зависимых переменных проводили посредством критерия Мантеля-Хензеля для стратифицированных данных.

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21 февраля 2022г.

Результаты

Для определения частоты встречаемости диссекций экстракраниальных отделов БЦА проанализировано количество всех пациентов, которым было проведено ДС БЦА в ФГБУ ФЦМН ФМБА России в период с мая 2019 по март 2023гг (n=4750). Среди обследованных пациентов признаки диссекции по данным ДС БЦА были выявлены у 122 (2,57%) человек.

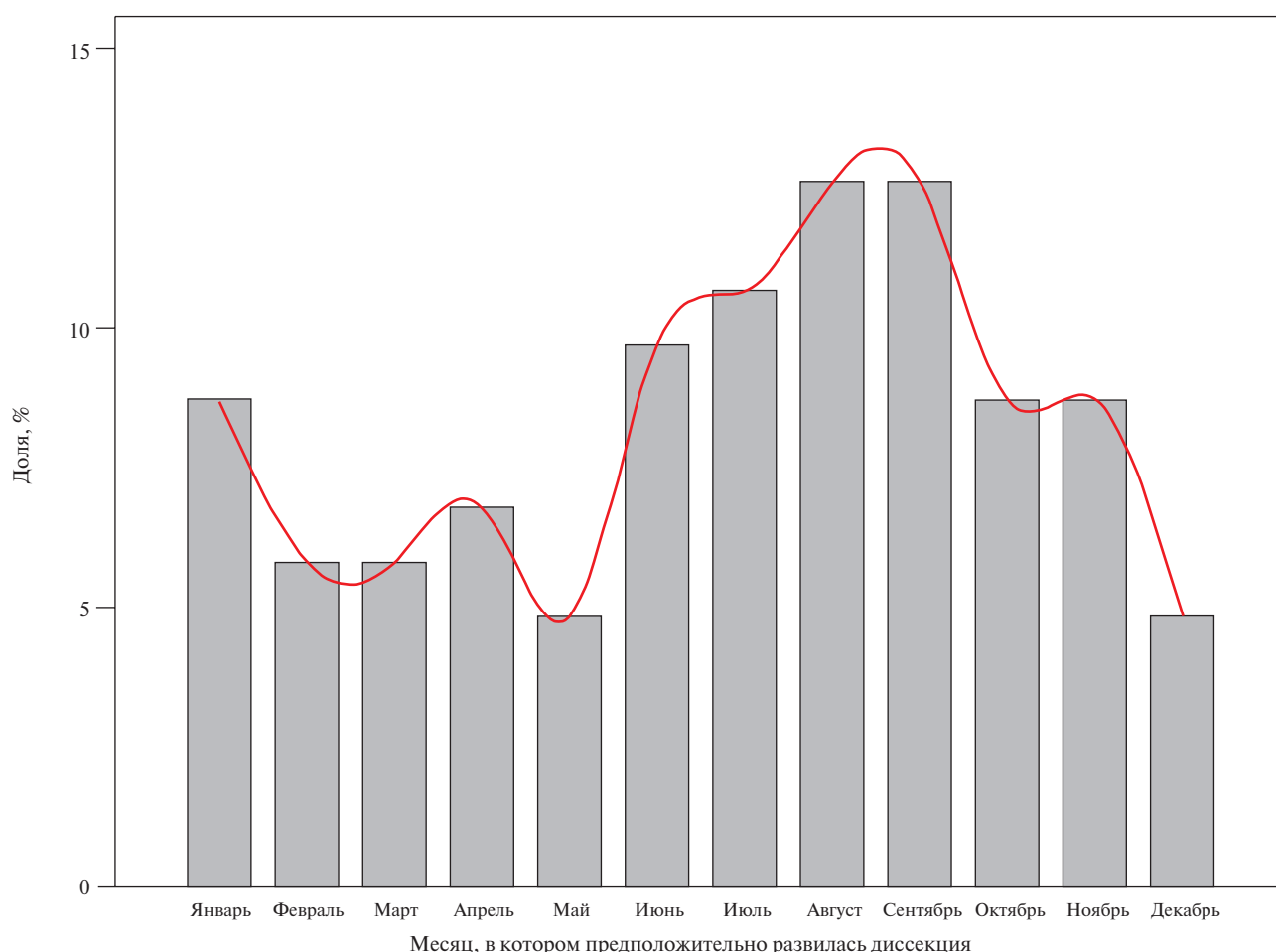


Рис. 1 Распределение частоты возникновения диссекции БЦА по месяцам.

Характеристика пациентов с признаками диссекций экстракраниальных отделов БЦА представлена в таблице 1.

16 (13,1%) пациентам из основной группы с наличием признаков диссекции были установлены стенты во ВСА. По данным повторного ДС визуализировались проходимые адекватно расправленные стенты у всех пациентов после эндоваскулярного лечения.

ИМТ пациентов с диссекциями составил $25,55 \pm 4,57$ кг/м².

Наиболее часто диссекции развивались в летние месяцы и сентябре (суммарно — 37,6% всех случаев) (рисунок 1).

В основной группе 106 (86,9%) пациентов перенесли ИИ давностью до года, у 16 (13,1%) пациентов ИИ не было.

Характеристика пациентов с признаками диссекций и наличием ИИ по данным МРТ представлена в таблице 2.

50 (41%) пациентам проводили МЭД, из них у 4 были зарегистрированы МЭС, причем у всех в одноименном с локализацией диссекции сосудистом бассейне: у 3 на ипсилатеральной диссекции

стороне, в одном случае при наличии диссекции в правой позвоночной артерии (ПА) МЭС были зарегистрированы в левой задней мозговой артерии.

При сравнении групп пациентов с инсультом и наличием признаков диссекции (106 случаев) и без таковых (1326 случая) методом χ^2 не было выявлено достоверных различий по полу — 60,7% мужчин ($n=74$) в группе диссекций и 66,7% мужчин ($n=884$) в группе без диссекций ($p=0,194$), и по частоте курения ($p=0,301$). У пациентов с диссекциями реже встречался кардиоэмболический вариант инсульта, но чаще другой уточненный ($p<0,001$); достоверных различий по латерализации очага (при возможности ее определения) между группами не отмечалось ($p=0,642$); чуть чаще было поражение вертебрально-базиллярной системы (ВБС) — 27,1 vs 19,7% ($p=0,078$); не было различий по частоте АГ ($p=0,124$); инфаркта миокарда ($p=0,263$); мерцательная аритмия регистрировалась реже — 5,7 vs 13,1% ($p=0,021$), как и сахарный диабет — 12,3 vs 21,7% ($p=0,014$).

При использовании Т-критерия Фишера было установлено, что пациенты с диссекциями были значимо моложе таковых без признаков диссекций — $54,46 \pm 14,68$ vs $60,73 \pm 11,95$ ($p<0,001$) и имели

Таблица 2

Основные характеристики пациентов с ИИ по данным МРТ и признаками диссекции БЦА по данным ДС

Характеристика	Количество пациентов (n)	Доля (%)
Патогенетический вариант ИИ по классификации TOAST:		
– атеротромботический	37	34,9
– кардиоэмболический	4	3,8
– криптогенный	56	52,8
– другой уточненный	9	8,5
Сторона ИИ:		
– справа	43	40,6
– слева	51	48,1
– с двух сторон	12	11,3
Бассейн ИИ:		
– каротидный	76	71,7
– вертебрально-базилярный	26	24,5
– каротидный и вертебрально-базилярный	4	3,8
Инсультсвязанная(-ые) артерия(-и):		
– СМА	66	62,3
– передняя мозговая артерия	3	2,8
– СМА и передняя мозговая артерия	3	2,8
– задняя мозговая артерия	8	7,5
– основная артерия	6	5,7
– СМА и задняя мозговая артерия	2	1,9
– задняя нижняя мозжечковая артерия в сочетании с другими артериями	7	6,6
Очередность возникновения инфаркта:		
– первичный	86	85,1
– повторный	15	14,9
Количество очагов по данным МРТ		
– единичный	53	50,0
– множественные	45	42,5
Всего	106	100

Примечание: БЦА — брахиоцефальные артерии, ДС — дуплексное сканирование, ИИ — ишемический инсульт, МТР — магнитно-резонансная томография, СМА — средняя мозговая артерия, TOAST — Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

более низкий ИМТ — $25,55 \pm 4,57$ vs $27,70 \pm 4,87$ кг/м² ($p < 0,001$).

При бинарном разделении пациентов на группы < 61 и > 61 года (по медиане возраста) было установлено, что у лиц < 61 года женщин оказалось почти вдвое больше при наличии признаков диссекций — 32 (41,6%) из 77 vs 161 (25,5%) из 631 без таковых ($p = 0,003$). При проведении расчетов в сформированных группах с поправкой на возраст достоверных различий выявлено не было ($p = 0,078$), иными словами, если бы возраст пациентов был одинаков, то по полу бы они не различались. Также с поправкой на возраст не было различий по частоте курения ($p = 0,709$) и по частоте инфарктов миокарда ($p = 0,375$), не фиксировалась разница частоты мерцательной аритмии ($p = 0,067$), сохранились различия по частоте сахарного диабета ($p = 0,042$), а также различия по частоте встречаемости различных патогенетических вариантов инсульта (у лиц с диссекциями чаще регистрировался другой уточненный патогенетический вариант инсульта, и реже — кардиоэмболический ($p < 0,001$). С учетом поправки на возраст различий по наличию АГ также выявлено не было ($p = 0,265$), однако в младшей возрастной группе у пациентов с наличием дис-

секций частота АГ была значимо ниже — 68 vs 81,6% ($p = 0,007$), а в старшей возрастной группе, наоборот, выше — 97,7 vs 86,1% ($p = 0,021$).

Аналогичные закономерности, но с меньшими уровнями значимости, регистрировались при разделении пациентов на группы моложе/старше 40 и 50 лет.

Не было выявлено зависимости локализаций диссекций от пола (на уровне тенденции — чаще у женщин были выявлены диссекции левой ПА — 29,2 vs 14,9% у мужчин ($p = 0,068$). Зависимости локализации диссекции от возраста не обнаружено ($p > 0,05$).

Из 106 пациентов основной группы с наличием признаков диссекции, перенесших ИИ, в 79 случаях локализация инфарктного очага и диссекции совпадали (74,5%). Гемодинамический перепад в проекции диссекции имелся у 37 (30,3%) пациентов, у 2 зарегистрирована окклюзия артерии.

При проведении сравнительного анализа пациентов с совпадением локализации инфарктного очага и диссекции с таковыми без совпадения не выявлено статистически значимых различий частоты инсульта в ВБС — 30,4 vs 21,7% ($p = 0,45$). Частота повторных

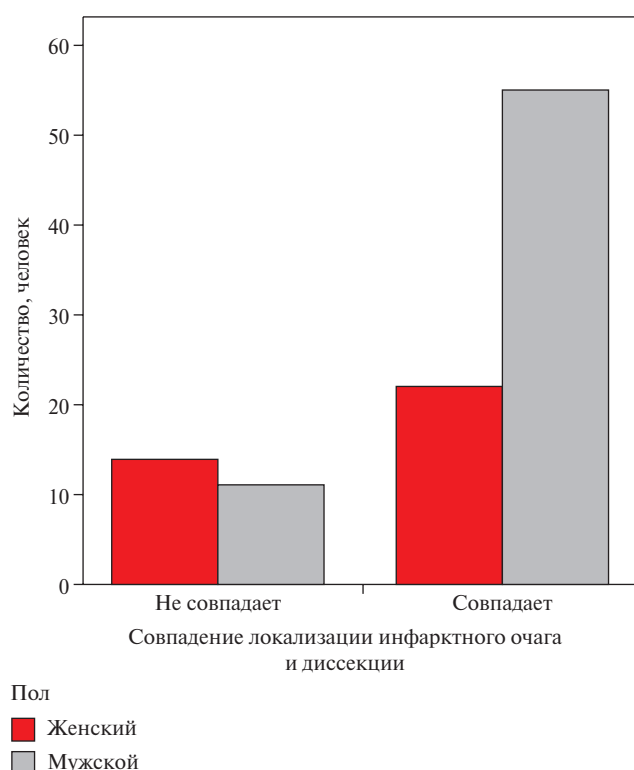


Рис. 2 Количество случаев с совпадением локализации инфарктного очага и диссекции у мужчин и женщин.

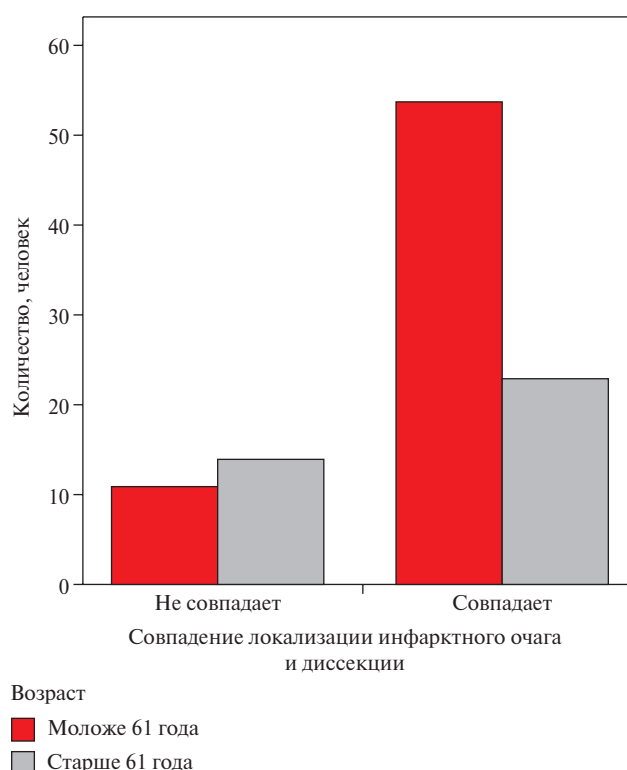


Рис. 3 Количество случаев с совпадением локализации инфарктного очага и диссекции у пациентов моложе и старше 61 года.

инсультов также не зависела от факта совпадения локализации очага инфаркта и диссекции — 13 и 21,7%, соответственно ($p=0,326$). По частоте множественных очагов, выявленных при МРТ, эти группы пациентов не различались ($p>0,05$), также не обнаружено взаимосвязи между наличием гемодинамического перепада в проекции диссекции по данным ДС и количеством очагов по данным МРТ. По частоте курения и другим факторам сосудистого риска разницы не фиксировалось, ИМТ достоверно не различался.

В группе с совпадением локализации очага инфаркта и диссекции доля мужчин оказалась достоверно выше — 71,4 vs 44% в группе без совпадения ($p=0,021$) (рисунок 2).

Пациенты из группы с совпадением локализации инфарктного очага и диссекции оказались несколько моложе тех пациентов, у которых локализация инфарктного очага и диссекции не совпадали — $52,83 \pm 14,60$ vs $60,32 \pm 14,20$ лет ($p=0,027$); достоверные различия также сохранялись при делении по медиане возраста (61 год) (рисунок 3).

В подгруппе лиц с диссекциями >61 года чаще встречались одновременное поражение сосудов с обеих сторон — 21,1 vs 9,2% ($p=0,035$), что, возможно, было связано с более частым поражением ВБС — 42,1 vs 21,5% ($p=0,005$). При этом, с поправкой на возраст в целом поражение ВБС у пациентов с совпадением локализации инфарктного очага и диссекции встречалось чаще ($p=0,033$) (рисунок 4).

Обсуждение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о наличии ряда характерных особенностей в случаях с диагностированными диссекциями СА и ПА, при этом часть закономерностей, отраженных в опубликованных данных, не нашла подтверждения. Действительно, имеются данные о том, что диссекции ВСА несколько чаще встречается у мужчин, а диссекции ПА у женщин [23]. Также было показано, что большинство травматических расслоений наблюдаются во ВСА, а спонтанные расслоения — в ПА [24]. По результатам настоящего исследования зависимости локализаций диссекций от пола, а также ее связи с предполагаемым генезом диссекции выявлено не было.

Согласно исследованию Metso TM, et al., диссекции ПА чаще развивались у пациентов относительно молодого возраста и женского пола, а диссекции ВСА — у пациентов мужского пола в пожилом возрасте [25]. В нашем исследовании различий возраста у лиц с диссекциями сонных и ПА обнаружено не было. Однако среди пациентов моложе 61 года женщин оказалось почти вдвое больше в группе с наличием признаков диссекции, в сравнении с таковой без диссекций.

В настоящем исследовании пациенты с диссекциями были значимо моложе таковых без признаков диссекций, что согласуется с ранее опубликованными данными [26].

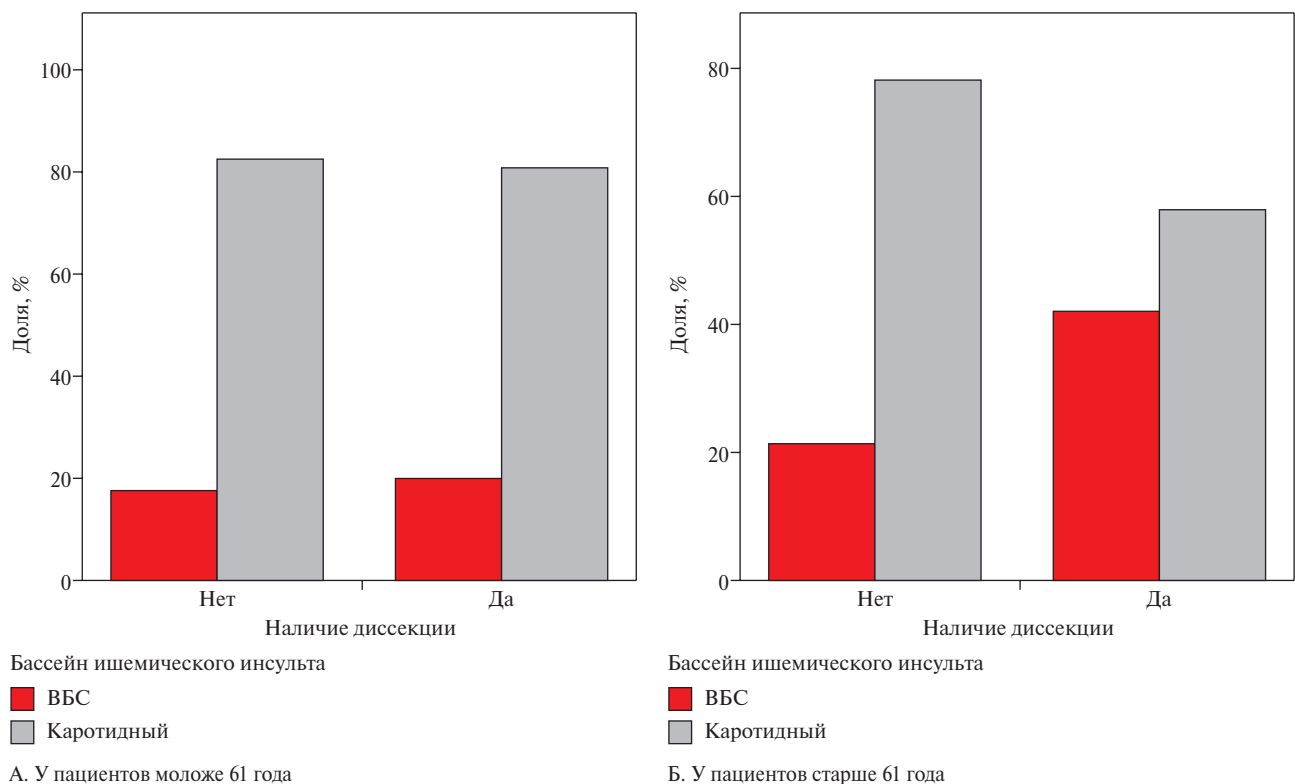


Рис. 4 Доля лиц с ИИ в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах моложе (А) и старше 61 года (Б) с диссекциями и без таковых.
Примечание: ВБС — вертебрально-базилярная система.

Недавно перенесенная инфекция может быть триггером для развития диссекций, что отражает сезонные колебания частоты краниоцервикальных диссекций с пиком осенью и зимой [27]. По результатам настоящей работы прослеживается пик частоты диссекций в летние месяцы и сентябре, что может свидетельствовать об отсутствии взаимосвязи между недавно перенесенными ОРВИ и развитием диссекции в данной выборке. В то же время, период сбора данных выпал в т.ч. на продолжительную пандемию COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019), в связи с чем сезонность расслоений могла претерпеть существенную трансформацию. В качестве одной из причин этого может рассматриваться часто встречающийся кашель во время заболевания.

На основании полученных фактов было установлено, что ИМТ у лиц с диссекциями был достоверно ниже, в т.ч. с поправкой на возраст. Кроме того, оказалась значимой взаимосвязь между наличием диссекции и возрастом; другими словами, у пациентов с диссекциями более старшего возраста ИМТ был выше, чем у лиц более молодого возраста, а у лиц без диссекций ИМТ от возраста не зависел.

Считают, что у большинства пациентов с диссекциями имеются либо малозаметные субклинические признаки основного заболевания соединительной ткани, либо диагностируются мультисистемные аномалии соединительной ткани, соответствующие клиническим, рентгенологи-

ческим и/или генетическим критериям [28]. Доля случаев с признаками недостаточности соединительной ткани в нашем исследовании была мала и взаимосвязь между ними и наличием диссекции не прослеживалась. Также не выявлено зависимости от предшествующих травм, не получено различий частоты АГ и инфаркта миокарда; в то же время, мерцательная аритмия, как и сахарный диабет встречались реже при наличии признаков диссекции, что, вероятнее всего, является прямым следствием более молодого возраста.

Morel A, et al., обследовавшие пациентов с диссекциями экстракраниальных отделов БЦА, перенесших ИИ, констатировали, что механизм инфаркта был тромбоэмболическим в 85% случаев, вторичные гемодинамические нарушения фиксировали в 12% случаев, в 3% случаев имел место смешанный механизм [15]. Другие исследователи не обнаружили связи между сужением просвета артерии и развитием инсульта, однако у лиц с окклюзирующими диссекциями инфаркты были более обширными по сравнению со случаями с неокклюзирующими диссекциями [29]. Среди пациентов с наличием признаков диссекции в нашем исследовании гемодинамический перепад в ее проекции был зарегистрирован у 37 (30,3%) пациентов и лишь в двух выявлена окклюзия артерии. Следовательно, среди потенциальных механизмов развития инсульта в нашей выборке гемодинамический фактор с большими допущения-

ми мог играть роль не более чем в трети случаев, что несколько выше приведенных данных.

На данный момент имеются ограниченные сведения, касающиеся обнаружения микроэмболических сигналов при диссекциях. Существует мнение, что образующиеся в месте разрыва интимы пристеночные тромбы являются источником артерио-артериальной эмболии с развитием инфарктов мозга [30]. В исследовании Koennecke HC, et al., с помощью ТКДМ с МЭД у 3 из 4 пациентов с признаками церебральной ишемии, ассоциированной с диссекциями СА, были зарегистрированы МЭС в средней мозговой артерии (СМА) на стороне диссекции, в 1 случае с диссекцией СА и признаками транзиторной ишемической атаки признаки МЭС зарегистрированы не были [31]. В работе Babikian VL, et al. при проведении ТКДМ с МЭД у пациента с диссекцией левой ВСА, сформировавшейся в результате травмы, и развившимся через 2 сут. ИИ в левой СМА, МЭС были зарегистрированы в 3 из 5 последовательных мониторингов в левой СМА [32]. Приведенные результаты свидетельствуют, что МЭС чаще регистрируются в случаях с острой церебральной ишемией, вторичной по отношению к диссекции и подтверждают предположение, что эмболия является одной из основных причин развития инсульта при диссекциях сонных артерий. В нашей работе МЭС были зарегистрированы только в 0,8% случаев. Относительно невысокая частота случаев с наличием признаков МЭС может быть объяснена преобладанием в нашей выборке диссекций в подострой стадии, при которых фрагментация тромбов в ложном просвете и (или) на поверхности интимы при ее дефекте могла быть реализована ранее. Известные сведения о дискретности эмболии [33] лишь подтверждают данное предположение.

Полученные результаты настоящей работы позволяют предположить наличие ряда отличий пациентов с ИИ, ассоциированным с диссекциями, от пациентов с другими вариантами инсульта, а именно: в случае совпадения локализации инфарктного очага и диссекции доля мужчин оказалась достоверно выше; лица с предположительно симптомными диссекциями были несколько моложе тех, у кого локализация очага ИИ и диссекции не совпадали; с поправкой на возраст поражение ВБС при инсультах, ассоциированных с диссекциями, встречалось чаще. Но в целом, патогенетический механизм инсульта, несмотря на различие первопричинных факторов, вероятнее всего, не различался [15].

Сведения, касающиеся естественного течения краниоцервикальных диссекций ограничены. Рентгенологически >75% случаев диссекции церебральных артерий носят окклюзирующий или стенозирующий характер. Во многих случаях наблюдается частичный и полный регресс диссекций, чаще в СА. Примерно в 1 из 5 случаев диссекций может наблю-

даться расслаивающая псевдоаневризма, представляющая доброкачественную клиническую форму с чрезвычайно низким риском разрыва и повторного инсульта. Во многих случаях диссекций церебральных артерий достигается полноценное восстановление структуры артерий, а уровень смертности является низким [28]. Пациенты с краниоцервикальными диссекциями, как правило, имеют хороший прогноз. Основным предиктором неблагоприятного исхода является инфаркт головного мозга, который развивается в ~70% случаев. Однако это заключение основано на результатах исследований, публикуемых группами ученых, работающих в инсультных центрах, поэтому они могут быть не вполне репрезентативными. Инсульты, ассоциированные с диссекциями, обычно развиваются в первые 2 нед. от момента их формирования [34]. В целом, у пациентов с краниоцервикальными диссекциями восстановление структуры сосудов отмечают при визуализации спустя 6 мес. после первичной диагностики [35], однако иногда отмечается сохранение стенозированных участков артерии [36]. Но даже в случаях отсутствия полной реканализации риск рецидива инсульта остается низким. Пациенты с инсультом в результате диссекции, как правило, имеют хороший уровень восстановления, 75% функционально независимы уже через 3 мес. [37]. Рецидивы диссекции возникают у ~10% больных, чаще всего в 1 мес. после дебюта [16].

В руководствах Американской ассоциации сердца (АНА — American Heart Association) приводятся сведения, что для лечения пациентов с краниоцервикальными диссекциями и инсультом или транзиторной ишемической атакой, использование антитромботической терапии является рациональным, по крайней мере, на протяжении от 3 до 6 мес. В этих руководствах также говорится, что относительная эффективность антикоагулянтной терапии по сравнению с антитромбоцитарной терапией неизвестна [38]. Несмотря на это, антикоагулянтная терапия, по-прежнему, часто используется на практике в качестве метода выбора профилактики инсульта у пациентов с диссекцией цервикальных артерий [39].

Антикоагулянтная терапия давно используется в профилактике инсульта без достоверных научных доказательств, что повлекло за собой проведение нескольких рандомизированных исследований, включая WASID и WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study). Несколько ретроспективных исследований и метаанализов не показали никакой разницы между рецидивом инсульта и развитием кровотечения в рамках осложнения между двумя типами лечения [34, 40].

Кроме того, в относительно недавно опубликованном исследовании CADISS (Cervical Artery Dissection in Stroke Study) [41] на 250 рандомизиро-

ванных пациентов, которые в течение 1 нед. после развития инсульта получали антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию, было показано, что риск развития инсульта при использовании антикоагулянтной терапии (1%) и антитромбоцитарной терапии (3%) практически не различается (отношение шансов 0,335, $p=0,63$).

Одним из основных ограничений исследования CADISS является недостаточная численность выборки в связи с крайне низкими показателями рецидива инсульта в двух группах для обнаружения статистически значимой разницы между этими двумя методами лечения, а также пропуски случаев ранних повторных инсультов в связи с окном регистрации в 7 сут. [41].

Следует учитывать, что ассоциированные с диссекциями инсульта чаще причисляют к "молодым", а их последствия могут сопровождать больного на протяжении всей последующей жизни.

Основной целью лечения краниоцервикальных диссекций является, таким образом, предотвращение инсульта. Стентирование пораженных СА или ПА показано при неэффективности консервативного лечения, т.е. при развитии инсультов (эмболического или гемодинамического), а также при формировании большой расслаивающей аневризмы — потенциального источника артерио-артериальной эмболии [42]. В нашей выборке пациентов с диссекциями стенты в пораженных артериях были установлены в 16 (13,1%) случаях, у них всех после эндоваскулярного лечения по данным ДС визуализировались проходимые адекватно расправленные

стенты с признаками успешности процедуры (степень стеноза не превышала 40% по диаметру).

Ограничения исследования. Влияние на полученные результаты могли оказывать особенности сформированной когорты. Несмотря на ее относительную однородность, необходимо отметить ограничения, сопряженные со сроками (речь в данном случае идет о восстановительном периоде), а также с выраженностью неврологического дефицита (ограниченного 3 баллами по шкале Рэнкина). Поэтому для инсультной субпопуляции в целом данная выборка оказывается ограниченно репрезентативной.

Заключение

ИИ, ассоциированные с диссекциями, развиваются в молодом, в сравнении с инсультами другой этиологии, возрасте. Понимание особенностей, позволяющих выделить таких пациентов до развития острой фокальной церебральной ишемии, как основа их профилактики имеет важное социально-экономическое значение.

Результаты проведенного исследования потенциально могут быть использованы для выделения групп пациентов с повышенным риском ИИ вследствие диссекций БЦА.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21 февраля 2022г.

Литература/References

- Clark M, Unnam S, Ghosh S. A review of carotid and vertebral artery dissection. *Br J Hosp Med*. 2022;83(4):1-11. doi:10.12968/hmed.2021.0421.
- Budinčević H, Milošević M, Pavlović T. Giant pseudoaneurysm of the external carotid artery causing stroke: A case report. *J Clin Ultrasound*. 2018;46(4):269-72. doi:10.1002/jcu.22524.
- Zhong YL, Feng JP, Luo H, et al. Spontaneous internal carotid artery pseudoaneurysm complicated with ischemic stroke in a young man: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2022;10(22):8025-33. doi:10.12998/wjcc.v10.i22.8025.
- Duan R, Xue W, Wang K, et al. Estimation of the LDL subclasses in ischemic stroke as a risk factor in a Chinese population. *BMC Neurol*. 2020;20(1):414. doi:10.1186/s12883-020-01989-6.
- Srinivas P, Nwosu J, Foy-Yamah A, et al. Carotid artery dissection: a case of recurrence. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e241718. doi:10.1136/bcr-2021-241718.
- Nedeltchev K. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):191-5. doi:10.1136/jnnp.2004.040543.
- Leys D, Bandu L, Henon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1):26-33. doi:10.1212/WNL.59.1.26.
- Atalay YB, Piran P, Chatterjee A, et al. Prevalence of Cervical Artery Dissection Among Hospitalized Patients With Stroke by Age in a Nationally Representative Sample From the United States. *Neurology*. 2021;96(7):e1005-11. doi:10.1212/WNL.00000000000011420.
- Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: A population-based study. *Neurology*. 2006;67(10):1809-12. doi:10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71.
- Redekop GJ. Extracranial Carotid and Vertebral Artery Dissection: A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. *J Can Sci Neurol*. 2008;35(2):146-52. doi:10.1017/S0317167100008556.
- Raser JM, Mullen MT, Kasner SE, et al. Cervical carotid artery dissection is associated with styloid process length. *Neurology*. 2011;77(23):2061-6. doi:10.1212/WNL.0b013e31823b4729.
- Schievink WI, Roiter V. Epidemiology of Cervical Artery Dissection. In: *Handbook on Cerebral Artery Dissection*. KARGER; 2005:12-5. doi:10.1159/000088125.
- Fusco MR, Harrigan MR. Cerebrovascular Dissections — A Review Part I: Spontaneous Dissections. *Neurosurg*. 2011;68(1):242-57. doi:10.1227/NEU.0b013e3182012323.
- Schievink WI. Spontaneous Dissection of the Carotid and Vertebral Arteries. *N Engl J Med*. 2001;344(12):898-906. doi:10.1056/NEJM200103223441206.
- Morel A, Naggara O, Touzé E, et al. Mechanism of Ischemic Infarct in Spontaneous Cervical Artery Dissection. *Stroke*. 2012;43(5):1354-61. doi:10.1161/STROKEAHA.111.643338.
- Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Chechetkin AO, et al. Cerebrovascular accidents during dissection of the internal carotid and vertebral arteries. Diagnostic algorithm. *Nervous diseases*. 2016;2:10-5. (In Russ.) Калашникова Л.А., Добрынина Л.А.,

- Чечеткин А. О. и др. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. Нервные болезни. 2016;2:10-5.
17. Petro G, Witwer G, Cacayorin E, et al. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery: correlation of arteriography, CT, and pathology. *Am J Roentgenol*. 1987;148(2):393-8. doi: 10.2214/ajr.148.2.393.
18. Ben Hassen W, Machet A, Edjlali-Goujon M, et al. Imaging of cervical artery dissection. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(12): 1151-61. doi:10.1016/j.diii.2014.10.003.
19. Zuber M, Meary E, Meder JF, et al. Magnetic resonance imaging and dynamic CT scan in cervical artery dissections. *Stroke*. 1994;25(3):576-81. doi:10.1161/01.STR.25.3.576.
20. Leclerc X, Godefroy O, Salhi A, et al. Helical CT for the Diagnosis of Extracranial Internal Carotid Artery Dissection. *Stroke*. 1996;27(3):461-6. doi:10.1161/01.STR.27.3.461.
21. Rodallec MH, Marteau V, Gerber S, et al. Craniocervical Arterial Dissection: Spectrum of Imaging Findings and Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2008;28(6):1711-28. doi:10.1148/rg.286085512.
22. Lelyuk VG, Lelyuk SE. Cerebral Circulation and Arterial Blood Pressure. *Real time*. 2004. p.303. (In Russ.) Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. Москва: Реальное Время. 2004. 303 с. ISBN: 5-900080-26-9:1000.
23. Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Dreval` MV, et al. Clinical characteristics of internal carotid and vertebral arteries dissection. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. 2014;114(7):4 8. (In Russ.) Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал` М.В. и др. Сравнительная характеристика клинических проявлений диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014;114(7):4 8.
24. Urasyanandana K, Songsang D, Aurboonyawat T, et al. Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review. *Intervent Neuroradiol*. 2018;24(3):254-62. doi:10.1177/1591019918755692.
25. Metso TM, Dethlefsen S, Grond-Ginsbach C, et al. Age-dependent differences in cervical artery dissection. *J Neurol*. 2012;259(10):2202-10. doi:10.1007/s00415-012-6485-7.
26. Robertson JJ, Koefman A. Extracranial Cervical Artery Dissections. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):727-41. doi:10.1016/j.emc.2017.06.006.
27. Paciaroni M. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):677-9. doi:10.1136/jnnp.2005.077073.
28. Keser Z, Chiang CC, Benson JC, et al. Cervical Artery Dissections: Etiopathogenesis and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:685-700. doi:10.2147/VHRM.S362844.
29. Naggara O, Morel A, Touzé E, et al. Stroke Occurrence and Patterns Are Not Influenced by the Degree of Stenosis in Cervical Artery Dissection. *Stroke*. 2012;43(4):1150-2. doi:10.1161/STROKEAHA.111.639021.
30. Droste DW, Junker K, Stögbauer F, et al. Clinically Silent Circulating Microemboli in 20 Patients with Carotid or Vertebral Artery Dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):181-5. doi:10.1159/000047701.
31. Koennecke HC, Trocio SH, Mast H, et al. Microemboli on Transcranial Doppler in Patients with Spontaneous Carotid Artery Dissection. *J Neuroimaging*. 1997;7(4):217-20. doi:10.1111/jon199774217.
32. Babikian VL, Forteza AM, Gavrilescu T, et al. Cerebral microembolism and extracranial internal carotid artery dissection. *J Ultrasound Med*. 1996;15(12):863-6. doi:10.7863/jum.1996.15.12.863.
33. Best LMJ, Webb AC, Gurusamy KS, et al. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(5):565-80. doi:10.1016/j.ejvs.2016.05.019.
34. Yaghi S, Maalouf N, Keyrouz SG. Cervical Artery Dissection: Risk Factors, Treatment, and Outcome; A 5-Year Experience From a Tertiary Care Center. *Int J Neurosci*. 2012;122(1):40-4. doi:10.3109/00207454.2011.622453.
35. Dethlefsen S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: What have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):20-8. doi:10.1097/WCO.0000000000000056.
36. Taylor FR. Incidence and outcome of cervical artery dissection: A population-based study — Commentary. *Headache*. 2007;47(3):460. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00744.x.
37. Dethlefsen S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668-78. doi:10.1016/S1474-4422(09)70084-5.
38. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42(1):227-76. doi:10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
39. Menon RK, Markus HS, Norris JW. Results of a UK questionnaire of diagnosis and treatment in cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):612. doi:10.1136/jnnp.2007.127639.
40. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic Drugs for Carotid Artery Dissection. *Stroke*. 2004;35(2):613-4. doi:10.1161/01.STR.0000112970.63735.FC.
41. Markus HS, Hayter E, Levi C, et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): A randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):361-7. doi:10.1016/S1474-4422(15)70018-9.
42. Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Maksimova MYu, et al. Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: patient management tactics. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(1):5-12. (In Russ.) Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Максимова М.Ю. и др. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерии: тактика ведения пациентов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(1):5-12. doi:10.25692/ACEN.2021.1.1.

Динамика клинических и эхокардиографических параметров в течение года после пневмонии COVID-19 у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ожирения

Ярославская Е.И.¹, Широков Н.Е.¹, Криночкин Д.В.¹, Гаранина В.Д.¹, Коровина И.О.², Осокина Н.А.¹, Мигачева А.В.¹, Сапожникова А.Д.¹, Петелина Т.И.¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. Томск; ²ГБУЗ Тюменской области "Областная клиническая больница № 1". Тюмень, Россия

Цель. Изучить динамику клинических и эхокардиографических параметров у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение года после пневмонии COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) в зависимости от наличия ожирения (Ож).

Материал и методы. В течение года после пневмонии COVID-19 сравнивали клинические и эхокардиографические параметры 21 пациента с Ож без ССЗ, группу без ССЗ и без Ож составили 52 сопоставимых по полу и возрасту пациента.

Результаты. Впервые развившиеся ССЗ зарегистрированы у 55% группы с Ож и у 17% группы без Ож. Глобальная продольная деформация левого желудочка (ЛЖ) через 3 мес. ($-18,4 \pm 2,3$ vs $-20,6 \pm 2,2\%$, $p=0,010$) и через год после пневмонии COVID-19 ($-18,8 \pm 1,8$ vs $-20,8 \pm 2,5\%$, $p=0,021$) была ниже в группе с Ож. Латеральная (e' later) — $10,8 \pm 3,3$ vs $13,1 \pm 2,9$ см/с ($p=0,007$) и септальная (e' sept) — $8,5 \pm 2,7$ vs $10,1 \pm 2,0$ см/с ($p=0,011$) раннедиастолические скорости митрального кольца, а также соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A) — $1,1 \pm 0,3$ vs $1,2 \pm 0,3$ ($p=0,019$) в конце наблюдения были ниже в группе с Ож.

Заключение. У лиц без ССЗ в течение года наблюдения после пневмонии COVID-19 отмечена высокая частота впервые развившихся ССЗ у 55% лиц с Ож и у 17% лиц без Ож, что сопровождалось

худшими показателями систолической и диастолической функции ЛЖ в группе с Ож.

Ключевые слова: ожирение, пневмония COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, эхокардиография, продольная деформация миокарда, диастолическая функция левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/07-2023

Рецензия получена 07/08-2023

Принята к публикации 06/09-2023



Для цитирования: Ярославская Е.И., Широков Н.Е., Криночкин Д.В., Гаранина В.Д., Коровина И.О., Осокина Н.А., Мигачева А.В., Сапожникова А.Д., Петелина Т.И. Динамика клинических и эхокардиографических параметров в течение года после пневмонии COVID-19 у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3672. doi:10.15829/1728-8800-2023-3672. EDN QNFNSW

Changes of clinical and echocardiographic parameters within a year after COVID-19 pneumonia in patients without cardiovascular diseases, depending on the obesity presence

Yaroslavskaya E. I.¹, Shirokov N. E.¹, Krinochkin D. V.¹, Garanina V. D.¹, Korovina I. O.², Osokina N. A.¹, Migacheva A. V.¹, Sapozhnikova A. D.¹, Petelina T. I.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Regional Clinical Hospital № 1. Tyumen, Russia

Aim. To study the changes of clinical and echocardiographic parameters in people without cardiovascular diseases (CVDs) within a year after coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on the obesity presence.

Material and methods. During the year after COVID-19 pneumonia, the clinical and echocardiographic parameters of 21 patients with obesity and without CVD were compared. The group both without CVDs and obesity consisted of 52 patients comparable by sex and age.

Results. Newly developed CVDs were registered in 55% and 17% of the group with and without obesity, respectively. Left ventricular (LV) global longitudinal strain 3 months ($-18,4 \pm 2,3$ vs $-20,6 \pm 2,2\%$, $p=0,010$) and one year after COVID-19 pneumonia ($-18,8 \pm 1,8$ vs $-20,8 \pm 2,5\%$, $p=0,021$) was lower in the group with obesity. Lateral (e' later) ($10,8 \pm 3,3$ vs $13,1 \pm 2,9$ cm/s ($p=0,007$)) and septal (e' sept) ($8,5 \pm 2,7$ vs $10,1 \pm 2,0$ cm/s ($p=0,011$)) early diastolic mitral annulus velocity, as well as the ratio

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yaroslavskayae@gmail.com

[Ярославская Е.И.* — д.м.н., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Широков Н.Е. — к.м.н., н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Криночкин Д.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Гаранина В.Д. — врач-кардиолог консультативного отделения, м.н.с. лаборатории клинко-диагностических и молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0002-9232-5034, Коровина И.О. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-8146-459X, Осокина Н.А. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, врач-стажер консультативного отделения, ORCID: 0000-0002-3928-8238, Мигачева А.В. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0793-2703, Сапожникова А.Д. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0961-2348, Петелина Т.И. — зам. директора по научной работе, д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, зав. лабораторией клинко-диагностических и молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0001-6251-4179].

of early and late diastolic LV filling (E/A) ($1,1 \pm 0,3$ vs $1,2 \pm 0,3$ ($p=0,019$)) at the end of the follow-up were lower in the group with obesity.

Conclusion. In people without CVDs during a year after COVID-19 pneumonia, a high prevalence of newly developed CVD was noted in 55% and in 17% of people with and without obesity, which was accompanied by worse LV systolic and diastolic function in the group with obesity.

Keywords: obesity, COVID-19 pneumonia, cardiovascular diseases, echocardiography, longitudinal myocardial strain, left ventricular diastolic function.

Relationships and Activities: none.

Yaroslavskaya E. I.* ORCID: 0000-0003-1436-8853, Shirokov N. E. ORCID: 0000-0002-4325-2633, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Garanina V. D. ORCID: 0000-0002-9232-5034, Korovina I. O. ORCID: 0000-0002-8146-459X, Osokina N. A. ORCID: 0000-0002-3928-8238, Migacheva A. V. ORCID: 0000-0002-0793-2703, Sapozh-

nikova A. D. ORCID: 0000-0003-0961-2348, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179.

*Corresponding author:

yaroslavskayae@gmail.com

Received: 18/07-2023

Revision Received: 07/08-2023

Accepted: 06/09-2023

For citation: Yaroslavskaya E. I., Shirokov N. E., Krinochkin D. V., Garanina V. D., Korovina I. O., Osokina N. A., Migacheva A. V., Sapozhnikova A. D., Petelina T. I. Changes of clinical and echocardiographic parameters within a year after COVID-19 pneumonia in patients without cardiovascular diseases, depending on the obesity presence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3672. doi:10.15829/1728-8800-2023-3672. EDN QNFNSW

АГ — артериальная гипертензия, ВУ ВПЖ — время ускорения кровотока в выводящем тракте правого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММ — масса миокарда, ПЖ — правый желудочек, Ож — ожирение, ППТ — площадь поверхности тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), E — скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, E/A — соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, e' sept — раннедиастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e' later — раннедиастолическая скорость септальной части митрального кольца, E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, LV GLS — left ventricular global longitudinal strain (глобальная продольная деформация ЛЖ), RV LS — right ventricular longitudinal strain (продольная деформация эндокарда ПЖ), RV FWS — right ventricle free wall strain (продольная деформация эндокарда свободной стенки ПЖ).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ожирение (Ож) связано не только с худшими исходами госпитального периода COVID-19, но и с худшим течением его позднего восстановительного периода.

Что добавляют результаты исследования?

- При исходном отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний через год после пневмонии COVID-19 более высокая частота впервые развившихся сердечно-сосудистых заболеваний регистрируется у 55% лиц с Ож по сравнению с 17% у лиц без Ож. Наличие Ож увеличивает риск развития артериальной гипертензии в 3,61 раза.
- Сниженная глобальная продольная деформация левого желудочка выявлена у 31,3% пациентов с Ож и у 12,2% лиц без Ож.

Key messages

What is already known about the subject?

- Obesity is associated not only with worse outcomes during the hospital period of COVID-19, but also with a complicated long-term course.

What might this study add?

- In the absence of cardiovascular diseases at baseline, a year after COVID-19 pneumonia, a higher incidence of new-onset cardiovascular diseases is recorded in 55% of people with obesity compared to 17% in people without obesity. Obesity increases the risk of hypertension by 3,61 times.
- Reduced left ventricular global longitudinal strain was detected in 31,3% of patients with obesity and in 12,2% of people without obesity.

Введение

COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) — заболевание с обширным поражением сердечно-сосудистой системы. В настоящее время на первый план выходят осложнения перенесенной инфекции, основная часть которых затрагивает сердечно-сосудистую систему [1-6]. У значимого количества перенесших COVID-19 развиваются стойкие изменения метаболизма с поражением сосудистой стенки, схожим с таковым при метаболическом синдроме [7]. Динамическое изучение сердечно-сосудистого статуса перенесших осложненное течение COVID-19 важно для своевременного выявления впервые возникших сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и скрытой систолической дис-

функции левого желудочка (ЛЖ). Известно, что ожирение (Ож) у больных ССЗ связано с худшими исходами COVID-19, однако неизвестно, какую роль оно играет в течении восстановительного периода осложненной инфекции у лиц без ССЗ.

Ож получило широкое признание в качестве основного фактора риска ССЗ [8]. Большая часть неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов связана с Ож посредством так называемых кардиометаболических заболеваний — таких, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Однако существуют независимые биологические пути влияния Ож на сердечно-сосудистую систему через накопление в миокарде липотоксичных веществ (например, триглицеридов), что ведет к фиброзу

и структурно-функциональному ремоделированию миокарда [9].

Все больший интерес вызывает развитие систолической дисфункции ЛЖ на фоне сохраненной фракции выброса (ФВ) [10, 11]. При этом необходимо учитывать, что рутинно оцениваемые показатели систолической функции ЛЖ не всегда отражают истинное состояние сократимости миокарда. Например, нормальные значения ФВ ЛЖ далеко не всегда соответствуют нормальной систолической функции ЛЖ. Для получения полноценной информации о систолической функции ЛЖ необходимо оценивать его глобальную продольную деформацию (LV GLS — left ventricular global longitudinal strain) [12]. Более эффективно оценить функцию правого желудочка (ПЖ) позволяет анализ его эндокардиальной продольной деформации (RV LS — right ventricular longitudinal strain) и продольной деформации его свободной стенки (RV FWS — right ventricular free wall longitudinal strain) [13].

Предположили, что у пациентов без ССЗ, страдающих Ож, период госпитализации и восстановительный периоды пневмонии COVID-19 проходили тяжелее в сравнении с пациентами без ССЗ и без Ож.

Цель — изучить динамику клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров у лиц без ССЗ в течение года после пневмонии COVID-19 в зависимости от наличия Ож.

Материал и методы

В наблюдательное проспективное исследование вошли пациенты "Проспективного регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию" (свидетельство государственной регистрации № 2021622535 от 18.11.2021). Исследование зарегистрировано в международном реестре клинических исследований clinicaltrials.gov (No. NCT04501822). Пациенты идентифицировались в период апрель 2020-январь 2021гг по данным моноинфекционного госпиталя. В регистр включали лиц ≥ 18 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом пневмонии COVID-19, пожелавших участвовать в наблюдении. В регистр не включали лиц с обострением хронических заболеваний, с онкологическими заболеваниями, диагностированными < 5 лет назад, туберкулезом и другими заболеваниями, сопровождающимися пневмофиброзом, хроническими гепатитами, вирусом иммунодефицита человека. Критериями исключения были: отказ от участия, выявленные за период наблюдения онкологические заболевания, беременность, неоптимальная визуализация при ЭхоКГ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Амбулаторное обследование пациентам регистра проводили после выписки через 3 мес. ± 2 нед. (92 [82-99] дней) — визит 1, и через 12 мес. ± 3 нед. — (367 [362-381] дней) — визит 2. Из регистра был отобран 91 пациент без ССЗ. Ож отмечалось у 21 из них, группу без ССЗ и без Ож составили 52 сопоставимых по полу и возрасту пациента.

Данные острого периода COVID-19 оценивали по выписным эпикризам из историй болезни. Всем пациентам в течение первых суток госпитализации была выпол-

нена стандартная двухмерная ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ с измерением полостей сердца, расчетом ФВ ЛЖ по методике Симпсона на ультразвуковой системе EPIQ 5 (Philips, США). На визитах всем обследуемым проводилась ЭхоКГ на ультразвуковой диагностической системе экспертного класса Vivid S70 с сохранением данных в формате DICOM и обработкой на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular с программой TomTec (Philips, США).

Оценивали линейные размеры, площадь, объемы полостей и толщину стенок сердца, систолическую функцию желудочков в соответствии с рекомендациями с учетом индексирования к площади поверхности тела (ППТ) и гендерных различий. Также оценивали толщину эпикардального жира, геометрию ЛЖ на основании относительной толщины стенок и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, доплерографические характеристики сердечной гемодинамики, систолическую и диастолическую функции желудочков. Стандартные ЭхоКГ измерения и их оценку проводили в соответствии с рекомендациями [10]. Гипертрофию ЛЖ диагностировали с учетом индекса массы тела (ИМТ): если ИМТ соответствовал нормальной или избыточной массе тела, массу миокарда (ММ) ЛЖ индексировали к площади поверхности тела, и критериями для гипертрофии ЛЖ считали значение индекса ММ ЛЖ (ИММЛЖ) > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин [10, 14]. Если ИМТ соответствовал Ож, ММ ЛЖ индексировали к росту в степени 2,7; в этом случае гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 50 г/м^{2,7} для мужчин и > 47 г/м^{2,7} для женщин [15, 16]. Отсутствие данных о весе пациентов во время госпитализации не позволило проиндексировать абсолютные значения параметров ЭхоКГ на госпитальном этапе исследования. При оптимальной визуализации сердца оценивали показатели продольной деформации ЛЖ и эндокардиального слоя ПЖ. Динамику параметров глобальной (LV GLS) и сегментарной продольной деформации ЛЖ, эндокардиальной деформации ПЖ удалось изучить у 40 пациентов без Ож и у 15 пациентов с Ож. Значения LV GLS $> -18\%$ считали сниженными [10, 17]. Референсными для деформации эндокарда свободной стенки ПЖ (RV FWS) считали значения от -22% до -24% [18, 19].

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и Statistica 12.0. Распределение переменных оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных данных показатели оценивали как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального — как медианное значение (Me) и интерквартильный размах [$Q_{25}; Q_{75}$]. Значимость различий непрерывных переменных между группами оценивали в зависимости от распределения данных критерием Стьюдента для независимых выборок или критерием Манн-Уитни. Изменения в динамике количественных переменных оценивали критерием Стьюдента для парных выборок, дисперсионным анализом или критерием Вилкоксона, критерием Фридмана. Для сравнения качественных переменных между группами использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера, для сравнения изменений в динамике — критерий Мак Немара. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Таблица 1

Клинические параметры лиц без ССЗ после пневмонии COVID-19 в зависимости от наличия Ож

Параметр	Период обследования	Пациенты без Ож, n=52	Пациенты с Ож, n=21	p*
Мужской пол, %		34,6	33,3	0,917
Возраст, лет		45,1±8,1	48,8±5,9	0,064
Вес, кг	Визит 1	72,3±11,2	92,0±11,0	<0,001
	Визит 2	74,8±12,1	90,4±13,6	<0,001
	p	<0,001	0,223	
ИМТ, кг/м ²	Визит 1	25,0±2,8	33,8±4,4	<0,001
	Визит 2	25,9±2,9	33,3±5,8	<0,001
	p	<0,001	0,435	
Нормализация данных КТ легких, %	Визит 1	68,6	28,6	0,002
	Визит 2	74,5	47,6	0,032
	p	0,250	0,219	
Курение, %	Визит 1	30,0	25,0	0,732
	Визит 2	30,0	25,0	0,675
	p	1,000	1,000	
САД, мм рт.ст.	Визит 1	110,1±12,5	119,7±18,5	0,046
	Визит 2	113,2±14,9	119,3±11,6	0,473
	p	0,024	0,449	
ДАД, мм рт.ст.	Визит 1	71,9±8,6	80,7±11,3	0,021
	Визит 2	77,3±11,7	81,2±6,6	0,587
	p	0,020	0,467	
Впервые развившиеся ССЗ, %	Визит 2	17,3	55,0	0,001
Впервые развившаяся АГ, %		13,5	55,0	0,004
Впервые развившаяся ИБС, %		1,9	—	1,000
Бронхиальная астма, %	Визит 1	1,9	19,0	0,009
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, %		5,8	28,6	0,007
Деформирующий остеоартроз, %		3,8	19,0	0,032
Желчнокаменная болезнь, %		7,7	23,8	0,058
Гастрит, %		1,9	47,6	<0,001

Примечание: М±SD — среднее ± среднее квадратичное отклонение, p — значимость различий между данными пациентов одной и той же группы в динамике, p* — значимость различий между параметрами групп пациентов с Ож и без, n — число пациентов, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, Ож — ожирение, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Результаты

Группы статистически значимо не различались по возрасту и половому составу, частоте курения (таблица 1) и нарушения теста толерантности к глюкозе; оно было выявлено у одного пациента без Ож и у двух пациентов с Ож. Ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не было диагностировано сахарного диабета. В госпитальном периоде не было значимых межгрупповых различий по длительности лечения в стационаре (12 [9; 14] и 12 [10; 16] дней, $p=0,422$), частоте лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (5,8 и 9,5%, $p=0,621$), применению гормональной (13,5 и 33,3%, $p=0,096$) и биологически активной терапии (3,8 и 9,5%, $p=0,171$), однако в группе без Ож была ниже частота максимального поражения легких >50% по данным компьютерной томографии (КТ) (27,5 vs 52,4%, $p=0,043$). На обоих амбулаторных визитах частота нормализации данных КТ легких была выше в группе без Ож.

ИМТ в группе без ожирения значимо вырос. Если на 1 визите в этой группе частота выявления избыточной массы тела составляла 51,9%, то на 2 визите эта цифра выросла до 65,4%, а у трех пациентов было впервые диагностировано Ож 1 ст. В группе с Ож ИМТ за время наблюдения снизился, но снижение это не достигло статистической значимости. Тем не менее, количество пациентов с Ож 1 ст. уменьшилось с 76,2 до 57,1% (три пациента перешли в категорию с избыточной массой тела, у одного пациента ИМТ нормализовался). Количество пациентов с Ож 2 и 3 ст. за время наблюдения не изменилось — 9,5 и 14,3%, соответственно.

Цифры систолического и диастолического артериального давления на 1 визите были выше у пациентов с Ож, на 2 визите эти различия нивелировались за счет выросших значений у пациентов без Ож. За время наблюдения были зарегистрированы случаи впервые развившейся артериальной

Таблица 2

Показатели левых отделов сердца при рутинной ЭхоКГ лиц без ССЗ
после пневмонии COVID-19 в зависимости от наличия Ож

Параметр	Период обследования	Пациенты без Ож, n=52	Пациенты с Ож, n=21	p*
ППТ, кг/м ²	Визит 1	1,83±0,18	2,00±0,15	<0,001
	Визит 2	1,86±0,18	1,99±0,16	0,005
	p	<0,001	0,460	
КДО ЛЖ, мл	Госпитализация	106,8±23,7	112,5±23,3	0,373
	Визит 1	83,6±24,3	81,0±16,2	0,626
	Визит 2	83,1±20,2	82,8±18,0	0,981
	p	<0,001	<0,001	
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	Визит 1	44,3±10,0	41,0±7,5	0,187
	Визит 2	44,4±8,9	41,5±8,2	0,134
	p	0,881	0,689	
Максимальный объем ЛП, мл	Госпитализация	46,5±8,7	51,4±6,6	0,024
	Визит 1	41,6±10,3	45,5±10,9	0,067
	Визит 2	40,8±11,0	48,0±9,6	0,012
	p	0,001	0,002	
Индекс максимального объема ЛП, мл/м ²	Визит 1	22,3±4,9	22,7±4,5	0,518
	Визит 2	22,0±4,9	24,0±3,8	0,062
	p	0,358	0,149	
Фракция опорожнения ЛП, %	Визит 1	63,1±7,4	58,6±6,3	0,016
	Визит 2	59,8±6,7	58,4±5,7	0,423
	p	0,021	0,939	
ММ ЛЖ по формуле "площадь-длина", г	Визит 1	134,1±30,7	142,9±31,3	0,249
	Визит 2	131,8±25,3	142,4±29,6	0,072
	p	0,469	0,895	
ИММЛЖ, г/м ² без Ож и г/м ^{2,7} при Ож	Визит 1	72,4±14,4	37,0±8,7	—
	Визит 2	70,2±10,4	37,1±9,2	—
	p	0,207	0,930	
Гипертрофия ЛЖ, %	Визит 1	4,0	14,0	0,161
	Визит 2	0	10,0	0,082
	p	0,500	1,000	
ФВ ЛЖ, (2D Simpson), %	Госпитализация	69,0±4,8	68,5±5,3	0,699
	Визит 1	69,9±3,8	69,4±3,4	0,378
	Визит 2	71,2±3,4	69,3±3,5	0,041
	p	0,027	0,890	
Скорость раннедиастолического наполнения ЛЖ, E, см/с	Визит 1	79,7±16,9	68,1±11,1	0,005
	Визит 2	74,2±13,7	70,1±13,7	0,345
	p	0,509	0,861	
E/A, см/с	Визит 1	1,4±0,4	1,0±0,2	<0,001
	Визит 2	1,2±0,3	1,1±0,3	0,019
	p	0,027	0,083	
Раннедиастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e' later, см/с	Визит 1	13,9±3,2	10,3±3,2	<0,001
	Визит 2	13,1±2,9	10,8±3,3	0,007
	p	0,039	0,528	
Сниженная раннедиастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e' later <10 см/с, %	Визит 1	6,0	44,0	<0,001
	Визит 2	13,7	27,8	0,276
	p	0,289	0,375	
Раннедиастолическая скорость септальной части митрального кольца, e' sept, см/с	Визит 1	10,9±3,0	8,4±2,4	<0,001
	Визит 2	10,1±2,0	8,5±2,7	0,011
	p	0,020	0,720	
Сниженная раннедиастолическая скорость септальной части митрального кольца, e' sept <7 см/с, %	Визит 1	6,0	21,0	0,014
	Визит 2	2,0	16,0	0,058
	p	0,500	1,000	

Таблица 2. Продолжение

Параметр	Период обследования	Пациенты без Ож, n=52	Пациенты с Ож, n=21	p*
E/e'	Визит 1	6,6±1,3	7,8±2,3	0,388
	Визит 2	6,6±1,4	7,7±2,1	0,044
	p	0,965	0,826	

Примечание: M±SD — среднее ± среднеквадратичное отклонение, p — значимость различий между данными пациентов одной и той же группы в динамике, p* — значимость различий между параметрами групп пациентов с Ож и без, n — число пациентов, ИММЛЖ — индекс ММ ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММ — масса миокарда, Ож — ожирение, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса, E/A — соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца.

гипертонии (АГ): у 7 из 52 пациентов без Ож (в т.ч. у одного пациента наряду с АГ была впервые диагностирована ишемическая болезнь сердца) и у 11 из 21 пациента с Ож. В группе с Ож чаще диагностировали впервые выявленные ССЗ за счет впервые выявленной АГ. Сопутствующие хронические заболевания также чаще диагностированы в группе с Ож. Для оценки риска возникновения АГ в течение периода наблюдения в зависимости от наличия Ож использовали однофакторную регрессию Кокса. Относительный риск, рассчитанный по результатам анализа, позволяет заключить, что наличие Ож увеличивало риск развития АГ в 3,61 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,309-9,958), $p=0,013$.

ППТ в группе с Ож была выше (таблица 2). Увеличившаяся в динамике ППТ в группе без Ож отражает увеличение веса этих пациентов. При анализе данных ЭхоКГ объемы левых камер сердца в период госпитализации были значимо больше, чем на визитах, однако после индексации к ППТ эти различия исчезли. Фракция опорожнения левого предсердия (ЛП) в период госпитализации была выше в группе без Ож, что можно объяснить адекватной у пациентов этой группы реакцией на инфузионную нагрузку, проводимую в остром периоде заболевания, с последующим снижением значений этого показателя в восстановительном периоде.

На 2 визите появилась тенденция к большим абсолютным значениям ММ ЛЖ в группе с Ож. В силу различий по способу расчета и критериям нормы сравнение ИММЛЖ между группами не проводилось. Однако по частоте выявления гипертрофии ЛЖ в конце наблюдения также появилась тенденция к более частому ее выявлению в группе с Ож — гипертрофия ЛЖ зарегистрирована у двух ее пациентов, тогда как в группе без Ож на 2 визите лиц с гипертрофией ЛЖ выявлено не было.

В конце наблюдения обнаружена тенденция к более частому патологическому ремоделированию ЛЖ в группе с Ож — 33,3 vs 12,8% ($p=0,091$).

Обратили на себя внимание худшие показатели диастолической функции ЛЖ в группе с Ож: значимо более низкие скорости раннего диастолического

го наполнения ЛЖ, раннедиастолические скорости септального (e' sept) и латерального (e' later) отделов митрального кольца, отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e'). Однако если в группе с Ож по этим параметрам не было зафиксировано значимой отрицательной динамики, настораживает ее наличие у лиц без Ож: снизились диастолические скорости движения митрального кольца и соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A). Частота выявления сниженных e' later и e' sept на 1 визите была выше в группе с Ож, на 2 визите в этой группе сохранялась тенденция к более низкой e' sept.

ФВ ЛЖ у всех пациентов на всех этапах исследования находилась в пределах референсных значений. На 2 визите отмечено ее увеличение в группе без Ож, обусловившее появление межгрупповых различий в конце наблюдения по этому параметру. Анализ параметров продольной деформации ЛЖ показал отсутствие динамики LV GLS внутри групп и меньшие значения LV GLS в группе с Ож, частота выявления сниженной LV GLS была выше в группе с Ож (таблица 3). Средние значения LV GLS в группе без Ож соответствовали норме, а в группе с Ож находились в пределах так называемой "серой зоны" (от -18 до -20%). При этом меньшие значения LV GLS в группе с Ож регистрировались благодаря худшим параметрам сегментарной деформации преимущественно передних и задних сегментов базального и среднего уровней ЛЖ. В группе с Ож ухудшилась сегментарная продольная деформация в базальном заднем сегменте ЛЖ, отмечена тенденция к улучшению деформации среднего нижнего сегмента ЛЖ, в группе без Ож — среднего нижнеперегородочного сегмента ЛЖ.

В динамике отмечалось прогрессивное уменьшение размеров ПЖ, связанное с уменьшением вызванной пневмонией нагрузкой на малый круг кровообращения, однако статистической значимости оно достигло только в группе без Ож (таблица 4). Объем правого предсердия на 1 визите в сравнении с данными госпитализации умень-

Таблица 3

Показатели продольной деформации ЛЖ лиц без ССЗ через 3 и 12 мес.
после пневмонии COVID-19 в зависимости от наличия Ож

Параметр продольной деформации, %	Период обследования	Пациенты без Ож, n=40	Пациенты с Ож, n=15	p*
Глобальная (LV GLS)	Визит 1	-20,6±2,2	-18,4±2,3	0,010
	Визит 2	-20,8±2,5	-18,8±1,8	0,021
	p	0,473	0,428	
Снижение глобальной деформации, % (LV GLS >-18%)	Визит 1	12,2	46,7	0,010
	Визит 2	12,2	31,3	0,129
	p	1,000	0,625	
Базальный уровень	Визит 1	-18,9±1,9	-16,8±2,2	0,004
	Визит 2	-19,2±2,7	-16,7±2,3	0,003
	p	0,410	0,865	
Средний уровень	Визит 1	-20,6±2,0	-18,3±2,1	0,008
	Визит 2	-20,9±2,5	-18,8±2,1	0,011
	p	0,337	0,300	
Апикальный уровень	Визит 1	-22,8±3,7	-20,6±4,2	0,157
	Визит 2	-22,9±3,4	-21,7±3,3	0,466
	p	0,798	0,446	
Базальный передний сегмент	Визит 1	-19,4±4,4	-15,3±4,3	0,031
	Визит 2	-19,7±3,8	-14,7±2,8	<0,001
	p	0,708	0,382	
Базальный передне-септальный сегмент	Визит 1	-17,6±2,6	-16,9±3,6	0,465
	Визит 2	-18,1±3,3	-16,2±2,8	0,005
	p	0,687	0,425	
Базальный нижний сегмент	Визит 1	-20,3±3,0	-17,9±3,4	0,123
	Визит 2	-21,1±3,5	-19,7±2,3	0,188
	p	0,184	0,173	
Базальный нижне-септальный	Визит 1	-17,8±3,0	-16,8±2,0	0,266
	Визит 2	-18,3±2,7	-17,6±2,6	0,043
	p	0,363	0,301	
Базальный передне-латеральный сегмент	Визит 1	-18,7±3,9	-16,3±4,9	0,266
	Визит 2	-19,2±4,2	-16,5±5,5	0,344
	p	0,968	0,883	
Базальный нижне-латеральный сегмент	Визит 1	-19,8±3,1	-17,3±4,0	0,018
	Визит 2	-18,9±4,1	-15,3±4,6	0,011
	p	0,223	0,046	
Средний передний сегмент	Визит 1	-19,3±4,5	-14,6±5,0	0,019
	Визит 2	-19,7±3,7	-15,4±3,2	0,004
	p	0,660	0,363	
Средний передне-септальный сегмент	Визит 1	-20,3±3,1	-20,1±3,1	0,942
	Визит 2	-21,0±3,3	-19,3±2,6	0,017
	p	0,243	0,535	
Средний нижний сегмент	Визит 1	-22,1±2,7	-20,4±2,5	0,216
	Визит 2	-23,0±3,4	-22,1±2,9	0,177
	p	0,145	0,095	
Средний нижне-септальный	Визит 1	-20,6±2,1	-20,3±2,4	0,346
	Визит 2	-21,2±2,5	-20,9±2,6	0,288
	p	0,052	0,307	
Средний передне-латеральный сегмент	Визит 1	-19,8±3,6	-16,3±5,2	0,136
	Визит 2	-19,6±3,8	-17,5±4,3	0,534
	p	0,374	0,350	
Средний нижне-латеральный сегмент	Визит 1	-21,3±3,2	-18,2±2,9	0,006
	Визит 2	-21,1±3,3	-17,4±4,2	0,024
	p	0,858	0,291	

Примечание: M±SD — среднее ± среднее квадратическое отклонение, p — значимость различий между данными пациентов одной и той же группы в динамике, p* — значимость различий между параметрами групп пациентов с Ож и без, n — число пациентов, Ож — ожирение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 4

Показатели правых отделов сердца при рутинной ЭхоКГ лиц без ССЗ после пневмонии COVID-19 в зависимости от наличия Ож

Параметр	Период обследования	Пациенты без Ож, n=52	Пациенты с Ож, n=21	p*
Максимальный объем правого предсердия, мл	Госпитализация	41,7±7,9	45,9±6,2	0,903
	Визит 1	29,1±10,8	28,2±8,7	0,041
	Визит 2	31,6±10,2	35,9±11,2	0,144
	p	<0,001	<0,001	
Индекс максимального объема правого предсердия, мл/м ²	Визит 1	16,0±5,7	14,2±4,0	0,171
	Визит 2	17,0±5,1	17,9±5,1	0,579
	p	0,122	<0,001	
Передне-задний размер ПЖ, мм	Госпитализация	26,6±4,6	26,8±3,2	0,883
	Визит 1	25,3±2,5	25,6±2,2	0,278
	Визит 2	24,1±2,8	25,1±2,8	0,233
	p	<0,001	0,113	
Диастолическая площадь ПЖ, см ²	Визит 1	15,1±4,0	16,1±4,0	0,324
	Визит 2	13,6±3,3	14,9±2,5	0,123
	p	<0,001	0,117	
Индекс диастолической площади ПЖ, см ² /м ²	Визит 1	8,2±1,8	8,0±1,8	0,648
	Визит 2	7,3±1,5	7,5±1,1	0,662
	p	<0,001	0,078	
Фракция изменения площади ПЖ, FAC RV, %	Визит 1	52,3±9,5	51,2±7,4	0,642
	Визит 2	53,1±10,2	54,6±8,6	0,652
	p	0,585	0,152	
Амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAPSE, мм	Визит 1	23,0±2,5	23,8±2,3	0,225
	Визит 2	23,1±2,0	23,9±2,7	0,278
	p	0,509	0,861	
ВУ ВТПЖ, мс	Визит 1	127,4±23,7	111,1±22,7	0,030
	Визит 2	116,3±22,4	117,7±23,7	0,829
	p	0,006	0,222	
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Визит 1	2,1±0,3	2,6±0,4	0,923
	Визит 2	2,1±0,3	2,0±0,4	0,411
	p	0,510	0,682	
Максимальная диастолическая скорость движения септальной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, e', см/с	Визит 1	13,0 [11,0; 14,0]	12,0 [11,0; 15,0]	0,562
	Визит 2	13,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 14,0]	0,946
	p	0,313	0,962	
Эпикардиальный жир, мм	Визит 1	6,3±0,9	7,0±0,6	0,001
	Визит 2	6,4±1,8	7,2±1,7	0,051
	p	0,956	0,853	

Примечание: M±SD — среднее ± среднее квадратичное отклонение, Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], p — значимость различий между данными пациентов одной и той же группы в динамике, p* — значимость различий между параметрами групп пациентов с Ож и без, n — число пациентов. ВУ ВТПЖ — время ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ, Ож — ожирение, ПЖ — правый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана), FAC RV — Fractional Area Change Right Ventricle (фракция изменения площади ПЖ).

шился, однако на 2 визите, оставаясь в пределах нормы, снова увеличился, и даже после индексации к ППТ для группы с Ож это увеличение осталось статистически значимым. За период наблюдения параметры систолической функции ПЖ (фракция изменения площади ПЖ, амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана) значимо не изменились, как и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Такой параметр диастолической функции, как макси-

мальная диастолическая скорость латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, значимо не изменился.

На 1 визите время ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ (ВУ ВТПЖ) в группе с ожирением было значимо меньше в сравнении с группой с нормальным ИМТ, что говорит о более высоком легочно-сосудистом сопротивлении в группе с Ож. В группе без Ож за время амбулаторного наблюдения ВУ ВТПЖ уменьшилось.

Таблица 5

Показатели эндокардиальной продольной деформации ПЖ у лиц без ССЗ через 3 и 12 мес. после пневмонии COVID-19 в зависимости от наличия Ож

Параметр эндокардиальной продольной деформации, %	Период обследования	Пациенты без Ож, n=37	Пациенты с Ож, n=12	p*
Общая деформация ПЖ, right ventricle strain, RV LS, %	Визит 1	-21,8±2,9	-20,9±2,4	0,902
	Визит 2	-23,3±3,4	-22,5±3,1	0,185
	p	0,006	0,110	
Деформация свободной стенки ПЖ, right ventricle free wall strain, RV FWS, %	Визит 1	-23,4±3,0	-22,2±3,0	0,474
	Визит 2	-25,3±3,7	-24,0±4,3	0,309
	p	0,003	0,092	
Базальный уровень свободной стенки ПЖ, %	Визит 1	-28,1±4,9	-26,5±4,3	0,954
	Визит 2	-29,3±4,7	-25,6±4,6	0,021
	p	0,137	0,586	
Средний уровень свободной стенки ПЖ, %	Визит 1	-25,7±4,8	-22,6±3,5	0,088
	Визит 2	-27,6±6,0	-25,4±3,5	0,065
	p	0,037	0,027	
Апикальный уровень свободной стенки ПЖ, %	Визит 1	-22,1±6,0	-23,8±4,8	0,984
	Визит 2	-24,3±5,6	-26,8±6,0	0,311
	p	0,056	0,093	

Примечание: M±SD — среднее ± среднеквадратичное отклонение, p — значимость различий между данными пациентов одной и той же группы в динамике, p* — значимость различий между параметрами групп пациентов с Ож и без, n — число пациентов, Ож — ожирение, ПЖ — правый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, RV LS — right ventricular longitudinal strain (продольная деформация эндокарда ПЖ), RV FWS — right ventricle free wall strain (продольная деформация эндокарда свободной стенки ПЖ).

Отмечена положительная динамика параметров эндокардиальной деформации ПЖ в группе без Ож, в группе с Ож — тенденция к улучшению деформации свободной стенки ПЖ за счет сегментов среднего и апикального уровня (таблица 5). Средние величины RV LS и RV FWS между группами не различались, при этом RV FWS находились в пределах референсных значений, что наряду с положительной в целом динамикой структурных параметров ПЖ позволяет говорить о его функциональном восстановлении в обеих группах.

Обсуждение

Доказано, что Ож может повышать риск развития сердечной недостаточности, и связано оно с изменением геометрии камер сердца без каких-либо клинических проявлений заболевания, что затрудняет диагностику сердечной недостаточности. Известно, что при Ож развивается гиперволемиа и гипердинамический тип кровообращения. На начальных этапах это может привести к дилатации ЛП [12, 20], и наши данные подтверждают это — в конце наблюдения в группе с Ож была выявлена тенденция к большему индексу максимального объема ЛП. На данных биобанка Великобритании было показано, что Ож связано с большей ММ ЛЖ, худшей систолической функцией ЛЖ, большими объемами и худшей функцией ЛП, а более высокий ИМТ связан с более высоким конечно-диастолическим объемом ЛЖ [8]. Применительно к нашим пациентам эти утверждения оказались верными только для аб-

солютных значений измерений ЭхоКГ, для значений продольной деформации ЛЖ и ФВ ЛЖ (для последней только на 2 визите). После индексации к антропометрическим показателям была зарегистрирована лишь тенденция к большему в группе с Ож индексу максимального объема ЛП, индексы остальных перечисленных параметров не различались. Возможно, из всех индексируемых показателей именно индекс максимального объема ЛП является самым чувствительным маркером Ож.

У больных с Ож создаются предпосылки для развития нарушений диастолической функции ЛЖ: избыток висцерального жира выделяет специфические цитокины, инициирующие процесс фиброза и способствующие формированию ригидности миокарда ЛЖ. Это, в свою очередь, ведет к повышению давления наполнения ЛП с последующим развитием его структурно-функциональных изменений [21]. С помощью ЭхоКГ ранее было показано ухудшение диастолической функции и параметров деформации миокарда при Ож [22]. Результаты говорят о том, что эти выводы правомочны для лиц без ССЗ, а также указывают на то, что функциональные изменения миокарда развиваются раньше, чем структурные.

Доказано, что дальнейшее прогрессирование постнагрузки ЛП ведет к повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ и развитию патологического ремоделирования ЛЖ [12, 20]. В настоящем исследовании была обнаружена лишь тенденция к более частому выявлению патологических

типов ремоделирования ЛЖ в группе с Ож. Возможно, различия по этому показателю не достигли статистической значимости из-за небольшого стажа и/или тяжести Ож у пациентов.

Полученные данные о нормализации функции ПЖ согласуются с положительной динамикой данных КТ легких наших пациентов, однако в группе с Ож динамика эта была менее выражена — вероятно, в связи с действием факторов, способствующих развитию ремоделирования ПЖ у больных с Ож [23]. О полном восстановлении гемодинамики малого круга кровообращения наряду с неоднозначностью динамики размеров правого предсердия не позволяет говорить и укорочение ВУ ВТПЖ в группе без Ож. Следует отметить значимость этого параметра: кроме того, что его укорочение отражает повышение легочно-сосудистого сопротивления, по данным одного из более ранних исследований, укорочение ВУ ВТПЖ является одним из независимых предикторов систолической дисфункции ЛЖ в позднем восстановительном периоде после пневмонии COVID-19¹. Не было выявлено положительной динамики диастолической функции ПЖ в отличие от результатов другого отечественного годичного наблюдения перенесших пневмонию COVID-19 [24], вероятно, из-за более старшего возраста наших пациентов.

Несмотря на выявленное небольшое увеличение ФВ ЛЖ, продемонстрировавшее статистическую значимость в группе без Ож, улучшения LV GLS не было зафиксировано ни в одной из групп. Следует отметить и высокую частоту обнаружения сниженной LV GLS на 2 визите: в группе с Ож снижение LV GLS сохранялось у 31,3%, в группе без Ож у 12,2% пациентов. Учитывая тот факт, что параметры LV GLS и диастолической функции ЛЖ были

хуже в группе с Ож, оно может рассматриваться как патогенетический фактор систолической и диастолической дисфункции ЛЖ после осложненного течения COVID-19.

Клиническая значимость настоящего исследования заключается в том, что, несмотря на положительную в целом динамику со стороны структурных параметров ЭхоКГ и функциональное восстановление ПЖ, было выявлено более выраженное ухудшение сердечно-сосудистого статуса у лиц, исходно не имевших ССЗ, но страдавших Ож — об этом свидетельствует более высокая у них частота впервые развившихся ССЗ, более низкие показатели систолической и диастолической функции ЛЖ. Таким образом, выдвинутая нами гипотеза подтвердилась относительно восстановительного периода пневмонии COVID-19. Что же касается госпитального периода, пациенты без ССЗ с Ож отличались только более высоким процентом поражения легочной ткани по данным КТ, но более длительной госпитализации и более агрессивной терапии они не требовали. Высокая частота впервые выявленных ССЗ, нарушений LV GLS и параметров диастолической функции ЛЖ через год после пневмонии COVID-19 в группе с Ож, а также отрицательная динамика показателей диастолической функции в группе без Ож являются основанием для продолжения кардиологического наблюдения этих пациентов.

Ограничением исследования является отсутствие данных о стаже Ож, а также о продольной деформации и диастолической функции ЛЖ до COVID-19 и в остром периоде заболевания.

Заключение

У лиц без ССЗ в течение года наблюдения после пневмонии COVID-19 отмечена высокая частота впервые развившихся ССЗ — у 55% лиц с Ож и у 17% лиц без Ож, что сопровождалось худшими показателями систолической и диастолической функции ЛЖ больных с Ож.

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

¹ Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А., Широков Н.Е. и др. Способ прогнозирования риска развития нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка после пневмонии COVID-19 у лиц без тромбозов легочной артерии, периферических тромбозов, ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Патент на изобретение № 2782299 (51) МПК А61В 8/08 (2006.01) (52) СПК А61В 8/0883 (2022.08) Заявка: 2022118644, 08.07.2022, опубл. 25.10.2022 Бюлл. № 30. <https://new.fips.ru/doc-virus/doc-2-2.php>.

Литература/References

1. Mirzoev NT, Kutelev GG, Pugachev MI, Kireeva EB. Cardiovascular complications in patients with COVID-19. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2022;24(1):199-208. (In Russ.) Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022;24:199-208. doi:10.17816/brmma90733.
2. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors"). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3):4855. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2"). Российский кардиологический журнал. 2022;27(3):4855. doi:10.15829/1560-4071-2022-4855.
3. Idrisova GB, Galikeeva ASH, Sharafutdinov MA, et al. Peculiarities of manifestations of chronic diseases after a COVID-19 coronavirus

- infection. Ural medical journal. 2022;21(3):15-20. (In Russ.) Идрисова Г.Б., Галикеева А.Ш., Шарафутдинов М.А. и др. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Уральский медицинский журнал. 2022;21(3):15-20. doi:10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20.
4. Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiya*. 2022;62(1):13-23. (In Russ.) Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*. 2022;62(1):13-23. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1859.
5. Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4485. (In Russ.) Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В. и др. "Постковидный" синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4485. doi:10.15829/1560-4071-2021-4485.
6. Vakhnenko YV, Dorovskikh IE, Domke AP. Cardiovascular component of post-COVID-19-syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:56-64. (In Russ.) Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(1):56-64. doi:10.34215/1609-1175-2022-1-56-64.
7. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572-85. doi:10.1038/s42255-020-0237-2.
8. Szabo L, McCracken C, Cooper J, et al. The role of obesity-related cardiovascular remodelling in mediating incident cardiovascular outcomes: a population-based observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(7):921-9. doi:10.1093/ehjci/jeac270.
9. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e984-1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. doi:10.1093/ehjci/jew041.
11. Ageev FT, Yarovaya EB, Ovchinnikov AG. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. *Kardiologiya*. 2022;62(12):4-10. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики. *Кардиология*. 2022;62(12):4-10. doi:10.18087/cardio.2022.12.n2280.
12. Lewis A, Rayner JJ, Abdesselam I, et al. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(7):2277-81. doi:10.1007/s10554-021-02207-1.
13. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287-99. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
14. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi:10.1093/ehjci/jev076.
15. Dzhioeva ON, Maksimova OA, Rogozhkina EA, et al. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5243. (In Russ.) Джиоева О.Н., Максимова О.А., Рогожкина Е.А. и др. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243.
16. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994;23(5):600-6. doi:10.1161/01.hyp.23.5.600.
17. Alcid GM, Esposito R, Evola V, et al. Normal reference values of multilayer longitudinal strain according to age decades in a healthy population: A single-centre experience. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(12):1390-6. doi:10.1093/ehjci/jex306.
18. Medvedofsky D, Koifman E, Jarrett H, et al. Association of right ventricular longitudinal strain with mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Soc Echocard*. 2020;33(4):452-60. doi:10.1016/j.echo.2019.11.014.
19. Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. *Infection*. 2021;49(3):491-500. doi:10.1007/s15010-020-01572-8.
20. Chirinos JA, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Arterial load and ventricular-arterial coupling: physiologic relations with body size and effect of obesity. *Hypertension*. 2009;54(3):558-66. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131870.
21. Nikiforov VS, Nikishchenkova Iu V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
22. Von Jeinsen B, Vasan RS, McManus DD, et al. Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular remodeling: findings from the community-based Framingham Heart Study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243199. doi:10.1371/journal.pone.0243199.
23. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
24. Chistiakova MV, Govorin AV, Mudrov VA, et al. Changes in cardiac hemodynamic parameters in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5300. (In Russ.) Чистякова М.В., Говорин А.В., Мудров В.А. и др. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5300. doi:10.15829/1560-4071-2023-5300.

Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19

Михин В.П.¹, Осипова О.А.^{2,3}, Гиндлер А.И.⁴, Брижанева А.С.², Заикина Н.В.⁴,
Заикина М.П.⁵, Николенко Т.А.¹, Савельева В.В.¹, Чернятина М.А.¹

¹ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск; ²ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" Минздрава России. Белгород; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ⁴ГУЗ "Липецкая областная клиническая больница". Липецк; ⁵ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Сравнительная оценка состояния параметров вариабельности сердечного ритма у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, COReona Virus Disease 2019), с острым инфарктом миокарда с подъемом ST (ОИМнST) в госпитальный и постгоспитальный периоды лечения.

Материал и методы. 140 пациентов с ОИМнST были разделены на 2 группы: I (основная) — пациенты с ОИМнST, переносившие COVID-19 (n=52) в период от 1,5-6 мес. до развития острого коронарного синдрома, II — группа сравнения (n=88), в которую вошли пациенты с ОИМнST, не переносившие COVID-19. Всем пациентам выполняли стентирование инфаркт-связанной артерии в первые 24 ч от начала ангинозного синдрома. Параметры вариабельности ритма сердца (BPC) всем пациентам определяли на 2-3 сут., 9-11 сут. и через 6 мес. от момента госпитализации по поводу ОИМнST.

Результаты. У пациентов основной группы отмечены более выраженные изменения показателей BPC на 2-3 сут. ОИМнST: значения RMSSD (корень квадратный среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов) на 21% (p=0,026), вариации Var (разница между минимальным и максимальным RR-интервалом) на 33% (p=0,013), VLF (суммарная мощность очень низкочастотного компонента BPC) на 7% (p=0,009) были выше, а величины HF (суммарная мощность высокочастотного компонента BPC) на 40% (p=0,003), pNN50% (отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся на >50 мс, к общему числу RR-интервалов) на 66% (p=0,038) были ниже, чем в контрольной группе, соответственно. На 9-11 сут. заболевания при ОИМнST и COVID-19 в анамнезе в отличие от контрольной группы выявлено более выраженное увеличение значения SDNN (стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR) на 46% (p=0,005), VLF на 42% (p=0,031), тогда как в контрольной группе регистрировалось увеличение лишь на 22% (p=0,004) и 11% (p=0,022), соответственно. Величина HF в основной группе увеличивалась на 25% (p=0,007), в контрольной уменьшалась на 19% (p=0,030). Через 6 мес. после ОИМнST в основной группе выявлено

уменьшение величины исследуемых параметров: значение RMSSD сократилось на 19% (p=0,009), Var на 16% (p=0,041), VLF на 30% (p=0,025), LF (суммарная мощность низкочастотного компонента BPC) на 11% (p=0,005), контрольной группе увеличение на 20% (p=0,006), 21% (p=0,001), 9% (p=0,011), и 7% (p=0,016), соответственно.

Заключение. У больных с ОИМнST, перенесших COVID-19, исходные значения показателей BPC отличаются от аналогичных параметров BPC при ОИМнST без COVID-19 в анамнезе. В госпитальный и постгоспитальный периоды динамика показателей BPC у больных, переносивших и не переносивших COVID-19, имеет разнонаправленный характер: преобладает выраженная симпатикотония, замедление восстановления BPC у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом ST, COVID-19, чрескожное коронарное вмешательство, вариабельность ритма сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2023

Рецензия получена 01/08-2023

Принята к публикации 27/09-2023



Для цитирования: Михин В.П., Осипова О.А., Гиндлер А.И., Брижанева А.С., Заикина Н.В., Заикина М.П., Николенко Т.А., Савельева В.В., Чернятина М.А. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3688. doi:10.15829/1728-8800-2023-3688. EDN MCKRLM

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anserina@mail.ru

[Михин В.П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5398-9727, Осипова О.А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гиндлер А.И.* — зав. кардиологическим отделением для лечения больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-6033-0149, Брижанева А.С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-3640-652X, Заикина Н.В. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6935-921X, Заикина М.П. — ординатор кафедры, ORCID: 0000-0001-8118-0522, Николенко Т.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7987-9000, Савельева В.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-4609-5191, Чернятина М.А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0691-6357].

Heart rate variability in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after COVID-19

Mikhin V. P.¹, Osipova O. A.^{2,3}, Gindler A. I.⁴, Brizhanova A. S.², Zaikina N. V.⁴, Zaikina M. P.⁵, Nikolenko T. A.¹, Savelyeva V. V.¹, Chernyatina M. A.¹¹Kursk State Medical University. Kursk; ²Belgorod National Research University. Belgorod; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ⁴Lipetsk Regional Clinical Hospital. Lipetsk; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To compare heart rate variability parameters in patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19) with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) during the in-hospital and post-hospital periods.

Material and methods. A total of 140 patients with STEMI were divided into 2 groups: I — patients with STEMI who had COVID-19 (n=52) in the period of 1,5-6 months before acute coronary syndrome, II — comparison group (n=88), which included patients with STEMI without prior COVID-19. All patients underwent infarct-related artery stenting within the first 24 hours from the onset. Heart rate variability (HRV) parameters were determined for all patients on days 2-3 and days 9-11 and 6 months after the hospitalization for STEMI.

Results. Patients in group I showed more pronounced changes in HRV indicators on days 2-3 of STEMI: RMSSD (root square of successive RR intervals) by 21% (p=0,026), variations (Var) (the difference between the minimum and maximum RR intervals) by 33% (p=0,013), VLF (total very low-frequency HRV) by 7% (p=0,009) were higher, and HF (high-frequency HRV) by 40% (p=0,003), pNN50% (ratio of the number of consecutive RR interval pairs differing by >50 ms to the total number of RR intervals) by 66% (p=0,038) were lower than in the control group, respectively. On days 9-11 of the disease in patients with a history of STEMI and COVID-19, in contrast to the control group, there was a more pronounced increase in the SDNN (standard deviation of RR intervals) by 46% (p=0,005), VLF by 42% (p=0,031), whereas in the control group there were an increase of only 22% (p=0,004) and 11% (p=0,022), respectively. The HF value in the main group increased by 25% (p=0,007), while in the control group it decreased by 19% (p=0,030). Six months after STEMI in the main group, the RMSSD decreased by 19% (p=0,009), Var by 16% (p=0,041), VLF by 30% (p=0,025), LF (low-frequency component HRV) by 11% (p=0,005), while the control group these parameters decreased by 20% (p=0,006), 21% (p=0,001), 9% (p=0,011), and 7% (p=0,016), respectively.

Conclusion. In patients with STEMI and prior COVID-19, the initial HRV values differ from similar HRV parameters in patients with STEMI without prior COVID-19. In the hospital and post-hospital periods, the changes of HRV in patients with and without COVID-19 are multidirectional as follows: pronounced sympathetic hyperactivity predominates, and slower recovery of HRV in patients after COVID-19 predominates.

Keywords: ST elevation myocardial infarction, COVID-19, percutaneous coronary intervention, heart rate variability.

Relationships and Activities: none.

Mikhin V. P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, Osipova O. A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gindler A. I.* ORCID: 0000-0001-6033-0149, Brizhanova A. S. ORCID: 0009-0007-3640-652X, Zaikina N. V. ORCID: 0000-0002-6935-921X, Zaikina M. P. ORCID: 0000-0001-8118-0522, Nikolenko T. A. ORCID: 0000-0001-7987-9000, Savelyeva V. V. ORCID: 0000-0003-4609-5191, Chernyatina M. A. ORCID: 0000-0002-0691-6357.

*Corresponding author: anserina@mail.ru

Received: 28/07-2023

Revision Received: 01/08-2023

Accepted: 27/09-2023

For citation: Mikhin V. P., Osipova O. A., Gindler A. I., Brizhanova A. S., Zaikina N. V., Zaikina M. P., Nikolenko T. A., Savelyeva V. V., Chernyatina M. A. Heart rate variability in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3688. doi:10.15829/1728-8800-2023-3688. EDN MCKRLM

ВРС — вариабельность ритма сердца, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КТ — компьютерная томография, ОА — огибающая артерия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМnST — ОИМ с подъемом ST, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), HF — суммарная мощность высокочастотного компонента ВРС, LF — суммарная мощность низкочастотного компонента ВРС, pNN50% — отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более чем на 50 мс, к общему числу RR-интервалов, RMSSD — корень квадратный среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов, SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов RR всех 5-минутных периодов за все время наблюдения, SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR, Var — разница между минимальным и максимальным RR-интервалом, VLF — суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВРС.

Введение

Повышение эффективности лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) и профилактики фатальных осложнений по-прежнему остается важной проблемой современной кардиологии [1]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019) внесла существенные особенности в характер течения сердечно-сосудистых заболеваний, что проявилось утяжелением течения гипертонической болезни, снижением эффективности гипотензивных и антиангинальных средств, увеличением частоты тромботических осложнений, приростом числа больных со сложными нарушениями сердечного

ритма, вегетативной дисфункцией¹ [2]. Перенесенная COVID-19 приводит к декомпенсации уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и провоцирует развитие новых сердечно-сосудистых катастроф [3]. Патогенетический механизм влияния COVID-19 на развитие острой коронарной патологии заключается, с одной стороны, в усугублении дисфункции сосудистого эндотелия, в т.ч.

¹ Rajan S, Khunti K, Alwa N, et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID [Internet]. European Observatory on Health Systems and Policies. 2021. PMID: 33877759. ID: NBK569598. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>. <https://www.hsdl.org/c/abstract/?docid=857025>.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) сопровождается развитием дисфункции сосудистого эндотелия, дисбалансом вегетативной регуляции, проявляющимся в нарушении вариабельности ритма сердца (ВРС) и метаболизма миокарда. Изменения ВРС в постковидный период являлись предметом изучения при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, однако исследования особенностей ВРС при острой коронарной патологии у лиц, перенесших COVID-19, носят единичный и предварительный характер.

Что добавляют результаты исследования?

- При наличии COVID-19 в анамнезе изменения ВРС при остром инфаркте миокарда с подъемом ST (ОИМпST) носят разнонаправленный характер и проявляются в приросте HF и снижении RMSSD, pNN50%, LF, VLF, Var.
- Больные с ОИМпST, перенесшие COVID-19, в отличие от больных без COVID-19 в анамнезе, имеют более выраженную симпатикотонию, проявляющуюся в более выраженном увеличении SDNN, LF, VLF и менее выраженном приросте HF, pNN50%.
- У пациентов с ОИМпST с COVID-19 в анамнезе показано более длительное восстановление параметров ВРС, что проявляется в более низких абсолютных значениях показателей ВРС в первые 6 мес. после острого коронарного события.

Key messages

What is already known about the subject?

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is accompanied by vascular endothelial dysfunction, autonomic regulation imbalance, and manifested in heart rate variability (HRV) and myocardial metabolism disturbances. Post-covid HRV changes in cardiovascular patients have been the subject of study. However, HRV characteristics in acute coronary pathology in people after COVID-19 are sporadic and preliminary.

What might this study add?

- In the presence of prior COVID-19, HRV changes in ST elevation myocardial infarction (STEMI) are multidirectional and manifest themselves in an increase in HF and a decrease in RMSSD, pNN50%, LF, VLF, Var.
- Patients with STEMI and COVID-19, in contrast to patients without COVID-19, have more pronounced sympathetic hyperactivity, manifested in a more pronounced increase in SDNN, LF, VLF and a less pronounced increase in HF, pNN50%.
- In patients with STEMI with prior COVID-19, a longer recovery of HRV parameters is shown, which is manifested in lower absolute HRV values in the first 6 months after an acute coronary event.

и в коронарных артериях, как результат васкулита и его последствий, а с другой – в увеличении риска коронаротромбоза, развитие которого может происходить без манифестации атеросклеротической бляшки [4-6]. Кроме того, вследствие перенесенной COVID-19 в 5-20% случаев у больных имеется постковидное поражение миокарда как проявление перенесенного миокардита [7, 8], который в 25-50% случаев на фоне коронавирусной инфекции остается недиагностированным [9]. В результате перенесенной COVID-19 повышается чувствительность миокарда к ишемии, снижается уровень антиоксидантной защиты кардиомиоцитов, что при окклюзии коронарных артерий может приводить к более обширному поражению миокарда в зоне инфаркт-ответственной артерии с частым развитием гемодинамически значимых фатальных аритмий. Предварительные исследования в этой области свидетельствуют о частой встречаемости как желудочковых, так и суправентрикулярных нарушений ритма в постковидный период [10]. В ря-

де случаев описано повышение агрегационной способности тромбоцитов и склонность к гиперкоагуляции, которые сохраняются на протяжении нескольких месяцев после коронавирусной инфекции [11]. Имеющаяся на этом фоне дисфункция сосудистого эндотелия в постковидный период, продолжающаяся от 4 до 16 мес., может значительно усугублять тяжесть острого коронарного синдрома (ОКС) и способствовать увеличению частоты фатальных и нефатальных осложнений [12, 13]. Важную роль в формировании аритмической активности у больных с ОКС, перенесших COVID-19, играет наличие существенного вегетативного дисбаланса в постковидном периоде [2]. Указанные сложные нарушения сердечной деятельности в постковидный период в большей степени являлись предметом изучения при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тогда как исследования особенностей течения острой коронарной патологии у лиц, перенесших COVID-19, носят единичный и предварительный характер.

Развитие ОКС и формирование ОИМ всегда ассоциируются с изменением функциональной активности вегетативной нервной системы, вследствие чего развиваются нарушения нейрогуморальной регуляции, инициирующие аритмическую активность миокарда [14]. По имеющимся на сегодняшний день данным, возникающая при ОИМ симпатикотония является пусковым механизмом увеличения тонуса коронарных артерий, имеющих гемодинамически значимые сужения, обусловленные атеросклерозом, что способствует нарушению перфузии миокарда и атеротромбозу. Указанный механизм повреждения кардиомиоцитов приводит к электрической нестабильности миокарда и провоцирует возникновение жизнеугрожающих аритмий [15].

Одним из информативных критериев прогностической оценки эффективности реабилитации больных ОИМ может служить вариабельность ритма сердца (ВРС) — неинвазивный метод оценки степени вегетативной дисфункции [16]. Оценка характера ВРС, к сожалению, в настоящее время не находит широкого применения в клинической практике в силу трудоемкости исследования, хотя ее прогностическая значимость доказана, т.к. ВРС позволяет оценивать адаптацию организма к изменениям внешней и внутренней среды, определять нарушения функциональных резервов организма и судить о наличии дисбаланса симпатическо-парасимпатической систем. Отдельные параметры ВРС могут служить прогностическими критериями характера течения и осложнений заболевания в ранний и отдаленный периоды ОИМ [17]. Особенности ВРС у пациентов с ОИМ, перенесших COVID-19, недостаточно изучен, в связи с чем оценка параметров ВРС у больных ОКС, перенесших COVID-19, представляется крайне актуальной задачей клинической кардиологии [18].

Цель исследования — провести сравнительную оценку состояния параметров ВРС у больных, перенесших COVID-19, с ОИМ с подъемом ST (ОИМпST) в госпитальный и постгоспитальный периоды лечения.

Материал и методы

В исследование, проведенное в период с октября 2019 по октябрь 2021гг, включены 140 пациентов с ОИМпST в возрасте от 42 до 66 лет ($55,1 \pm 8,95$ лет; мужчин — 121, женщин — 19). Диагноз ОИМпST верифицировался по наличию типичных изменений на электрокардиограмме, клинической картине и динамике маркеров некроза миокарда в крови (КФК-MB — креатинфосфокиназа сердечной мышцы, тропонин Т). Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием единственной инфаркт-связанной артерии (ИСА) в первые 24 ч от начала ангинозного синдрома. В исследование вошли пациенты, госпитализированные в первые 2,5 ч от начала ангинозного синдрома, 12,0% пациентов (17 чел.), в пер-

вые 2,5-6 ч — 48,0% (67 чел.), в первые 6-12 ч — 30,0% (42 чел.), в первые 12-24 ч — 10% (14 чел.). Критерии включения: ОИМпST давностью до 24 ч, ЧКВ со стентированием исключительно ИСА, синусовый ритм. Критерии не-включения: наличие острой COVID-19 и положительного теста по полимеразной цепной реакции на COVID-19, повторный ОИМ, ЧКВ в анамнезе, заболевания опорно-двигательной системы, последствия острого нарушения мозгового кровообращения с выраженным неврологическим дефицитом, операция аортокоронарного шунтирования в анамнезе, тяжелые заболевания печени и почек, сопровождающиеся хронической болезнью почек III-V стадии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, сахарный диабет 1 типа. Часть больных, включенных в исследование (пациенты I группы), перенесли COVID-19, осложнившийся пневмонией с лучевой характеристикой по компьютерной томографии (КТ) 1-2, в период от 1,5 до 6 мес. до начала ОКС. Верификация COVID-19 проходила в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России, 8-9 версии². Все пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, имели лабораторно подтвержденную методом полимеразной цепной реакции коронавирусную пневмонию с лучевой характеристикой КТ 1-2. По данным амбулаторной карты, а также анамнеза у пациентов, перенесших COVID-19 до развития ОКС, отсутствовали признаки как перенесенного, так и активного миокардита в соответствии с критериями клинических рекомендаций Минздрава России [19]; также не регистрировались явления продолжающегося симптоматического COVID-19 и постковидного синдрома (затрудненное дыхание или одышка, учащенное сердцебиение или нарушения сердечного ритма, боли в области сердца)³.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: I — основная — пациенты с ОИМпST, переносившие COVID-19 (n=52), II — группа сравнения (n=88), в которую вошли пациенты, отвечающие критериям включения/невключения, но не имеющие COVID-19 в анамнезе, что подтверждалось отсутствием упоминания о перенесенном COVID-19 в амбулаторной карте и отсутствием информации о пациенте в федеральном регистре лиц, больных COVID-19.

Стратифицирующими факторами были пол (мужской и женский) и возрастная группа пациентов (до 50 лет, 50-59 лет, ≥60 лет), что образовывало 6 разных комбинаций, т.е. виртуальных стратификационных групп. В каждую из вышеназванных 6 стратификационных групп включались одинаковые доли пациентов, перенесших COVID-19, и не имевших COVID-19 в соотношении 2:3 (указанное соотношение было установлено в результате пилотного исследования первых 20 поступающих в сосудистый центр в потоке пациентов), что обеспечивало сопоставимую структуру итоговой основной группы и группы сравнения по всем комбинациям стратифицирующих факторов и достижение адекватной стратификации в двух сопоставляемых итоговых группах

² Временные методические рекомендации (Версия 8, 9) Минздрава России "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" (03.09.2020, 26.10.2020).

³ Rajan S, et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	ОИМпСТ с предшествующим COVID-19 (n=52)	ОИМпСТ без предшествующего COVID-19 (n=88)	p
Возраст средний (лет), M±SD	55,2±6,3	56,6±7,1	0,872
Возраст 42-49 лет, n (%)	15 (29%)	26 (29,5%)	0,996
Возраст 50-59 лет, n (%)	19 (36,5%)	33 (37,5%)	0,994
Возраст >60 лет, n (%)	18 (34,5%)	29 (33%)	0,982
Мужчины, n (%)	44 (84,7%)	77 (87,5%)	0,985
Женщины, n (%)	8 (15,3%)	11 (12,5%)	0,558
Рост (см), M±SD	171±9	173±10	0,238
Вес (кг), Me [Q25;Q75]	89 [78;98]	92 [80;100]	0,143
Гипертоническая болезнь, n (%)	36 (69,2%)	59 (67,1%)	0,989
Сахарный диабет, n (%)	8 (15,4%)	13 (14,7%)	0,988
Кардиогенный шок, n (%)	3 (5,8%)	6 (6,8%)	0,982
Острая левожелудочковая недостаточность, n (%)	4 (7,7%)	7 (8%)	0,995
Сохраненная ФВ ЛЖ (≥50%)*, n (%)	10 (19,2%)	16 (18,2%)	0,884
Промежуточная ФВ ЛЖ (40-49%)*, n (%)	29 (55,7%)	48 (54,5%)	0,890
Низкая ФВ ЛЖ (<40%)*, n (%)	13 (25,1%)	24 (27,3%)	0,775
ХСН 0 стадии**, n (%)	22 (42,3%)	36 (40,9%)	0,871
ХСН I стадии**, n (%)	30 (57,7%)	52 (59,1%)	0,871
Время симптом-баллон <2,5 ч, n (%)	5 (9,6%)	8 (9,1%)	0,922
Время симптом-баллон 2,5-6 ч, n (%)	23 (44,2%)	41 (46,5%)	0,792
Время симптом-баллон 6-12 ч, n (%)	17 (32,7%)	27 (30,6%)	0,797
Время симптом-баллон 12-24 ч, n (%)	7 (13,5%)	12 (13,8%)	0,960
Тромболитическая терапия, n (%)	23 (44,2%)	39 (44,3%)	1,0
Фибрилляция желудочков, n (%)	1 (1,9%)	2 (2,2%)	0,990
ИСА — ПНА, n (%)	22 (42,3%)	38 (43,2%)	0,995
ИСА — ПКА, n (%)	20 (38,5%)	34 (38,6%)	0,999
ИСА — ОА, n (%)	10 (19,2%)	16 (18,2%)	0,832

Примечание: * — параметры исследовались на 2 сут. заболевания, ** — предшествовала ОКС и определялась по анамнезу и данным амбулаторной карты. ИСА — инфаркт-связанная артерия, ОА — огибающая артерия, ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

(таблица 1). Мы не добивались с помощью специальных методов стратификации одинакового долевого соотношения пациентов по признаку инфаркт-связанной артерии (передняя нисходящая артерия — ПНА, правая коронарная артерия — ПКА, огибающая артерия — ОА), однако после набора основной и сравниваемой групп долевое соотношение по локализации инфаркт-связанной артерии (ПНА, ПКА, ОА) составляло 2:2:1 = как в основной группе, так и в группе сравнения. В исследование были включены пациенты с различной степенью тяжести инфаркта: Killip II-IV класса, по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) при поступлении — от средней до тяжелой степени (>126 баллов) [20].

Лечение пациентов с ОИМпСТ включало догоспитальную тромболитическую терапию (проурокиназа, алтеплаза, стафилокиназа) и ЧКВ. Тромболитическая терапия (ТЛТ) была выполнена у пациентов в тех случаях, когда предполагаемое время от момента постановки диагноза ОКСпСТ до введения проводника в коронарную артерию превышало 2,5 ч — в 44,8% случаев от общего числа больных (в I группе — 44,2%, во II группе — 45,4%), из них в 46,9% случаев она была

эффективна: в I группе — 47,8%, во II группе — 46,1% [20]. В обеих группах всем пациентам выполнялось ЧКВ со стентированием единственной ИСА: ПНА — 42,3% в группе I, 43,2% в группе II, ПКА — 38,5% и 38,6%, ОА — 19,2% и 18,2%, соответственно. Реваскуляризация выполнялась в первые 40-60 мин от момента госпитализации у пациентов с ОИМпСТ без предшествующей ТЛТ: 29 (55,8%) пациентов в основной, 49 (55,7%) пациентов в контрольной группе (p=0,990). У больных с предшествующей ТЛТ при наличии продолжающейся или с симптомами рецидивирующей ишемии миокарда, кардиогенного шока, острой сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца реперфузионная терапия выполнялась в первый час от момента поступления в ЧКВ-центр. Указанные состояния наблюдались у 10 (19,2%) пациентов в основной, у 18 (20,5%) пациентов в контрольной группе (p=0,852). При наличии успешной ТЛТ реперфузионная терапия выполнялась в сроки 2-6 ч от момента окончания ТЛТ [20] при условии отсутствия рецидивирования ангинозного синдрома: 13 (25,0%) человек в основной, 21 (23,8%) человек в контрольной группе (p=0,873).

Таблица 2

Фармакотерапия пациентов с ОИМпST

Наименование препарата	Суточная доза препарата на 2-3 сут. (n=140)	Суточная доза препарата на 9-11 сут. (n=139)	Суточная доза препарата в 6 мес. (n=138)
Ацетилсалициловая кислота	75-100 мг	75-100 мг	75-100
Клопидогрел	75 мг	0 мг	0 мг
Тикагрелор	180 мг	180 мг	180 мг
Бисопролол	1,25-5 мг	2,5-7,5 мг	2,5-10 мг
Метопролола тартрат	25-75 мг	50-125 мг	75-200 мг
Аторвастатин	80 мг	80 мг	40-80 мг
Гепарин	20-28 тыс. МЕ	0 МЕ	0 МЕ
Эноксапарин	1,2-1,8 тыс. антиХа МЕ	0 МЕ	0 МЕ
Лизиноприл	1,25-2,5 мг	1,25-10 мг	5-10 мг
Рамиприл	1,25-2,5 мг	2,5-5 мг	2,5-10 мг
Валсартан	20-80 мг	80-160 мг	80-320 мг
Спиринолактон	25-50 мг	25-50 мг	25-50 мг
Эплеренон	25-50 мг	25-50 мг	25-50 мг
Фуросемид	80-160 мг	40-60 мг	40 мг
Амлодипин	2,5-5 мг	5-10 мг	5-10 мг
Нитроглицерин	0,5 мг	50-150 мг	0 мг
Амиодарон	300-600 мг	300-600 мг	0
Допамин	5-10 мг	0	0
Норэпинефрин	2-4 мг	0	0

Примечание: ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Фармакотерапия пациентов в обеих группах не различалась и включала: наркотические и ненаркотические анальгетики, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел (на догоспитальном этапе) с дальнейшей эскалацией дезагрегантной терапии на тикагрелор), нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, селективные β -блокаторы, статины (аторвастатин 80-40 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или валсартан, амлодипин, при показаниях и/или развитии явлений сердечной недостаточности — антагонисты альдостероновых рецепторов (спиринолактон или эплеренон), петлевые диуретики и нитраты (таблица 2). У пациентов с фатальными аритмиями лечение дополнялось амиодароном, при наличии кардиогенного шока лечение включало допамин, норэпинефрин [20]. Дозовые режимы β -блокаторов определялись достижением целевой частоты сердечных сокращений и/или антиаритмической эффективностью. После выписки из стационара пациенты продолжали прием β -блокаторов, статинов, двойной дезагрегантной терапии, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или валсартана, при показаниях — антагонистов альдостероновых рецепторов, петлевой диуретик. При выписке у пациентов явлений постинфарктной стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности не наблюдалось.

Исследование не закончили 2 пациента по причине смертельного исхода, оба пациента входили в контрольную группу: первый пациент умер на 10 сут. заболевания по причине рецидивирующей фибрилляции желудочков, второй пациент умер на 42 сут. заболевания по причине развития ишемического инсульта.

Методы обследования включали суточное мониторирование электрокардиограммы (монитор Кардиотехника, "Инкарт", Россия) на 2-3 сут. (первая контрольная точка),

9-11 сут. (вторая контрольная точка), через 6 мес. (третья контрольная точка) от момента госпитализации по поводу ОИМпST. Исследовались следующие параметры.

1. Неспектральные (временные) показатели:

- SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR (норма=30-100 мс);
- RMSSD — $\sqrt{\text{среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов}}$ (норма=20-50 мс);
- pNN50 — отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся на >50 мс, к общему числу RR-интервалов (норма=6,3 $\pm$ 0,8%);
- SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (норма=92-162 мс);
- VAR-вариация — разница между минимальным и максимальным RR-интервалом, мс;

2. Спектральные (частотные) показатели:

- HF, мс² — суммарная мощность высокочастотного компонента ВРС (норма=975 $\pm$ 203 мс²);
- LF, мс² — суммарная мощность низкочастотного компонента ВРС (норма=1170 $\pm$ 416 мс²);
- VLF, мс² — суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВРС (норма=1542 $\pm$ 145 мс²) [21].

Используемые в работе референтные значения параметров ВРС соответствовали национальным рекомендациям [21].

Статистический анализ полученных результатов исследования выполнен с использованием Statistica 12.0. Характер распределения выборки оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25;Q75]. При статистической обработке использовались методы как параметрической, так и непараметрической статистики. Уровень статистической значимости различий между ча-

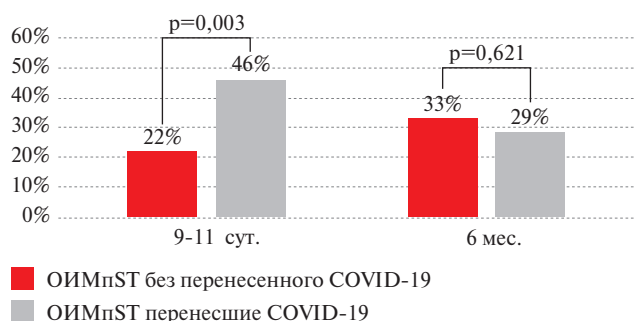


Рис. 1 Динамика стандартного отклонения полного массива кардиоинтервалов RR (SDNN) у пациентов с ОИМнСТ (Δ %).
Примечание: ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR.

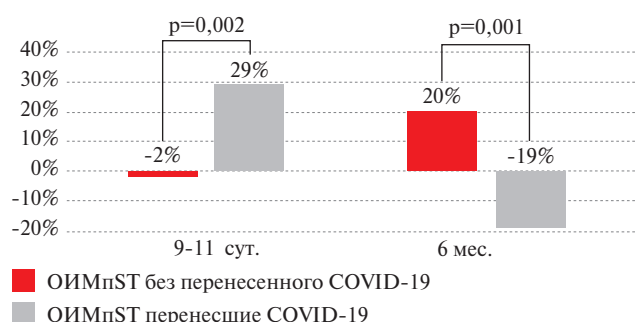


Рис. 2 Динамика $\sqrt{\Delta}$ среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов (RMSSD) у пациентов с ОИМнСТ (Δ %).
Примечание: ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, RMSSD — корень квадратный среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов.

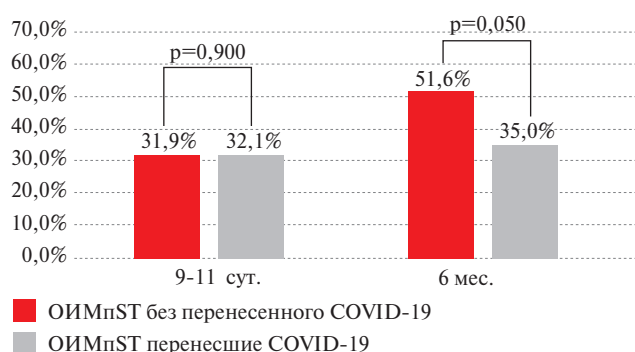


Рис. 3 Динамика стандартного отклонения усредненных нормальных синусовых интервалов RR всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (SDANN) у пациентов с ОИМнСТ (Δ %).
Примечание: ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, RMSSD — корень квадратный среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов.

стотами бинарных и других качественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью специальной модификации параметрического t-критерия

Стьюдента с учетом arcsin-преобразования Фишера. Достоверность различий между количественными признаками в сравниваемых группах оценивался по критерию Манна-Уитни, критерию Вилкоксона (для парного сравнения групп) с учетом поправки Бонферрони. Статистическую оценку достоверности динамики показателей определяли по t-критерию Стьюдента для парных измерений. Уровнем критической значимости (p) считали значения $<0,05$.

Настоящее исследование выполнено в соответствии этическими принципами согласно положения Хельсинкской декларации; включение пациентов проводилось после подписания каждым из них добровольного информированного согласия. Дизайн исследования одобрен комитетом по этике при ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 11 от 10.12.2018).

Результаты

Оценка исходных значений ВРС у включенных в исследование больных (таблица 3) показала, что на 2-3 сут. ОИМнСТ величина SDNN в обеих группах находилась в пределах референсных значений. На 9-11 сут. ОИМнСТ у пациентов основной группы выявлено более выраженное увеличение уровня SDNN на 46% ($p=0,005$), тогда как в контрольной группе прирост составил лишь 22% ($p=0,004$). К 6 мес. после ОИМнСТ уровень SDNN снижался в обеих группах в равной степени, однако превышал исходные значения на 29% ($p=0,012$) и 33% ($p=0,001$), соответственно (рисунок 1). Абсолютные значения SDNN у больных, перенесших COVID-19, были ниже, чем у пациентов, не переносивших COVID-19 ($p=0,003$) (таблица 3).

При включении в исследование величина RMSSD находилась в пределах референсных значений в обеих группах, однако абсолютная величина RMSSD в основной группе была выше на 21% ($p=0,027$). В госпитальный период наблюдалось увеличение значения RMSSD в основной группе на 29% ($p=0,026$), тогда как в контрольной группе величина RMSSD не изменялась. К 6 мес. наблюдения изменения уровня RMSSD носили разнонаправленный характер: в основной группе определялось существенное снижение параметра на 19% ($p=0,009$, в сравнении с исходной величиной), тогда как в контрольной группе значение RMSSD возросло на 20% ($p=0,006$) (рисунок 2). Абсолютное значение Me RMSSD в основной группе было на 16% ниже ($p=0,022$), чем в контрольной группе к 6 мес. после ОИМнСТ.

Исходные значения SDANN в обеих группах были ниже референсных значений (таблица 3) и в госпитальный период изменялись однонаправленно: у больных с ОИМнСТ, перенесших COVID-19, увеличивалось на 32,1% ($p=0,005$) и в группе больных с ОИМнСТ, не переносивших COVID-19, на 31,9% ($p=0,007$) (межгрупповые раз-

Таблица 3

Величина параметров ВРС у пациентов с ОИМпСТ в госпитальный
и постгоспитальный периоды лечения (Ме [Q25;Q75])

Показатель	Сроки оценки параметров ВРС	Группы больных	
		ОИМпСТ с предшествующим COVID-19	ОИМпСТ без предшествующего COVID-19
SDNN, мс	2-3 сут.	80,0 [66,0;139,0] *p=0,197	86,5 [65,5;108,5] *p=0,197
	9-11 сут.	149,0 [97,0;190,0] ✓p=0,005 *p=0,021	111,0 [91,0;140,0] ✓p=0,004 *p=0,021
	6 мес.	112,0 [105,0;123,0] ✓p=0,012 *p=0,003	130,0 [108,0;166,0] ✓p=0,001 *p=0,003
RMSSD, мс	2-3 сут.	31,0 [20,0;45,0] *p=0,027	24,5 [20,0;35,0] *p=0,027
	9-11 сут.	44,0 [22,0;212,0] ✓p=0,026 *p=0,005	24,0 [19,0;33,0] ✓p=0,938 *p=0,005
	6 мес.	26,0 [21,0;30,0] ✓p=0,009 *p=0,022	31,0 [20,0;45,0] ✓p=0,006 *p=0,022
pNN50, %	2-3 сут.	1,0 [0,0;13,0] *p=0,399	3,0 [1,0;7,5] *p=0,399
	9-11 сут.	6,0 [1,0;16,0] ✓p=0,009 *p=0,402	3,0 [1,0;7,0] ✓p=1,000 *p=0,402
	6 мес.	4,0 [3,0;5,0] ✓p=0,011 *p=0,887	4,5 [2,0;9,5] ✓p=0,006 *p=0,887
SDANN, мс	2-3 сут.	64,5 [50,0;96,0] *p=0,857	66,0 [44,0;80,0] *p=0,857
	9-11 сут.	95,0 [82,0;125,0] ✓p=0,005 *p=0,557	97,0 [75,0;127,0] ✓p=0,007 *p=0,557
	6 мес.	99,0 [83,5;146,0] ✓p=0,902 *p=0,795	113,0 [91,0;149,0] ✓p=0,029 *p=0,795
Var, мс	2-3 сут.	1260,0 [914,0;2257,0] *p=0,029	848,5 [726,0;1110,5] *p=0,029
	9-11 сут.	1284,0 [1175,0;1451,0] ✓p=0,911 *p=0,035	1011,0 [876,0;1238,0] ✓p=0,003 *p=0,035
	6 мес.	1086,0 [976,0;1152,0] ✓p=0,026 *p=0,971	1076,0 [856,0;1339,0] ✓p=0,018 *p=0,971
VLF, мс	2-3 сут.	2055,0 [1530,0;6626,0] *p=0,003	1902,0 [1153,0;2794,5] *p=0,016
	9-11 сут.	3545,0 [1502,0;9070,0] ✓p=0,031 *p=0,018	2142,0 [1351,0;3534,0] ✓p=0,022 *p=0,018
	6 мес.	1576,0 [1327,0;2114,0] ✓p=0,025 *p=0,008	2094,0 [1361,0;3301,0] ✓p=0,011 *p=0,008
LF, мс	2-3 сут.	809,0 [365,0;1818,0] *p=0,825	769,5 [437,5;1168,0] *p=0,825
	9-11 сут.	1986,0 [538,0;1634,0] ✓p=0,001 *p=0,020	775,0 [488,0;1282,0] ✓p=0,791 *p=0,020
	6 мес.	729,0 [479,0;1413,0] ✓p=0,023 *p=0,158	831,0 [506,0;1363,0] ✓p=0,016 *p=0,158

Таблица 3. Продолжение

Показатель	Сроки оценки параметров ВРС	Группы больных	
		ОИМнСТ с предшествующим COVID-19	ОИМнСТ без предшествующего COVID-19
HF, мс	2-3 сут.	110,5 [61,0;129,0] *p=0,001	184,0 [106,0;334,0] *p=0,001
	9-11 сут.	147,0 [97,0;276,0] ✓p=0,007 *p=0,898	155,0 [88,0;305,0] ✓p=0,030 *p=0,898
	6 мес.	306,0 [206,0;441,5] ✓p=0,007 *p=0,033	187,0 [89,0;291,0] ✓p=0,733 *p=0,033

Примечание: * — достоверность различий между группами ОИМнСТ без предшествующего COVID-19 и ОИМнСТ с предшествующим COVID-19. ✓ — достоверность внутригрупповых различий значения параметра с его исходной величиной. ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ВРС — вариабельность ритма сердца, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, HF — суммарная мощность высокочастотного компонента ВРС, LF — суммарная мощность низкочастотного компонента ВРС, pNN50% — отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более чем на 50 мс, к общему числу RR-интервалов, RMSSD — корень квадратный среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов, SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов RR всех 5-минутных периодов за все время наблюдения, SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR, Var — разница между минимальным и максимальным RR-интервалом, VLF — суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВРС.

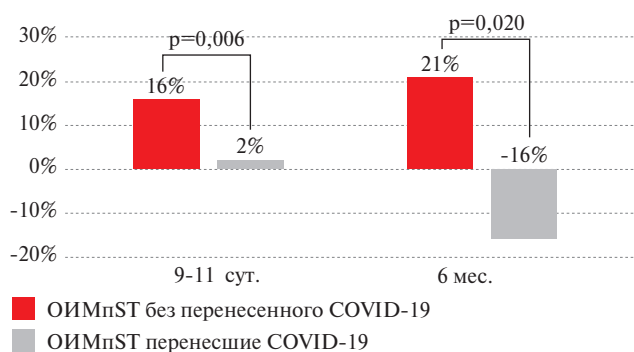


Рис. 4 Динамика вариации (Var) — разницы между минимальным и максимальным RR-интервалом у пациентов с ОИМнСТ (Δ %).

Примечание: ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, Var — разница между минимальным и максимальным RR-интервалом.

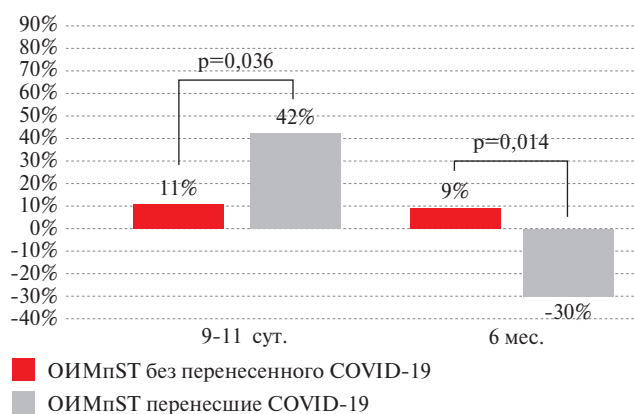


Рис. 5 Динамика суммарной мощности очень низкочастотного компонента ВРС (VLF) у пациентов с ОИМнСТ (Δ %).

Примечание: ВРС — вариабельность ритма сердца, ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019, VLF — суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВРС.

личия в динамике SDANN к 9-11 сут. отсутствуют) (рисунок 3). Примечательно, что к 9-11 сут. наблюдения величина SDANN достигала уровня референсных значений в обеих группах. К 6 мес. в основной группе значение SDANN сохранялось на достигнутом уровне, а в контрольной группе продолжало увеличиваться: прирост составил 51,6% (p=0,029) в сравнении с исходной величиной (рисунок 3).

Оценка исходного уровня pNN50% показала, что эта величина была ниже референсных значений в обеих группах и в госпитальный период (9-11 сут.) изменялась разнонаправленно: увеличивалась на 83% (p=0,009) и достигала референсных значений в основной группе, но оставалась на достигнутом уровне в контрольной группе. К 6 мес. наблюдения изменения уровня pNN50% носили разнонаправленный характер: в основной группе определялось существенное снижение на 50% (p=0,011, в сравнении со второй контрольной точкой), тогда как в контрольной группе значение pNN50% возросло на 33% (p=0,006, в сравнении со второй контрольной точкой). По абсолютным значениям Ме pNN50% обе группы достоверно не различались через 6 мес. после ОИМнСТ (таблица 3).

Исходные значения Var существенно различались: Ме в основной группе составила 1260,0 [914,0;2257,0], контрольной группе — 848,5 [726,0;1110,5]. В госпитальный период наблюдалось увеличение значения Var в контрольной группе на 16% (p=0,003), тогда как в основной группе величина Var не изменялась. К 6 мес. наблюдения изменения уровня Var носили разнонаправленный характер: в основной группе значение Var сократилось на 16% (p=0,026, в сравнении с исходной величиной), тогда как в контрольной группе значение Var про-

должало возрастать — на 21% ($p=0,018$, в сравнении с исходной величиной) (рисунок 4). Следует отметить, что по абсолютным значениям V_{ar} достоверных различий между группами в период постгоспитального наблюдения (6 мес.) не выявлено.

Исходные значения VLF в обеих группах были выше референсных (таблица 3). В госпитальный период наблюдалось увеличение величины VLF в основной группе на 42% ($p=0,031$), тогда как в контрольной группе величина VLF увеличивалась только на 11% ($p=0,022$). К 6 мес. наблюдения выявлены разнонаправленные изменения уровня VLF в исследуемых группах: в основной группе отмечено существенное снижение на 30% ($p=0,025$, в сравнении с исходной величиной), в то время как в контрольной группе значение VLF сохранялось на достигнутом уровне (+9% от исходного значения, $p=0,011$) (рисунок 5). Абсолютные значения VLF в основной группе были на 33% ($p=0,023$) ниже, чем в контрольной группе через 6 мес. после ОИМпСТ.

Оценка исходных значений LF BPC у включенных в исследование больных (таблица 3) показала, что на 2-3 сут. ОИМпСТ величина LF в обеих группах находилась в пределах референсных значений, достоверные различия между группами отсутствовали. На 9-11 сут. ОИМпСТ у пациентов основной группы выявлено более выраженное увеличение уровня LF на 59% ($p=0,001$) и значение LF достигало уровня выше референсных значений, тогда как в контрольной группе не изменялось. К 6 мес. после ОИМпСТ уровень LF снижался в основной группе на 11% ($p=0,023$) и достигал уровня ниже референсных значений, тогда как в контрольной группе величина LF увеличивалась на 7% ($p=0,016$) и находилось в референтных пределах (рисунок 6). Обращает на себя внимание тот факт, что абсолютные значения LF у больных, перенесших COVID-19, были ниже на 12% ($p=0,007$), чем у пациентов, не переносивших COVID-19 в период постгоспитального наблюдения (таблица 3).

При сравнительной оценке показателя HF установлено, что исходная величина HF в основной и контрольной группах была ниже референсных значений, причем у больных с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, на 33% ($p=0,001$) ниже, чем у больных с ОИМпСТ, не переносивших COVID-19 (таблица 3). В госпитальный и постгоспитальный периоды наблюдалась разнонаправленная динамика значения HF в обеих группах: величина HF увеличивалась на 25% ($p=0,007$) и на 64% ($p=0,033$) в основной группе, соответственно, тогда как в контрольной группе снижалась на 19% ($p=0,030$), а далее достигала уровня исходного значения, соответственно (рисунок 7). Следует отметить, что через 6 мес. после ОИМпСТ уровень HF не достигал референтных значений в обеих группах, но в основ-

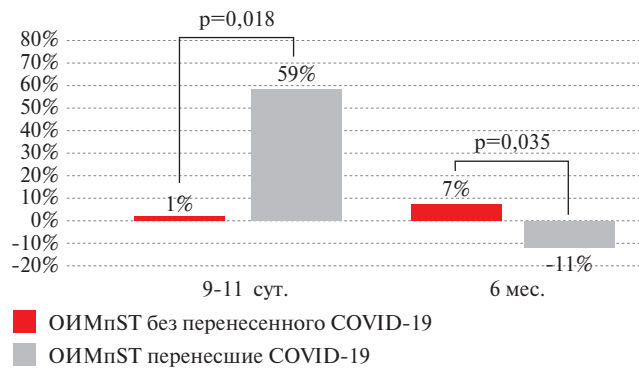


Рис. 6 Динамика суммарной мощности низкочастотного компонента BCP (LF) у пациентов с ОИМпСТ (Δ %).

Примечание: BPC — вариабельность ритма сердца, ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019, LF — суммарная мощность низкочастотного компонента BPC.

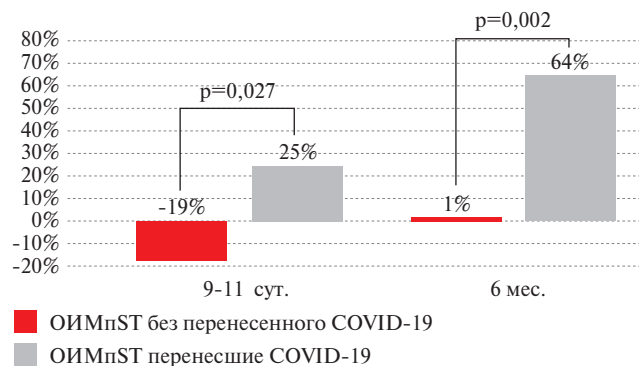


Рис. 7 Динамика суммарной мощности высокочастотного компонента BCP (HF) у пациентов с ОИМпСТ (Δ %).

Примечание: BPC — вариабельность ритма сердца, ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019, HF — суммарная мощность высокочастотного компонента BPC.

ной группе был значимо выше (на 36%, $p=0,029$), чем в контрольной группе.

Обсуждение

Анализ исходного состояния показателей BPC и их динамики в госпитальный и постгоспитальный периоды наблюдения у пациентов с ОИМпСТ в обеих группах выявил статистически значимые различия ($p<0,05$), а характер динамики параметров BPC зависел от сроков наблюдения и в ряде случаев оказался разнонаправленным. В госпитальный период наблюдения увеличение значения ряда параметров BPC — SDNN, RMSSD, VLF, LF у пациентов ОИМпСТ, перенесших COVID-19, было более выражено в сравнении с группой больных без COVID-19 в анамнезе (рисунки 1, 2, 5, 6), однако величина V_{ar} в наибольшей степени возрастала в контрольной группе. Различий в динамики SDANN не наблюдалось, в то время как изменения

величины HF носили разнонаправленный характер в обеих группах. В постгоспитальный период в контрольной и основной группах регистрировалась разнонаправленная динамика большинства параметров ВРС: RMSSD, Var, LF, а также более выраженный прирост величины VLF и HF в основной группе, в то время как наибольший прирост SDANN отмечался в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что перенесенный COVID-19 у пациентов с ОИМпST, оказывал влияние на характер ВРС при ОКС и развивающемся ОИМ, что, вероятно, обусловлено выраженным вегетативным дисбалансом с преобладанием симпатикотонии и снижением парасимпатического влияния, более значимой активацией гуморальных механизмов, включая ренин-ангиотензиновую систему [22]. Подтверждением симпатикотонии в этом случае служат более выраженные увеличения ВРС в ранний госпитальный период у пациентов с ОИМпST с перенесенным COVID-19: SDNN на 46%, LF на 59%. Более значимое увеличение VLF на 42% у больных основной группы свидетельствует о более выраженной реакции ренин-ангиотензиновой системы. Отсутствие значимого увеличения Var в основной группе в госпитальный период свидетельствует о более выраженной монотонности ритма. Полученные в ходе работы результаты свидетельствуют о снижении парасимпатической активности у пациентов с ОИМпST с перенесенным COVID-19 — более низкое абсолютное значение HF и рNN50% на 2-3 сут. ОИМпST. У лиц, перенесших COVID-19, величина SDNN и LF на 9-11 сут. возрастает в значительно большей степени, превышая референсные значения, в сравнении с динамикой указанных параметров в контрольной группе, где их величины имеют однонаправленный, но менее выраженный прирост, достигая референсных значений. Однако величина SDANN, также характеризующая уровень симпатикотонии, в равной степени возрастала в контрольной и основной группах, достигая лишь референсных значений. Примечательно, что, в отличие от контрольной группы, в основной группе на 9-11 сут. отмечена более выраженная активация парасимпатического тонуса, что подтверждается более высокими значениями RMSSD и более выраженным увеличением HF.

Несмотря на более выраженную динамику показателей ВРС на 9-11 сут. и к 6 мес. наблюдения величина большинства параметров (SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF) у лиц, перенесших COVID-19, достоверно отличалась от значений указанных показателей у лиц, не переносивших COVID-19. Исключение составляли величины рNN50% и Var, которые как в основной группе, так и в контрольной группе были сопоставимы.

Таким образом, если типичные изменения параметров ВРС при ОИМ, без предшествующей ко-

ронавирусной инфекции, заключаются в слабовеяженной симпатикотонии в госпитальный период и более выраженной симпатикотонии в постгоспитальный период⁴, то у лиц с ОИМ, перенесших COVID-19, наблюдается более выраженная симпатикотония в госпитальный период с дальнейшим нарастанием симпатикотонии в постгоспитальный период.

В работе впервые установлено, что существенное снижение парасимпатического тонуса и достаточно выраженная симпатикотония наблюдается у пациентов с ОИМпST, перенесших коронавирусную инфекцию, на госпитальном и постгоспитальном этапах. Перенесенная коронавирусная инфекция, инициирует активацию симпатической нервной системы, в связи с чем применение β -блокаторов оказывает положительное влияние на восстановление симпатико-парасимпатической регуляции. В связи с этим представляется целесообразным применять более высокие дозы β -блокаторов у пациентов с ОИМпST, перенесших COVID-19, для восстановления симпатико-парасимпатического баланса. Замедление восстановления и адаптации, с одной стороны, и дисбаланс вегетативной нервной системы, с другой, могут способствовать развитию жизнеугрожающих аритмий и фатального исхода [23]. В связи с указанными особенностями восстановления нейрогуморальных механизмов регуляции миокарда, при выборе фармакотерапии на госпитальном и постгоспитальном этапах, повышении ее эффективности, при построении реабилитационных программ и прогнозировании их эффективности у пациентов с ОИМпST, перенесших коронавирусную инфекцию, следует учитывать наличие у них более продолжительного периода выраженной симпатикотонии.

Заключение

Пациенты с ОИМпST, перенесшие COVID-19, в период госпитального лечения имеют более высокие показатели ВРС, характеризующие влияние симпатической регуляции (SDNN, LF), ее нейрогуморального компонента (VLF) и более низкие показатели ВРС, характеризующие парасимпатическую регуляцию (HF, рNN50%).

Перенесенный COVID-19, ассоциируется с разнонаправленным изменением параметров ВРС у па-

⁴ Коробова, В.Н. Особенности показателей variability ритма сердца у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда на фоне госпитальной и постгоспитальной реабилитации. В. Н. Коробова. Молодежь — практическому здравоохранению: Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков, Тверь, 18 мая 2018 года. — Тверь: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018; С. 506-510.

циентов с ОИМпСТ в первые 6 мес. после коронарного события (снижение величины параметров ВРС: RMSSD, pNN50%, LF, VLF, Var и увеличение HF).

Перенесенная COVID-19, ассоциирована с замедлением восстановления показателей ВРС у пациентов с ОИМпСТ в первые 6 мес. после коронарного

события (более низкие абсолютные значения параметров ВРС: SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF).

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

Литература/References

- Gazaryan GA, Tyurina LG, Nefedova GA, et al. Optimizing the treatment approach for ST-segmentelevation myocardial infarction in the chest leads. *Clinical medicine*. 2021;27(4):339-47. (In Russ.) Газарян Г.А., Тюрин Л.Г., Нефедова Г.А. и др. Оптимизация тактики лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в грудных отведениях. *Клиническая медицина*. 2021;27(4):339-47. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-4-339-347.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-7. doi:10.7861/clinmed.2020-0896.
- Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607. doi:10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
- Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021;9(8):957. (In Russ.) Амброзино П., Калькатерра И., Молино А. и др. Стойкая эндотелиальная дисфункция при подостром синдроме COVID-19: исследование "Случай-контроль". *Биомедицина*. 2021;9(8):957. doi:10.3390/biomedicines9080957.
- Meizinger C, Klugherz B. Focal ST-segment elevation without coronary occlusion: myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis associated with COVID-19-a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(2):ytaa532. doi:10.1093/ehjcr/ytaa532.
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
- Sergeeva VA, Lipatova TE. COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(1):26-32. (In Russ.) Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(1):26-32. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32.
- Sudzhaeva S. Viral myocarditis in the conditions of COVID-19 pandemic. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(2):206-24. (In Russ.) Суджаева С.Г. Вирусный миокардит в условиях пандемии COVID-19. *Кардиология в Беларуси*. 2022;14(2):206-24. doi:10.34883/Pl.2022.14.2.006.
- Ho JS, Sia CH, Chan MY, et al. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung*. 2020;49(6):681-5. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.
- Khazova EV, Valikhmetov RV, Bulashova OV, et al. Cardio arrhythmias in new coronavirus infection (COVID-19). *Practical medicine*. 2021;19(6):10-3. (In Russ.) Хазова Е.В., Валихметов Р.В., Булашова О.В. и др. Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Практическая медицина*. 2021;19(6):10-3. doi:10.32000/2072-1757-2021-6-10-13.
- Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):194-209. doi:10.1038/s41569-020-00469-1.
- Roitman EV. The recovery of endothelial function in novel coronavirus infection COVID-19 (review). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):78-86. (In Russ.) Ройтман Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(14):78-86. doi:10.21518/2079-701X-2021-14-78-86.
- Talasaz AH, Kakavand H, Van Tassell B, et al. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):249-59. doi:10.1007/s10557-020-07037-2.
- Bulgakova S, Bulgakov S, Zakharova N, et al. Change of heart rate variability in patients with different clinical forms of coronary heart disease. *Vrach (The Doctor)*. 2017;6:55-7. (In Russ.) Булгакова С., Булгаков С., Захарова Н. и др. Изменение вариабельности сердечного ритма у пациентов с разными клиническими формами ишемической болезни сердца. *Врач*. 2017;6:55-7.
- Kieger RE. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann. Noninvasive. Electrocardiol*. 2005;10(1):88-101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.
- Bokeriya LA, Bokeriya OL, Volkovskaya IV. Variabel'nost' serdech-nogo ritma: metody izmereniya, interpretaciya, klinicheskoe ispol'zovanie. *Annaly aritmologii*. 2009;4:21-32. (In Russ.) Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009;4:21-32.
- Mihin VP, Korobova VN, Harchenko AV, et al. Znacheniya parametrov variabel'nosti ritma serdca s ispol'zovaniem kratkorochnykh zapisej u bol'nyh s ostroj koronarnoj patologiej v usloviyah gosital'noj i postgosital'noj reabilitacii. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2018;2(66):39-43. (In Russ.) Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В. и др. Значения параметров вариабельности ритма сердца с использованием краткосрочных записей у больных с острой коронарной патологией в условиях госпитальной и постгоспитальной реабилитации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;2(66):39-43. doi:10.19163/1994-9480-2018-2(66)-39-43.
- Skazkina VV, Popov KA, Krasikova NS. Spectral analysis of signals of autonomic regulation of blood circulation in patients with COVID-19 and arterial hypertension. *Cardio-I T*. 2021;8(2):201. (In Russ.) Сказкина В.В., Попов К.А., Красикова Н.С. Спектральный анализ сигналов вегетативной регуляции кровообращения пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией. *Кардио-И Т*. 2021;8(2):201. doi:10.15275/cardioit.2021.0201.
- Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.

20. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
21. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014;(2):6-71. (In Russ.) Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;(2):6-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
22. Samantha L Cooper, Eleanor Boyle, Sophie R Jefferson, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. Int J Mol Sci. 2021;22(15):8255. doi:10.3390/ijms22158255.
23. Lusov VA, Volov NA, Gordeev IG, et al. Heart rate variability dynamics in acute phase of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2007;(3):31-5. (In Russ.) Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. и др. Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2007;(3):31-5.

Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна

Осипова О.А.^{1,2}, Гостева Е.В.^{1,3}, Жернакова Н.И.¹, Шепель Р.Н.², Пономаренко Т.Н.¹, Иншакова К.Ю.¹, Драпкина О.М.²

¹ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России".

Москва; ³ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко". Воронеж, Россия

Цель. Оценить особенности суточного профиля артериального давления (АД) и системного воспаления у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия обструктивного апноэ сна (ОАС).

Материал и методы. Проведено одномоментное когортное исследование, в которое было включено 132 больных ИБС в возрасте 62,3±6,9 лет. В зависимости от наличия ОАС все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=60) — без ОАС, 2 группа (n=72) — с ОАС. Системное воспаление оценивали с помощью индексов — NLR (соотношение нейтрофилы/лимфоциты), PLR (соотношение тромбоциты/лимфоциты), MLR (соотношение моноциты/лимфоциты), системный воспалительный индекс (SII) — тромбоциты×нейтрофилы/лимфоциты. Проводили мониторинг АД с оценкой среднесуточных значений, циркадного ритма, вариабельности.

Результаты. Установлено, что пациенты с ОАС имели более высокие цифры ночного АД (p<0,05), вариабельность в течение суток (p<0,05). У пациентов 2-й группы патологический профиль АД выявлен в 66,7% случаев, 1-й группы — в 36,7%. Используемые индексы, свидетельствующие о системном воспалении, у пациентов с ОАС были достоверно выше, чем в группе без ОАС — NLR на 18,8% (p<0,01), PLR на 22,5% (p<0,01), MLR на 19,0% (p<0,01), SII на 41,0% (p<0,001).

Заключение. Установлено, что пациенты с ИБС при наличии ОАС имеют более выраженное системное воспаление, чаще имеют патологический суточный профиль АД ("non-dipper", "night-peaker"), вариабельность АД, более высокие значения среднесуточного, дневного и ночного АД по сравнению с пациентами без ОАС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, обструктивное апноэ сна, системное воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/08-2023

Рецензия получена 25/09-2023

Принята к публикации 11/10-2023



Для цитирования: Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И., Шепель Р.Н., Пономаренко Т.Н., Иншакова К.Ю., Драпкина О.М. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3705. doi:10.15829/1728-8800-2023-3705. EDN FFJJAW

24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea

Osipova O.A.^{1,2}, Gosteva E.V.^{1,3}, Zhernakova N.I.¹, Shepel R.N.², Ponomarenko T.N.¹, Inshakova K.Yu.¹, Drapkina O.M.²

¹Belgorod National Research University. Belgorod; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow;

³N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To evaluate 24-hour blood pressure (BP) profile and systemic inflammation in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the presence of obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. This cross-sectional cohort study included 132 patients with CAD aged 62,3±6,9 years. Depending on OSA, all patients were divided into 2 groups: group 1 (n=60) — without OSA,

group 2 (n=72) — with OSA. Systemic inflammation was assessed using neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), Systemic immune-inflammation index (SII) — platelets×neutrophils/lymphocytes. Blood pressure was monitored with assessment of average daily values, circadian rhythm, and variability.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova_75@inbox.ru

[Осипова О.А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Жернакова Н.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0001-7648-0774, Шепель Р.Н. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Пономаренко Т.Н. — к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-4056-0765, Иншакова К.Ю. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4047-1221, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Results. Patients with OSA had higher nighttime blood pressure values ($p<0,05$) and 24-hour variability ($p<0,05$). In group 2 patients, a pathological blood pressure profile was detected in 66,7% of cases, while in group 1 — in 36,7%. The systemic inflammation indices were significantly higher in patients with OSA than in the group without OSA — NLR by 18,8% ($p<0,01$), PLR by 22,5% ($p<0,01$), MLR by 19,0% ($p<0,01$), SII by 41,0% ($p<0,001$).

Conclusion. We established that patients with coronary artery disease and OSA have more pronounced systemic inflammation, more often have a pathological 24-hour BP profile ("non-dipper", "night-peaker"), BP variability, higher values of average 24-hour, daytime and nighttime BP compared with patients without OSA.

Keywords: hypertension, coronary artery disease, obstructive sleep apnea, systemic inflammation.

Relationships and Activities: none.

Osipova O.A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E.V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Zhernakova N.I. ORCID: 0000-0001-7648-

0774, Shepel R.N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Ponomarenko T.N. ORCID: 0009-0007-4056-0765, Inshakova K.Yu. ORCID: 0000-0003-4047-1221, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
osipova_75@inbox.ru

Received: 23/08-2023

Revision Received: 25/09-2023

Accepted: 11/10-2023

For citation: Osipova O.A., Gosteva E.V., Zhernakova N.I., Shepel R.N., Ponomarenko T.N., Inshakova K.Yu., Drapkina O.M. 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3705. doi:10.15829/1728-8800-2023-3705. EDN FFJJAW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВ — индекс времени, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MLR — monocyte lymphocyte ratio (количественное соотношение моноцитов и лимфоцитов), NLR — neutrophil/lymphocyte ratio (количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов), PLR — platelet/lymphocyte ratio (количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов), SII — Systemic immune-inflammation index (системный воспалительный индекс).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Обструктивное апноэ сна (ОАС) — наиболее распространенная форма нарушения дыхания во сне, приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока и оказывает влияние на тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний.
- При ОАС перемежающаяся гипоксия приводит к повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров.

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и ОАС имеют патологический суточный ритм артериального давления ("dipper", "night-peaker").
- Системное воспаление при ОАС проявляется увеличением индексов, характеризующих воспаление (PLR, NLR, MLR, SII).

Key messages

What is already known about the subject?

- Obstructive sleep apnea (OSA), the most common form of sleep-disordered breathing, results in reduced or absent airflow and influences the severity of cardiovascular disease.
- In OSA, intermittent hypoxia leads to increased levels of circulating inflammatory markers.

What might this study add?

- Patients with stable coronary artery disease and OSA have an abnormal circadian BP profile ("dipper", "night-peaker").
- Systemic inflammation in OSA is manifested by an increase in inflammation indices (PLR, NLR, MLR, SII).

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире, а артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет и курение являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Росстата ежегодная смертность от ИБС среди населения России составляет 27% [1]. Распространенность стенокардии, как самой часто встречающейся формы ИБС в популяции, увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: с 5-7% среди женщин в возрасте 45-64 лет до 10-12% среди женщин

в возрасте 65-85 лет, и с 4-7% среди мужчин в возрасте 45-64 лет до 12-14% среди мужчин в возрасте 65-85 лет [1].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — наиболее распространенная форма нарушения дыхания во сне — характеризуется повторяющимся частичным или полным закрытием верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока [2]. Распространенность ОАС в популяции, по данным Mahajan SK, et al. (2022) оценивается до 17% среди мужчин и 9% среди женщин в возрасте 50-70 лет [3]. Распространенность ОАС среди лиц старших

возрастных групп достигает 30% у мужчин и 20% у женщин [4]. За последние годы проведены крупномасштабные эпидемиологические исследования, изучающие взаимосвязь между апноэ во сне и сердечно-сосудистыми исходами [5]. Была показана тесная взаимосвязь ОАС и стабильной ИБС, в связи с этим ОАС стали рассматривать как дополнительный значимый фактор риска ССЗ [3]. Колебания внутригрудного давления, вызванные затрудненным дыханием, создают значительную механическую нагрузку на сердце и крупные сосуды, а перемежающаяся гипоксия при ОАС приводит к повышенной симпатической активации, эндотелиальной дисфункции, резкому повышению артериального давления (АД), метаболическим нарушениям, повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров и гиперкоагуляции, что в перспективе может индуцировать поражение коронарных артерий и способствовать развитию полиморбидности [6, 7].

Механизмы, объясняющие связь между ОАС и ССЗ, до конца не изучены. Предполагается, что к факторам, которые обуславливают механизмы эту связи, относятся устойчивая симпатическая активация, которая приводит к повышению систолического АД (САД), нарушениям свертывающей системы крови, окислительно-восстановительных факторов, которые как следствие вызывают воспалительный и иммунный ответы, способствуя, тем самым, активации эндотелиальных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов, что приводит к повреждению эндотелия и его дисфункции [8, 9].

Распространенность ОАС среди пациентов с АГ составляет 30-83% [10]. Была продемонстрирована линейная зависимость между средним уровнем АД в течение 24 ч и индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) независимо от сопутствующих факторов, включая возраст, ожирение, пол [11]. В последние годы активно изучается взаимосвязь тяжести проявления ОАС и АГ. В 2020г в клиническом исследовании с участием 4500 человек с ОАС, было показано, что наличие даже легкой формы ОАС увеличивает вероятность наличия АГ на 78% по сравнению с лицами без ОАС. В этом анализе взаимосвязи между легкой формой ОАС и АГ авторы приходят к выводу, что гипертония начинается у пациентов с ОАС с пятью событиями апноэ в час [12]. Полученные в этом исследовании результаты изменили понятие традиционных пороговых значений тяжести ОАС и позволили выдвинуть новые научные задачи в рамках изучения данной категории больных. Результаты метаанализа 2018г, объединяющего 26 оригинальных исследований с участием >51 тыс. человек, подтвердили зависимость доза-реакция между АГ и легкой формой ОАС — отношение шансов (ОШ) =1,184, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,093-1,274 ($p<0,05$), умеренным ОАС — ОШ

=1,316, 95% ДИ: 1,197-1,433 ($p<0,05$) и тяжелым ОАС — ОШ =1,561, 95% ДИ: 1,287-1,835 ($p<0,05$) [13].

Характерная для ОАС фрагментация сна еще больше увеличивает симпатическую активацию и ослабляет тонус блуждающего нерва, приводя к увеличению частоты сердечных сокращений и АД, что в целом способствует развитию АГ с преобладанием недостаточного снижения САД или диастолического АД (ДАД) <10% (профиль "non-dipper"). По этой причине частота выявления ОАС увеличивается до 70-85% у пациентов с резистентной к лечению АГ и достигает ≥90% у лиц с рефрактерной гипертонией [14]. По данным российских авторов, обнаруживается и обратная связь, ~20-30% больных АГ имеют ОАС [15]. Вместе с тем, особенности суточного профиля АД и системного воспаления у больных со стабильной стенокардией при ассоциации с ОАС недостаточно изучены. В связи с этим цель настоящего исследования — оценить особенности суточного профиля АД и системного воспаления у больных ИБС в зависимости от наличия ОАС.

Материал и методы

На базе городской поликлиники № 18 (г. Воронеж) и областной клинической больницы святителя Иоасафа (г. Белгород) с 05.2021 по 05.2023гг обследовано 132 пациента в возрасте $62,3 \pm 6,9$ лет, из них 37 (28%) женщин, 95 (72%) мужчин. Критерии включения: 1) стабильная стенокардия функционального класса (ФК) 2-3; 2) АГ 1-2 ст., 2 стадии, риск 3-4; 3) ОАС средней ст.; 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: 1) возраст <45 лет; 2) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК по NYHA (New-York Heart Association); 3) инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; 4) острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в предыдущие 6 мес.; 5) применение иммуномодулирующей терапии; 6) тяжелые поражения печени, почек; 7) онкозаболевания в анамнезе.

Диагноз АГ выставляли в соответствии с рекомендациями 2020г [16], ИБС — в соответствии с рекомендациями 2020г [1]. ОАС диагностировали при наличии клинических критериев А или Б и критерия С (ИАГ): А — чрезмерная дневная сонливость, необъясняемая другими факторами; Б — не <2-х из следующих критериев, необъясняемых другими факторами (сильный и ежедневный храп, ощущение удушья во время сна, невозстанавливающий сон, дневная усталость); С — ИАГ ≥5. Уровень тяжести ОАС оценивали по частоте возникновения респираторных событий: легкая степень — 5-15 событий в час; умеренная — 15-30 событий в час; тяжелая ≥30 событий в час [17, 18].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на аппарате "Кардиотехника — 04-АД-3(М) (Инкарт, Россия) с оценкой среднесуточного уровня САД и ДАД, суточного профиля АД, вариабельности АД, величины и скорости утреннего подъема АД. Об АГ свидетельствовали дневные значения АД ≥135/85 мм рт.ст., ночные

Таблица 1

Оптимальная фармакотерапия обследованных пациентов

Медикаментозная терапия	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Возраст, лет (M±SD)	61,8±6,7	63,6±5,7
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	48 (80)	59 (81,9)
Блокатор рецепторов ангиотензина II, n (%)	12 (20)	13 (18,1)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	53 (88,3)	66 (91,7)
Тиазидоподобные диуретики, n (%)	36 (46)	32 (44,4)
Антитромбоцитарная терапия, n (%)	60 (100)	70 (97,2)
Нитраты, n (%)	16 (26,7)	17 (23,6)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	33 (55)	36 (50)

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп больных

Показатели, единицы измерения	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Возраст, лет (M±SD)	61,8±6,7	63,6±5,7
Мужчины, n (%)	43 (71,7)	52 (72,2)
Женщины, n (%)	17 (28,3)	20 (27,7)
Кл. САД, мм рт.ст.	146 (134; 154)	152 (138; 163)
Кл. ДАД мм рт.ст.	89 (82; 98)	94 (88; 101)
АГ 1 степени, n (%)	52 (86,7)	60 (83,3)
АГ 2 степени, n (%)	8 (13,3)	12 (16,7)**
ХСН I-II ФК, n (%)	55 (91,7)	68 (94,4)*
Стенокардия 1 ФК, n (%)	7 (11,7)	6 (8,3)
Стенокардия 2 ФК, n (%)	53 (88,3)	66 (91,7)
Курение, n (%)	21 (35)	34 (47,2)**
Ожирение (в т.ч. абдоминальное), n (%)	51 (85,0)	67 (93,1)*
Наследственность, n (%)	46 (76,7)	58 (80,6)
ИМТ, кг/м ² , Ме (25;75)	28,3 (24,2; 32,8)	30,8 (26,4; 33,7)*
ОХС, ммоль/л, Ме (25;75)	5,2 (4,5; 5,8)	5,4 (4,6; 6,0)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (25;75)	2,0 (1,8; 2,4)	2,3 (1,8; 2,9)*
ТГ, ммоль/л, Ме (25;75)	2,3 (1,6; 2,9)	2,8 (2,1; 3,4)**
Глюкоза, ммоль/л, Ме (25;75)	5,4 (4,6; 6,0)	5,2 (4,8; 5,9)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (25;75)	88 (76; 95)	81 (72; 88)*
ФВ ЛЖ (%), Ме (25;75)	55 (52; 60)	53 (50; 59)

Примечание: * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ между группами больных, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, Кл. ДАД — клиническое диастолическое артериальное давление, Кл. САД — клиническое систолическое артериальное давление, Ме — медиана, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

≥120/70 мм рт.ст. По степени снижения АД в ночные часы выделяли 4 типа суточного ритма АД: нормальная степень ночного снижения АД ("dipper") — 10-20%, недостаточная степень ночного снижения АД ("non-dipper") <10%, повышенная степень ночного снижения АД ("over-dipper") >20%, устойчивое повышение ночного АД ("night reaker") <0. Для суждения о стабильности повышения АД оценивали индекс времени (ИВ), в течение которого наблюдалось повышение АД. У здоровых лиц верхние значения ИВ одинаковы для дневного и ночного времени и не >15%. Значения ИВ до 30% считали "возможно" повышенными, ИВ >30% — несомненным повышением АД. При ИВ >50% (днем и/или ночью) говорили о стабильной АГ. Пороговые значения вариабельности для САД в дневные, и в ночные часы составляют 15 мм рт.ст., для ДАД 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью. Вариабель-

ность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4-х пороговых значений [19].

Процедуру проводили натощак в утренние часы с 8:00 до 10:00, использовали цельную кровь (с этилендиаминтетрауксусной кислотой). Анализатор SYSMEX XT 2000i/SYSMEX XE 2100. Концентрацию лейкоцитов определяли кондуктометрическим способом с использованием метода гидродинамической фокусировки. Дифференцировку лейкоцитов на субпопуляции — проточной цитометрией с использованием полупроводникового лазера. В случае необходимости применяли световую микроскопию. При необходимости дополнительно проводили ручной подсчет лейкоцитарной формулы с подсчетом молодых форм нейтрофилов (в т.ч. точным подсчетом палочкоядерных нейтрофилов) и количественной оценкой всех патологических форм лейкоцитов (при их

Таблица 3

Результаты СМАД в изучаемых группах больных (Me (Q25; Q75))

Показатели, единицы измерения	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	142 (132; 150)	148 (134; 157)*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	89 (78; 102)	93 (85; 103)*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	145 (130; 158)	154 (139; 160)
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	92 (80; 105)	96 (86; 105)
Средненочное САД, мм рт.ст.	132 (122; 142)	142 (130; 150)
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	84 (76; 98)	90 (84; 100)
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	10 (12; 13)	13 (9; 16)*
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	10 (8; 13)	12 (10; 15)*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	10 (8; 11)	11 (8; 12)*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	8 (7; 10)	11 (10; 13)**
ИБ САД (%)	65 (58; 86)	78 (64; 85)*
ИБ ДАД (%)	70 (64; 82)	82 (74; 86)*
Dipper, чел. (%)	38 (63,3)	24 (33,3)**
Non-dipper, чел. (%)	20 (33,3)	36 (50)*
Night-peaker, чел. (%)	2 (3,3)	12 (16,7)**
Over-dipper, чел. (%)	—	—

Примечание: * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ между группами больных; Me — медиана, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени.

наличии). Количество тромбоцитов определяли методом Фонио (микроскопия окрашенного мазка).

Общий анализ крови был выполнен по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов. Рассчитывали индексы: системный воспалительный индекс (SI) = $\text{тромбоциты} \times \text{нейтрофилы} / \text{лимфоциты}$; NLR (количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов): $\text{NLR} = \text{N} / \text{L}$; PLR, соотношение абсолютного количества тромбоцитов (P) и лимфоцитов (L), по формуле: $\text{PLR} = \text{P} / \text{L}$, MLR соотношение абсолютного количества моноцитов (M) и лимфоцитов (L), по формуле: $\text{MLR} = \text{M} / \text{L}$.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 2016. Оценивали нормальность распределения непрерывных данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для их сравнения применяли независимый выборочный T-критерий. Непрерывные переменные, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25, Q75]. Для их сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные указаны как количество случаев (n) с частотой в %. Значение $p < 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

Результаты

В зависимости от наличия синдрома ОАС все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=60) — без ОАС, 2 группа (n=72) — с ОАС. В соответствии с рекомендациями [1, 16] все больные получали идентичную антигипертензивную и противоишемическую, гиполипидемическую

и антитромбоцитарную терапию. Терапию нитратами получали 16 (26,7%) пациентов. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов и тиазидоподобных диуретиков было сбалансированным между двумя группами. Блокаторы кальциевых каналов несколько чаще получали пациенты 1 группы, однако статистически значимых различий между группами не было ($p > 0,05$) (таблица 1). Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 2.

При сравнительном анализе установлено, что пациенты 2 группы по сравнению с 1 группой на 20,4% чаще имели АГ 2 ст. ($p < 0,01$), на 7,7% — ХСН I-II ФК ($p < 0,05$), на 8,7% — ожирение (в т.ч. абдоминальное) ($p < 0,05$), на 25,8% чаще курили ($p < 0,01$). У пациентов 2 группы достоверно выше были показатели индекса массы тела — на 8,8% ($p < 0,05$), уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — на 15,0% ($p < 0,05$), триглицеридов — на 21,7% ($p < 0,01$), глюкозы плазмы натощак — на 13,0% ($p < 0,05$) и ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации — на 8,0% ($p < 0,05$). По остальным клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным параметрам группы были сопоставимы между собой.

Результаты СМАД представлены в таблице 3.

При сравнительном анализе результатов СМАД установлено, что пациенты с ОАС при сопоставимых среднесуточных и среднедневных значениях САД и ДАД имели более высокие цифры средненочного САД на 7,6% ($p < 0,05$) и ДАД на 7,1% ($p < 0,05$). Пациенты 2 группы имели более высокую

Таблица 4

Исследование системное воспаление в исследуемых группах пациентов (Me (Q25; Q75))

Показатели, единицы измерения	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=72)
Количество лейкоцитов, тыс./мкл	5,76 (4,92; 6,62)	6,21 (4,60; 7,26)
Количество тромбоцитов, тыс./мкл	240 (210; 266)	285 (219; 307)
Количество нейтрофилов, тыс./мкл	3,23 (2,53; 4,01)	3,72 (2,50; 4,39)
Количество лимфоцитов, тыс./мкл	1,96 (1,65; 2,51)	1,90 (1,20; 1,81)
Количество моноцитов, тыс./мкл	0,42 (0,32; 0,51)	0,47 (0,35; 0,58)
СОЭ (мм/ч)	11 (4; 22)	12 (5; 21)
Индекс NLR	1,65 (1,01; 2,43)	1,96 (1,38; 3,66)**
Индекс PLR	122,4 (83,7; 161,2)	150,0 (49,9; 255,8)**
Индекс MLR	0,21 (0,13; 0,31)	0,25 (0,19; 0,48)**
Индекс SII	396 (212; 646)	558 (302; 1123)***

Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — между группами больных, Me — медиана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, NLR — соотношение количества нейтрофилов/лимфоцитов, PLR — соотношение тромбоцитов/лимфоцитов, MLR — соотношение моноцитов/лимфоцитов, Индекс SII — соотношение количества тромбоцитов×нейтрофилов/лимфоцитов.

вариабельность как в дневные часы — САД (13,0%, $p < 0,05$), ДАД (10,0%, $p < 0,05$), так и в ночные — САД (12,0%, $p < 0,05$), ДАД (37,5%, $p < 0,01$). В обеих группах у пациентов имелась стабильная АГ (ИБ $> 50\%$), однако ИБ САД (16,7%, $p < 0,05$) и ДАД (14,6%, $p < 0,05$) во второй группе был достоверно выше.

Особый интерес представляют результаты оценки степени ночного снижения АД. Так, пациенты 2 группы в 66,7% случаев (48 чел.) имели патологический профиль, из них "non-dipper" (75%) и "night-peaker" (25%) в отличие от группы 1 — 36,7% (22 чел.) из которых "non-dipper" (93,8%) и "night-peaker" (6,2%), что свидетельствует о более неблагоприятном течении АГ у лиц с коморбидностью ИБС и ОАС.

Результаты исследования системного воспаления в обеих группах пациентов представлены в таблице 4.

По результатам общего анализа крови установлено, что количество лейкоцитов, в т.ч. лейкоцитарная формула, и тромбоцитов находились в пределах нормальных значений в обеих изучаемых группах. В то же время, используемые в настоящее время индексы, свидетельствующие об системном воспалении, у пациентов с ОАС были достоверно выше, чем в группе без ОАС — NLR (на 18,8%, $p < 0,01$), PLR (на 22,5%, $p < 0,01$), MLR (на 19,0%, $p < 0,01$), SII (на 41,0%, $p < 0,001$).

Обсуждение

При ОАС первоначальное расширение сосудов, вызванное гипоксией, сменяется их сужением, что оказывает опосредованное влияние на эндотелиальную функцию, включая системное воспаление, повышение продукции эндотелина и снижение выработки оксида азота. Повторяющиеся эпизоды остановки дыхания из-за коллап-

са верхних дыхательных путей во время сна у лиц с ОАС повышают риск развития АГ, а также связаны с повреждением органов-мишеней и развитием ССЗ. Прекращение эпизода апноэ или гипопноэ при ОАС вызывает острое и преходящее повышение АД. В нашем исследовании установлено влияние наличия коморбидности ОАС, у пациентов со стабильной ИБС, на повышение среднесуточного и среднедневного значения АД, а также выраженную высокую вариабельность в дневные и ночные часы САД и ДАД по сравнению с пациентами без наличия ОАС.

В рекомендациях Российского кардиологического общества (2020) в соответствии со стандартным протоколом диагностики АГ необходим, а также мониторинг АД на дому или СМАД. Благодаря методике СМАД возможна оценка не только средних значений САД и ДАД, но и суточной вариабельности АД, циркадного профиля АД с определением индивидуального статуса по степени ночного снижения АД.

В обеих группах пациентов выявлена стабильная АГ, однако при наличии у больных ОАС индекс вариабельности САД и ДАД значительно выше. В недавно проведенном исследовании Liu J, et al. (2022), было продемонстрировано, что ночное АД является более специфическим фактором, определяющим жесткость артерий у лиц с гипертензией. При этом мало известно о роли соотношения дневного и ночного АД, показателе циркадного паттерна АД, который является более специфическим определяющим фактором жесткости артерий у людей с недостаточным снижением АД в ночные часы [20]. В связи с этим полученные результаты повышенной вариабельности АД, повышенного ночного АД, патологических циркадных колебаний АД с паттерном "non-dipper" у лиц с ОАС также может свидетельствовать о прогрессировании артери-

альной жесткости [21]. Иными словами, ОАС может быть одним из факторов, predisposing к системному гемодинамическому атеротромботическому синдрому, рассматриваемому как взаимосвязь сосудистых заболеваний и вариабельности АД. В когортном исследовании Sleep (Wisconsin Sleep Cohort Study) (наблюдение в среднем 7,2 года) показано, что у лиц с ИАГ от 5 до 15 событий в час в 3 раза повышался риск развития паттерна "non-dipper" [22]. В настоящем исследовании в группе пациентов с ИБС и ОАС патологический тип ночного снижения АД регистрировался в 66,7%, из них "non-dipper" 75% и "night-peaker" 25%, в то время, как только при ИБС у 53,3%, из которых "non-dipper" 93,8% и "night-peaker" 6,2%, что, по нашему мнению, свидетельствует о более неблагоприятном течении АГ у лиц с коморбидностью ИБС и ОАС.

Кроме того, изучение вариабельности АД является частью оценки сердечно-сосудистого риска. На суточные изменения АД в большей степени влияет цикл бодрствование-сон. Как характер, так и степень вариабельности АД имеют прогностические значения [23]. Пациенты 2 группы имели более высокую вариабельность САД в течение суток ($p < 0,05$), при этом вариабельность ДАД также наблюдалась в дневные часы ($p < 0,05$), однако имела более выраженные показатели в ночные часы ($p < 0,01$).

В проведенных исследованиях у пациентов с ОАС наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, интерлейкин-1, С-реактивный белок и фактор некроза опухоли α , а также признаки активации лейкоцитов [24]. Появляется все больше доказательств того, что уровни нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов повышаются при ограничении сна и, что их соотношение независимо связано с тяжестью ОАС [25]. В кардиологии индекс PLR изучен у па-

циентов с сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом [26], а NLR недавно появился в качестве чувствительного маркера воспаления с прогностическими значениями при ИБС [27]. В нашем исследовании определена роль воспаления по специфическим индексам NLR, MLR, PLR и SII, которые показали, что наличие коморбидной патологии в виде ОАС у пациентов стабильной ИБС является синергистом активации иммуновоспалительных механизмов, которые, возможно, запускают патогенетический каскад регрессирования хронической сердечной недостаточности. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что ОАС может усугублять системное воспаление у пациентов с ИБС.

Заключение

Резюмируя вышеизложенные данные, следует заключить, что при наличии ОАС — повторяющегося частичного или полного закрытия верхних дыхательных путей во время сна — у пациентов с хронической ИБС может иметь место более выраженное системное воспаление, что отражается в значимом увеличении индексов NLR, MLR, PLR и SII. При этом у данной категории больных формируется патологический суточный профиль АД ("non-dipper", "night-peaker") и повышенная вариабельность АД, более высокие значения среднесуточного, дневного, а также ночного АД. Полученные данные свидетельствуют об особенностях течения АГ и иммунного воспаления у пациентов со средней степенью тяжести ОАС, что диктует необходимость дальнейшего изучения ОАС в зависимости от тяжести проявления.

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

Литература/References

1. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.2020.
2. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Am Rev Med. 1976;27:465-84. doi:10.1146/annurev.me.27.020176.002341.
3. Mahajan SK, Mahajan K, Sharma S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: An unholy nexus or a holy alliance? Lung India. 2022;39(5):460-5. doi:10.4103/lungindia.lungindia_597_21.
4. Hamsheva DS. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna: sovremennoe sostoyanie problemy. Lechebnoe delo. 2014;1:4-15. (In Russ.) Шамшева Д. С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы. Лечебное дело. 2014;1:4-15.
5. Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, et al. The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 34):4189-200. doi:10.21037/jtd.2018.12.56.
6. Gorbunova MV, Babak SL, Maliavin AG. Cardiovascular and metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnea. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(1):12-21. (In Russ.) Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малиavin А. Г. Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ сна. Архив внутренней медицины. 2018;8(1):12-21. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21.
7. Osipova OA, Gosteva EV, Belousova ON, et al. Metabolic risk factors in elderly patients depending on the presence of obstructive sleep apnea syndrome. Adv Geront. 2022;35(6):927-32. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н. и др. Метаболические факторы риска у пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна. Успехи геронтологии. 2022;35(6):927-32. doi:10.34922/AE.2022.35.6.015.
8. Fan J, Wang X, Ma X, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. J Am Heart Assoc. 2019;8(2):e010826. doi:10.1161/JAHA.118.010826.

9. Cowie MR, Linz D, Redline S, et al. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(6):608-24. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.048.
10. Bouzerda A. Risque cardiovasculaire et syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Cardiovascular risk and obstructive sleep apnea*. *Pan Afr Med J*. 2018;29:47. doi:10.11604/pamj.2018.29.47.11267.
11. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):85-92. (In Russ.) Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малявин А. Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(2):85-92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92.
12. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(6):889-98. doi:10.5664/jcsm.8354.
13. Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. doi:10.7189/jogh.08.010405.
14. Mikhailova OO, Gogiberidze KO, Elfimova EM, et al. Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):41-7. (In Russ.) Михайлова О. О., Гогиберидзе К. О., Елфимова Е. М. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. *Системные гипертензии*. 2022;19(3):41-7. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-41-47.
15. Bikmetova AV. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: clinical relevance, interrelation with arterial hypertension, diagnostic and treatment principles. *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2011;(1):3-8. (In Russ.) Бикметова А. В. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения. *Вятский медицинский вестник*. 2011;(1):3-8.
16. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AY, et al. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. *Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine*. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;(35):34-45. (In Russ.) Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. *Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). Эффективная фармакотерапия*. 2018;(35):34-45.
18. Alekseeva OV, Schneider NA, Demko IV, et al. Obstructive apnea/hypopnea syndrome of sleep: criteria of severity, pathogenesis, clinical manifestations and methods of diagnosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2016;140(1):91-7. (In Russ.) Алексеева О. В., Шнайдер Н. А., Демко И. В. и др. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;140(1):91-7.
19. Functional diagnostics: National guidelines/edited by N.F. Beresten, V.A. Sandrikova, S.I. Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 784 p. (National Guidelines Series). (In Russ.) Функциональная диагностика: национальное руководство/под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. (Серия "Национальные руководства"). ISBN: 978-5-9704-4242-5.
20. Liu J, Su X, Nie Y, et al. NARRAS investigators. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(8):1044-50. doi:10.1111/jch.14546.
21. Hoshida S, Kario K, Chia YC, et al. Characteristics of hypertension in obstructive sleep apnea: An Asian experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(3):489-95. doi:10.1111/jch.14184.
22. Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and non-dipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(6):795-800. doi:10.1093/sleep/31.6.795.
23. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:229-42. doi:10.2147/NSS.S148543.
24. Polonskiy EL, Zybina NN, Tikhomirova OV, Lomova IP. Biomarkers of non-specific inflammation and atherosclerosis of carotid arteries in obstructive sleep apnea syndrome. *Medical alphabet*. 2022;1(6):47-52. (In Russ.) Полонский Е. Л., Зыбина Н. Н., Тихомирова О. В., Ломова И. П. Биомаркеры неспецифического воспаления и атеросклероза сонных артерий при синдроме обструктивного апноэ сна. *Медицинский алфавит*. 2022;1(6):47-52. doi:10.33667/2078-5631-2022-6-47-52.
25. Fan Z, Lu X, Long H, et al. The association of hemocyte profile and obstructive sleep apnea. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(2):22680. doi:10.1002/jcla.22680.
26. Ye G, Chen Q, Chen X, et al. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure: A Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9:10639. doi:10.1038/s41598-019-47143-2.
27. Altintas N, Çetinoğlu E, Yuceege M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3234-40.

Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий

Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить клинические эффекты и отдаленные результаты катетерной ренальной денервации (РДН) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом (СД).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование были включены 60 пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, СД 2 типа и ишемической болезнью сердца после полной эндоваскулярной реваскуляризации. Пациенты были распределены по 30 человек в группу РДН и контрольную группу. РДН проводилась феморальным доступом катетером Spyral (Medtronic, USA). Первичной конечной точкой являлась оценка изменения уровня гликемии через 12 мес.

Результаты. В группе РДН выявлено достоверное снижение уровня базальной гликемии с 9,3 (7,67-10,12) до 6,05 (5,2-8,3) ммоль/л, гликированного гемоглобина с 7,6 (6,9-8,4) до 6,6 (6,2-7,2)%, степени инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) с 6,6 (3,73-11,2) до 4,76 (2,73-7,1) — при отсутствии значимых изменений в контрольной группе. Также выявлено значимое снижение среднего уровня офисного систолического (-14 (-24; -10) мм рт.ст., $p=0,0002$) и диастолического артериального давления (-10 (-10; -6) мм рт.ст., $p=0,0007$) — при отсутствии значимой динамики в контрольной группе. Статистически значимых различий по показателю поздней потери просвета сосуда между группами не выявлено: 21,8% (17,3-28,8) в группе РДН vs 26,3% (19,5-34,0) в группе контроля ($p=0,09$).

Заключение. Выявлен положительный эффект РДН на показатели углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, а также подтверждена гипотеза о плейотропных эффектах РДН.

Ключевые слова: коморбидность, сахарный диабет, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ренальная денервация, радиочастотная абляция.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания (Регистрационный № 121021100121-6).

Поступила 24/08-2023

Рецензия получена 31/08-2023

Принята к публикации 26/09-2023



Для цитирования: Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М. Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3706. doi:10.15829/1728-8800-2023-3706. EDN TWHNC

Long-term outcomes of renal denervation in the treatment of comorbid patients with hypertension, diabetes and coronary atherosclerosis

Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the clinical effects and long-term outcomes of catheter-based renal denervation (CRD) in patients with cardiovascular disease and diabetes.

Material and methods. This single-center prospective observational study included 60 patients with uncontrolled hypertension, type 2 diabetes, and coronary artery disease after complete endovascular

revascularization. Patients were divided into 30 groups into the CRD group and the control group. CRD was performed via femoral access using a Spyral catheter (Medtronic, USA). The primary endpoint was the change in glycemic levels after 12 months.

Results. In the CRD group, a significant decrease in basal glycemia level from 9,3 (7,67-10,12) to 6,05 (5,2-8,3) mmol/l, glycated

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nekit1868@yandex.ru

[Араблинский Н. А.* — врач-кардиолог, аспирант отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Фещенко Д. А. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шукуров Ф. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — к.м.н., н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

hemoglobin from 7,6 (6,9- 8,4) to 6,6 (6,2-7,2)%, Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) from 6,6 (3,73-11,2) to 4,76 (2,73-7,1) — in the absence of significant changes in the control group. A significant decrease in the average level of office systolic (-14 (-24; -10) mm Hg, $p=0,0002$) and diastolic blood pressure (-10 (-10; -6) mm Hg, $p=0,0002$), $p=0,0007$) was also revealed — in the absence of significant changes in the control group. There were no significant differences in late lumen loss between the groups: 21,8% (17,3-28,8) in the CRD group vs 26,3% (19,5-34,0) in the control group ($p=0,09$).

Conclusion. A positive effect of CRD on carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes, hypertension and coronary artery disease was revealed. The hypothesis of the pleiotropic effects of CRD was confirmed.

Keywords: comorbidity, diabetes, insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, renal denervation, radiofrequency ablation.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment № 121021100121-6.

Arablinsky N. A. * ORCID: 0000-0002-7294-7274, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: nekit1868@yandex.ru

Received: 24/08-2023

Revision Received: 31/08-2023

Accepted: 26/09-2023

For citation: Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Drapkina O. M. Long-term outcomes of renal denervation in the treatment of comorbid patients with hypertension, diabetes and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3706. doi:10.15829/1728-8800-2023-3706. EDN TWOHHC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, РДН — ренальная денервация, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, QCA — количественный ангиографический анализ коронарных артерий.

Введение

В настоящее время, в связи с ростом качества и продолжительности жизни, проблема коморбидности приобретает все большую актуальность. За счет множества совместных факторов риска (ФР) и патофизиологических механизмов сочетание у пациента артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) встречается в клинической практике все чаще.

СД является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения в связи со снижением качества жизни, ранней инвалидизацией и преждевременной смертью. Нейроэндокринный характер данного заболевания обуславливает у пациентов с СД выраженные нарушения метаболизма не только углеводов, но также белков и жиров, что приводит к множественным мультисистемным изменениям в организме. Известно, что различные осложнения имеются у 59% пациентов, страдающих СД [1]. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, цереброваскулярная — у 12% больных.

Гипергликемия, резистентность к инсулину и повышенное содержание конечных продуктов гликирования способствуют увеличению риска заболевания коронарных и периферических артерий при СД в 2-4 раза [2-6]. В литературе имеются данные о том, что эти факторы отрицательно воздействуют на эндотелий сосудов и тесно связаны с макрососудистыми заболеваниями, включая мультифокальный атеросклероз [7]. В частности, наиболее частыми кардиальными осложнениями течения СД являются стеноз/тромбоз коронарных сосудов, реокклюзия шунтов и рестеноз в стено-

те. Уже доказано, что у больных СД наблюдается ускоренная поздняя потеря просвета сосуда, а риск внутрисистемного рестеноза гораздо выше [8]. Фактически СД является независимым предиктором рестеноза [9], что делает больных СД особенно сложной популяцией для лечения. Учитывая тот факт, что с каждым годом во всем мире растет количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и имплантируемых стентов, медицинскому сообществу неизбежно придется искать новые возможности для уменьшения количества повторных интервенций у данной когорты пациентов.

АГ является одной из ведущих как медицинских, так и социальных проблем, ввиду высокой заболеваемости и повышенного риска развития инвалидизирующих осложнений [10]. Несмотря на большие успехи в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с АГ, в клинической практике часто встречается неконтролируемая АГ, при которой имеет место недостижение целевых значений артериального давления (АД) при назначении различных схем комбинированной медикаментозной антигипертензивной терапии¹. Несмотря на множество различных причин, к более агрессивному и неконтролируемому течению АГ может привести сочетание у пациента АГ и СД. При наличии данного коморбидного состояния, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта вырастает в 2 раза, что диктует необходимость искать эффективные и безопасные пути воздействия на оба эти заболевания.

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых. 2020.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гиперактивация симпатической нервной системы — один из универсальных патогенетических механизмов, который, в частности, имеет определенное значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и нарушений обмена веществ.
- Сочетание у пациента артериальной гипертензии и сахарного диабета приводит к более агрессивному течению обоих заболеваний, а также более частому развитию сердечно-сосудистых осложнений, что диктует необходимость применения более интенсивных стратегий лечения.
- Применение ренальной денервации (РДН) в лечении этих заболеваний патогенетически обосновано, результаты крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований последних лет демонстрируют ее стойкий антигипертензивный эффект. Однако другие эффекты РДН остаются не до конца изученными.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены результаты единственного в своем роде проспективного исследования оценки долгосрочных результатов РДН методом радиочастотной абляции многополюсным катетером (Spyral, Medtronic) на изменение показателей углеводного обмена у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации по поводу стабильной ишемической болезни сердца.
- Применение РДН за счет воздействия на нейрогуморальную регуляцию метаболизма имеет системные эффекты у лиц с полиморбидной патологией в виде значимого положительного эффекта на показатели углеводного обмена, степень инсулинорезистентности, контроль уровня офисного артериального давления.
- Подтверждены клинические эффекты и безопасность РДН у коморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sympathetic nervous system hyperactivation is one of the universal pathogenetic mechanisms, which, in particular, has a certain significance in the development and progression of cardiovascular pathology and metabolic disorders.
- The combination of hypertension and diabetes in a patient leads to a more aggressive course of both diseases, as well as a more frequent development of cardiovascular events, which requires more intensive treatment strategies.
- Renal denervation in the treatment of these diseases is pathogenetically justified. The results of large multicenter randomized clinical trials in recent years demonstrate strong antihypertensive effect. However, other effects of renal denervation remain incompletely studied.

What might this study add?

- The results of a unique prospective study evaluating the long-term outcomes of renal denervation using radiofrequency ablation with a multipolar catheter (Spyral, Medtronic) on carbohydrate metabolism in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes who underwent endovascular revascularization for stable coronary artery disease are presented.
- The use of renal denervation, due to its effect on the neurohumoral regulation of metabolism, has systemic effects in individuals with multimorbid pathology in the form of a significant positive effect on carbohydrate metabolism, the degree of insulin resistance, and control of office blood pressure.
- The clinical effects and safety of renal denervation have been confirmed in comorbid patients with a very high cardiovascular risk.

Одним из таких методов является радиочастотная ренальная денервация (РДН) почек, эффекты которой у пациентов с СД и неконтролируемой АГ обусловлены селективным деструктивным эффектом на симпатические нервные сплетения, расположенные в адвентициальном и периваскулярном пространстве почечных артерий. Именно в данной локализации выявлена высокая концентрация симпатических ганглиев с содержанием афферентных и эфферентных нервных окончаний, вовлеченных в регуляцию АД, углеводного обмена

и экскреторную функцию почек посредством активации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11]. Именно этим объясняется плеiotропный эффект РДН в виде снижения инсулинорезистентности (ИР), релаксации сосудистой стенки и выведения избытка воды и натрия из организма [12, 13].

К сожалению, первые успехи от применения РДН у пациентов с резистентной АГ в исследованиях Symplicity HTN-1 (Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension)

и Symplicity HTN-2 (Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension), где был продемонстрирован стойкий антигипертензивный эффект и впервые показано положительное влияние метода на уровень метаболических параметров, были впоследствии опровергнуты в исследовании Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension), по результатам которого значимой разницы в степени снижения АД между группой РДН и группой с "фиктивным" вмешательством выявлено не было. Проанализировав причины неудач, исследователи пришли к выводу о несовершенстве техники операции и используемого инструментария [14, 15].

Создание новой конфигурации катетера и усовершенствование техники радиочастотной РДН позволило улучшить клинический результат. Исследования SPYRAL HTN-OFF MED (Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications), SPYRAL HTN-ON MED (Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs), призванные решить недостатки предыдущих исследований, в полной мере доказали стойкий антигипертензивный эффект нового подхода в лечении неконтролируемой АГ [16, 17]. Согласно последним данным из 9-летнего наблюдательного исследования, РДН в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией имеет стойкий антигипертензивный эффект при отсутствии значимых осложнений, в т.ч. связанных с почечной дисфункцией [18]. В свете результатов последних проведенных исследований, согласно консенсусу европейского кардиологического общества, РДН в настоящее время представляет собой метод аппаратного лечения взрослых пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ, сохраняя свою актуальность и клиническую эффективность [19].

Вопрос потенциального влияния РДН на метаболизм глюкозы и ИР изучался в ряде исследований, но однозначного ответа на настоящий момент нет. При исследовании влияния РДН на индуцированную ИР у собак после проведения данного вмешательства показатель ИР, измеренный клэмп-тестом, возвращался к исходному [20]. В исследовании по РДН у пациентов с резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа через 3 мес. после проведенной процедуры значимо улучшались показатели углеводного обмена в виде снижения уровня глюкозы венозной крови и степени ИР (по индексу HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) [21]. Результаты другого наблюдательного исследования не продемонстрировали существенного изменения уровня глюкозы натощак и индекса ИР через 6 мес. после проведенной РДН, однако недостатком данного исследования было отсутствие контрольной группы, использование ра-

диочастотного электрода предыдущего поколения и отсутствие критериев эффективной деструкции симпатических ганглиев [22]. В метаанализе, опубликованном в 2021г и включавшем 2245 пациентов, не было показано значимого влияния РДН на показатели углеводного обмена, однако была замечена положительная тенденция в повышении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и снижении уровня триглицеридов [23].

Настоящее исследование ставит своей целью изучить клинические эффекты и отдаленные результаты РДН у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и СД 2 типа.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с неконтролируемой АГ в сочетании с СД 2 типа и ИБС с полностью проведенной эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда. Исследование проводилось в период 2021–2023гг на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Критериями включения являлись наличие эссенциальной АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема ≥ 3 препаратов в максимальных дозах, продолжительностью не < 4 нед. до скрининга; СД 2 типа и полная рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. В исследование не включались пациенты с вторичным генезом АГ, неполной реваскуляризацией миокарда, хронической болезнью почек 4 и 5 стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²), аномалией развития и/или атеросклеротическим поражением почечных артерий (стеноз $> 50\%$), стентированными почечными артериями, выраженным периферическим атеросклерозом, СД 1 типа, анафилактической реакцией на рентген-контрастные препараты и высоким риском осложнений РДН вследствие ранних сроков острых состояний или тяжелых сопутствующих заболеваний. Оценка приверженности к терапии проводилась исходя из результатов опроса.

После проведенного скрининга и соответствия критериям включения при отсутствии критериев невключения в дальнейшем исследовании приняли участие 60 пациентов. 30 пациентам, подписавшим информированное согласие на интервенционное вмешательство, была проведена РДН. 30 пациентов со схожими клинико-демографическими показателями, отказавшихся от интервенционной процедуры, выступили в качестве группы сравнения (рисунок 1). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 06-04/21 от 09.09.2021).

Все пациенты при включении в исследование подвергались детальному опросу (сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни), физикальному осмотру, а также лабораторно-инструментальному обследованию. Лабораторное обследование состояло из оценки клинического анализа крови, стандартного биохимического анализа крови с определением липидных фракций, параметров углеводного обмена, включая уровень глюкозы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и степени ИР по данным индекса HOMA-IR, а также азотывделительной функции почек (уровень

креатинина, расчет СКФ по формуле СКД-EPI). Участникам исследования выполнялись эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка, а также ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и ревизионная коронароангиография. Участники были инструктированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. Изменения антигипертензивной терапии после включения в исследование допускались только при контрольных визитах у пациентов с АД >180/110 мм рт.ст.

Первичной конечной точкой являлся уровень гликемии через 12 мес. Вторичная комбинированная конечная точка включала в себя уровень офисного АД, параметры углеводного и липидного обмена, частоту развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных событий, а также процент поздней потери просвета стентированного сегмента (%) и наличие стенозов *de novo*).

Операцию РДН методом многополюсной радиочастотной абляции проводили под внутривенной седацией и обезболиванием в условиях рентгеноперационной по стандартной схеме. В качестве артериального доступа у всех пациентов использовалась бедренная артерия. Катетеризация общей бедренной артерии во всех случаях проводилась под ультразвуковой навигацией. С помощью катетера Symplicity Spyral (Medtronic, USA) абляционному воздействию подвергались как основной ствол почечных артерий (<8 мм), так и их дистальные ветви (диаметром >3 мм). Количество абляций определялось анатомическими особенностями (длиной и диаметром почечных сосудов). В обязательном порядке выполнялась ангиография почечных артерий до РДН и после последней аппликации с каждой стороны. Выполнение РДН было доверено двум специалистам, имеющим достаточный хирургический опыт (>50 процедур РДН с использованием катетера нового поколения) и являющимися сертифицированными специалистами по данному виду вмешательства.

Была проведена оценка ближайших (госпитальных) результатов РДН, а именно частоты технического успеха и наличия периоперационных осложнений, в т.ч. связанных с почечной дисфункцией, а также отдаленных (спустя 12 мес. после вмешательства) результатов и исходов. При контрольном визите через 12 мес. вновь проводился опрос, физикальный осмотр, а также лабораторно-инструментальное обследование. Оценивалось наличие повторных реваскуляризаций и госпитализаций, летальных исходов, крупных неблагоприятных кардиоваскулярных и церебральных событий (MACE — major adverse cardiac events: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное острое нарушение острого мозгового кровообращения, смерть от сердечно-сосудистой причины), изменение уровня АД, изменений в медикаментозной терапии, показатели липидного и углеводного обмена. Оценка проходимости коронарного русла проводилась по данным компьютерной программы количественного ангиографического анализа коронарных артерий (QCA) в виде поздней потери просвета стентированного сегмента (%) и возникновения стенозов *de novo*. Минимальный диаметр и степень сужения просвета нативного сосуда и стентированного сегмента рассчитывались по результатам коронарографии при проведении полной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, а также при

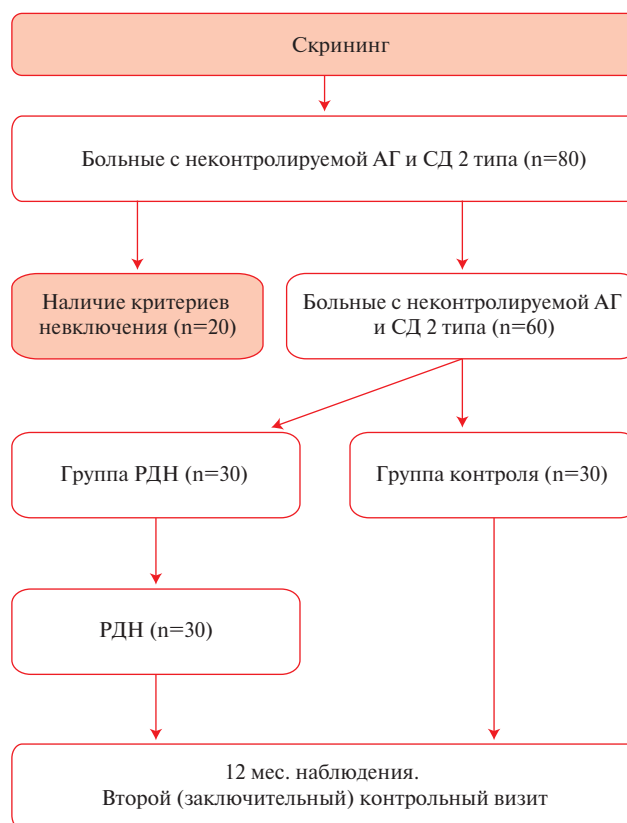


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, РДН — ренальная денервация, СД — сахарный диабет.

последующем ангиографическом контроле через 12 мес. При этом оценивалась разница между минимальным диаметром просвета нативного сосуда и стентированного сегмента до включения и минимальным диаметром на контроле через 12 мес., что позволяло вычислить значение поздней потери просвета (%) и появление стенозов *de novo*.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS v. 23 (разработчик — IBM). Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (U-критерий Манна-Уитни) и парных выборках (W-критерий Вилкоксона). При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Результаты

В группе вмешательства средний возраст участников составил 65 (52; 70) лет, в группе контроля — 66 (61; 71) лет. Таким образом, по возрастному составу группы значимо не различались. Участники двух групп были также сопоставимы по полу, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии.

Таблица 1

Базовые характеристики изучаемых групп

Параметры	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	65 (52; 70)	66 (61; 71)	0,184 ¹
Пол, муж. (%) / жен. (%)	14 (47) / 16 (53)	18 (60) / 12 (40)	0,901 ²
ИМТ на момент включения, кг/м ²	33,9 (28,4; 38,1)	32,0 (29,3; 38,0)	0,552 ¹
Курение, да/нет, n (%)	9 (30) / 21 (70)	10 (33,3) / 20 (66,7)	0,797 ²
СОАС, да/нет, n (%)	5 (16,7) / 25 (83,3)	4 (13,3) / 26 (86,7)	0,321 ²
ОНМК/ТИА в анамнезе, да/нет, n (%)	3 (10) / 27 (90)	3 (10) / 27 (90)	0,866 ²
Наличие периферического атеросклероза, да/нет, n (%)	26 (86,7) / 4 (13,3)	26 (86,7) / 4 (13,3)	0,616 ²
САД на момент включения, мм рт.ст.	160 (140; 180)	156 (140; 170)	0,061 ¹
ДАД на момент включения, мм рт.ст.	94 (90; 100)	94 (80; 100)	0,25 ¹
ФВ ЛЖ на момент включения, (%)	58 (52; 64)	61 (49; 65)	0,911 ¹
СКФ на момент включения, мл/мин/1,73 м ²	77,8 (60; 87)	79,9 (59; 87)	0,832 ¹
Гемоглобин, г/л	137 (119; 142)	133 (124; 142)	0,807 ¹
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3 (6,2; 8,4)	7,1 (6,1; 8,2)	0,994 ¹
СРБ, мг/л	3,51 (1,38; 6,39)	3,33 (2,13; 5,45)	0,88 ¹
ХС, ммоль/л	3,95 (3,20; 4,72)	3,80 (3,40; 4,40)	0,787 ¹
ХС ЛНП, ммоль/л	1,965 (1,51; 2,86)	1,91 (1,62; 2,42)	0,818 ¹
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,75 (0,54; 1,03)	0,76 (0,61; 1,085)	0,506 ¹
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04 (0,89; 1,17)	1,02 (0,82; 1,25)	0,944 ¹
Триглицериды, ммоль/л	1,70 (1,17; 2,29)	1,66 (1,33; 2,17)	0,855 ¹
ЛП(а), мг/дл	19,85 (7,37; 32,82)	13,60 (8,50; 61,60)	0,688 ¹
Глюкоза, ммоль/л	9,30 (7,67; 10,12)	10,45 (7,60; 12,40)	0,323 ¹
Гликированный гемоглобин, %	7,6 (6,9; 8,4)	7,8 (6,9; 8,5)	0,39 ¹
НОМА-IR	6,60 (3,73; 11,20)	6,88 (3,90; 21,84)	0,46 ¹

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75], где Ме — медиана, Q25 и Q75 — интерквартильный размах; p — уровень значимости; ¹ — критерий Манна-Уитни; ² — точный критерий Фишера. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности ЛП(а) — липопротеин (а), ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

гии, статусу курения и результатам лабораторного обследования, в т.ч. определения показателей почечной функции, липидного и углеводного обмена, а также маркеров воспалительных процессов (таблица 1).

Большинство участников исследования в каждой группе имели ожирение различной степени (таблица 1). Также была крайне высока частота периферического атеросклероза (86,7% исследуемых в каждой группе), а у 10% исследуемых в каждой группе в анамнезе имели место сердечно-сосудистые катастрофы.

Все пациенты получали гипогликемическую, гиполипидемическую и многокомпонентную антигипертензивную терапию (таблица 2.1). Несмотря на то, что практически все участники исследования получали статины в максимальных дозах (аторвастатин 80 мг/сут. и розувастатин 40 мг/сут.), а также добавление к терапии эзетимиба, — у большинства участников исследования не были достигнуты целевые значения показателей липидограммы. У всех па-

циентов диагноз СД 2 типа был выставлен за >6 мес. до включения в исследование, в качестве сахароснижающих средств использовался в основном метформин (76,67 и 80%), инсулины различного действия (13,33 и 10%), а в части случаев понадобилось назначение комбинированной терапии (10% в группе вмешательства, 10% в группе контроля). Более подробное описание схем комбинированной сахароснижающей терапии представлено в таблице 2.2.

Антигипертензивная терапия у всех больных включала диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны), β-блокаторы, антагонисты кальция.

В исследование были включены пациенты, которым была выполнена полная реваскуляризация методом ЧКВ. Большая часть вмешательств проводилась в бассейне передней межжелудочковой артерии. Все стенты содержали антипролиферативное покрытие. Однако в группе РДН доля имплантированных стентов 3-го поколения была

Таблица 2.1

Характеристика сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии

Параметр	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Антигипертензивная терапия			
Количество антигипертензивных препаратов	4,00	4,00	
ИАПФ/сартаны, абс. (%)	22/8 (100)	24/6 (100)	0,579 ¹
Диуретики, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	
β-блокаторы, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	
Антагонисты кальция, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	
Гипогликемическая терапия			
Инсулинотерапия + ПССТ	4 (13,33)	3 (10)	0,495 ¹
Метформин	23 (76,67)	24 (80)	0,758 ¹
Комбинированная терапия ПСС	3 (10)	3 (10)	
Гиполипидемическая терапия			
Аторвастатин/Розувастатин	24/6	25/5	0,373 ¹
Статины+ИАХ	7 (23,33)	5 (16,67)	0,232 ¹

Примечание: данные представлены в виде n [%]; p — уровень значимости; ¹ — точный критерий Фишера. РДН — ренальная денервация, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия, ИАХ — ингибитор абсорбции холестерина.

Таблица 2.2

Распределение схем комбинированной сахароснижающей терапии

Комбинация препаратов	Группа РДН	Контрольная группа
Метформин + Дапаглифлозин	3 (10)	3 (10)
Инсулин + Метформин + Дапаглифлозин	2 (6,7)	1 (3,3)
Инсулин + Дапаглифлозин	2 (6,7)	1 (3,3)
Инсулин + Метформин	—	1 (3,3)

Примечание: данные представлены в виде n (%), РДН — ренальная денервация.

значительно выше. Показатели длины стентированного сегмента на пациента (в среднем 29,00 vs 33,00 мм, соответственно) и количества стентов на 1 пациента статистически значимо не различались между группами.

У всех пациентов РДН прошла без осложнений, технический успех операции составил 100%. При проведении вмешательства было введено 88,5±19,2 мл рентген-контрастного вещества и затрачено 76,5±12,3 мин операционного времени. Из общего количества аблационных воздействий (48,8±6,3) основная доля пришлась на дочерние ветви — 25,0 (15,5-29,8).

В группе РДН был достигнут стойкий гипогликемический эффект: уровень базальной гликемии снизился с 9,3 (7,67; 10,12) до 6,05 (5,2; 8,3) ммоль/л, уровень HbA_{1c} 7,6 (6,9; 8,4) до 6,6 (6,2; 7,2)% (p<0,05) при отсутствии значимых изменений в контрольной группе). Значимо снизилась и степень ИР по индексу НОМА-IR в исследуемой группе: с 6,6 (3,73; 11,2) до 4,76 (2,73; 7,1) (p<0,05).

Во время контрольного визита через 12 мес. в группе РДН кроме стойкого антигипертензивного эффекта в виде снижения систолического АД со 160

(140; 180) до уровня 146 (130; 156) мм рт.ст. было зарегистрировано снижение диастолического АД с 94 (90; 100) до 84 (80; 94) мм рт.ст. (p<0,05) (таблица 3).

В рамках отдаленных клинических последствий в исследуемой группе отмечалось наличие одного случая нефатального инфаркта миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (снижение фракции выброса левого желудочка с 46 до 24%) в бассейне нестентированной артерии, при наличии в контрольной группе случая клинически значимого рестеноза >50%. У данного пациента было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование, и подтверждена мальаппозиция стента, как возможная причина рестеноза.

На контроле через 12 мес. при коронарографии отмечено, что поздняя потеря просвета по данным количественного анализа коронарных артерий (QCA) статистически не различалась в исследуемых группах и составила, в среднем, 21,8 (17,3-28,8)% в группе РДН vs 26,3 (19,5-34,0)% в группе контроля (p=0,09) (таблица 4).

Анализ получаемой медикаментозной терапии на заключительном визите в группе РДН выявил

Таблица 3

Клинико-инструментальные и лабораторные показатели
при контрольном визите через 12 мес.

Параметры	Группа РДН (n=27)	Контрольная группа (n=27)	p
ИМТ при контрольном визите, кг/м ²	34,00 (20,27; 36,95)	30,32 (28,83; 36,00)	
Рестеноз при контрольном визите, да/нет, n (%)	0 (0)/27 (100)	1 (3,7)/26 (96,3)	
МАСЕ, да/нет, n (%)	1 (3,7)/26 (96,3)	0 (0)/27 (100)	
САД при контрольном визите, мм рт.ст.	146 (130; 156)*	150 (136; 164)	p=0,001 ¹
ДАД при контрольном визите, мм рт.ст.	84 (80; 94)*	94 (80; 96)	p=0,001 ¹
ФВ ЛЖ при контрольном визите, (%)	61 (60; 67)	60 (53; 65)	
СКФ при контрольном визите, мл/мин/1,73 м ²	74 (60,25; 80,5)	84,5 (66; 87,75)	
Гемоглобин, г/л	134 (125; 139)	136 (125; 145)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9 (5,4; 7,7)	7,1 (6,2; 7,5)	
СРБ, мг/л	2,48 (1,33; 4,93)	2,49 (2,01; 3,51)	
ХС, ммоль/л	3,7 (3,3; 4,7)	3,6 (3,3; 4,4)	
ХС ЛНП, ммоль/л	1,90 (1,18; 2,58)	1,70 (1,53; 2,09)	
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,68 (0,41; 0,82)	0,72 (0,42; 1,07)	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15 (0,94; 1,32)	1,13 (0,99; 1,45)	
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (0,90; 1,77)	1,57 (0,91; 2,33)	
Глюкоза, ммоль/л	6,05 (5,20; 8,30)*	9,30 (7,90; 11,75)	p=0,008 ¹
Гликированный гемоглобин, %	6,6 (6,2; 7,2)*	7,4 (6,7; 8,5)	p=0,047 ¹
НОМА-IR	4,76 (2,73; 7,10)*	7,68 (4,80; 14,84)	p=0,032 ¹

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25-Q75 — интерквартильный размах; p — уровень значимости; ¹ — критерий Манна-Уитни; * — p<0,05 по критерию Уилкоксона. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, MACE — Major Adverse Cardiac Events, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

положительную динамику в виде уменьшения количества антигипертензивных препаратов (таблица 5). Лучший контроль АД в группе вмешательства сопровождался выраженной тенденцией к сокращению числа компонентов антигипертензивной терапии за счет отмены приема менее значимых для долгосрочного прогноза диуретических препаратов и блокаторов кальциевых каналов.

В рамках изменений в сахароснижающей терапии, согласованных с эндокринологом учреждения, у 1 пациента в группе РДН удалось снизить вводимую дозу инсулина длительного действия с 62 до 34 ед./сут. У 2 участников группы РДН в меньшую сторону была скорректирована суточная доза метформина, однако аналогичные изменения были проведены и у двух участников в группе контроля. Поскольку изменения в сахароснижающей терапии должны проводиться с осторожностью под регулярным контролем гликемического профиля, уровня HbA_{1c} и согласования тактики с эндокринологом, других случаев коррекции сахароснижающей терапии в рамках периода наблюдения не было.

Шесть участников исследования (3 в группе вмешательства, 3 в группе контроля) не явились на контрольный визит в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании.

Обсуждение

Ожирение, АГ, дислипидемия и нарушения углеводного обмена тесно взаимосвязаны и относятся к установленным ФР сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с широкой распространенностью данных состояний в современной популяции, постоянно ведется поиск эффективных и безопасных методов воздействия на данные ФР. Немаловажным звеном патогенеза, связывающего все вышеперечисленные состояния, является ИР. Показано, что ~50% пациентов с эссенциальной АГ имеют резистентность к инсулину [24]. Гипертонус симпатической нервной системы и ее влияние на метаболизм организма может привести к ИР и развитию метаболического синдрома, ожирения и, в конечном итоге, СД 2 типа [25].

В настоящее время активно проводится поиск механизмов воздействия на симпатическое звено регуляции гомеостаза. В конечном итоге, как было оговорено ранее, медицинское сообщество предложило проведение РДН как возможного метода селективного аппаратного воздействия на симпатическую иннервацию почек и ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему. Вплоть до настоящего времени в литературе не было представлено результатов исследований с комплексной оценкой приме-

Таблица 4

Результаты коронарографии

Параметры	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
	Исходные данные		
Артерии, подвергшиеся стентированию:			
ОС ЛКА	2 (6,67)	1 (3,33)	1,000
ПМЖВ	18 (60)	13 (43,33)	0,196
ОВ	4 (13,33)	8 (26,67)	0,333
ПКА	8 (26,67)	8 (26,67)	1,000
ДВ	1 (3,33)	1 (3,33)	1,000
ВТК	0	2 (6,67)	0,492
ЗБВ	0	1 (3,33)	1,000
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием:	38	42	0,695
1	23 (76,67)	22 (73,33)	
2	6 (20)	5 (16,67)	
3	1 (3,33)	2 (6,67)	
4	0	1 (3,33)	
Количество стентов на 1 пациента	1,27	1,4	
Лекарственное покрытие:			0,064
Зотаролимус	15 (50)	14 (46,67)	
Эверолимус	5 (16,67)	14 (46,67)	
Сиралимус	10 (33,33)	4 (13,33)	
Поколение стентов, выделяющих лекарственный препарат:			<0,001
2-е поколение	20 (66,67)	26 (86,67)	
3-е поколение	10 (33,33)	4 (13,33)	
Общая длина стентированных сегментов на 1 пациента, мм	29 (23; 38)	33 (26; 46)	0,390
Через 12 мес.			
	n=27	n=27	
Среднее значение поздней потери просвета, %	21,8 (17,3-28,8)	26,3 (19,5-34,0)	0,09
Рестеноз >50%	0	1	
Стеноз >50% в нативном русле	1	0	

Примечание: ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, ЗБВ — заднебоковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь, ОС ЛКА — общий ствол левой коронарной артерии, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, РДН — ренальная денервация.

Таблица 5

Изменения антигипертензивной терапии

Параметр	Группа РДН		Контрольная группа	
	На момент включения (n=30)	Контрольный визит (n=27)	На момент включения (n=30)	Контрольный визит (n=27)
Антигипертензивная терапия				
Количество препаратов	4,00	4,00 (2,00; 4,00)	4,00	4,00 (3,00; 4,00)
ИАПФ/сартаны, абс. (%)	22/8 (100)	21/6 (100)	24/6 (100)	22/5 (100)
Диуретики, абс. (%)	30 (100)	16 (60), p=0,048	30 (100)	25 (93)
β-блокаторы, абс. (%)	30 (100)	23 (85)	30 (100)	27 (100)
Антагонисты кальция, абс. (%)	30 (100)	18 (67), p=0,073	30 (100)	23 (85)

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — интерквартильный размах, p — уровень значимости. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РДН — ренальная денервация.

нения РДН у мультиморбидных пациентов с сочетанием АГ, СД и ИБС.

В России значительный опыт в изучении эффектов РДН принадлежит исследователям из Томского НМИЦ. Помимо основного антигипертензивного эффекта исследователи под руководством Фальковской А. Ю. (2015) продемонстрировали

выраженный гипогликемический эффект РДН: динамика снижения уровня HbA_{1c} через 6 мес. составила -1,1% (p=0,04), уровня глюкозы натощак — -1,0 ммоль/л (p=0,07) [26]. Однако эти результаты были получены при применении катетера для РДН старого поколения. В настоящем исследовании, где применялся катетер нового поколения, показана

аналогичная положительная динамика исследуемых параметров углеводного обмена уже на более длительном временном интервале, что подтверждает положительное воздействие процедуры РДН на контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа.

Опыт отечественных специалистов, изучавших применение метода РДН у пациентов с сочетанием АГ и СД, коснулся и другого клинически значимого спектра вопросов, а именно выявления предикторов наибольшей эффективности РДН и возможности ее нефропротективного влияния. Согласно проспективному исследованию 2021г, в качестве предикторов максимальной эффективности применения РДН у пациентов с АГ и СД были предложены общее периферическое сосудистое сопротивление и среднее отношение E/e' (отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца)².

Целью последующего проспективного исследования стала оценка отсроченных эффектов РДН (через 12 мес.) на динамику почечного сосудистого сопротивления, СКФ и АД [27]. Согласно данному исследованию, РДН значительно снижает почечное сосудистое сопротивление у пациентов с исходно высоким значением данного показателя ($>0,7$). При этом в течение 12 мес. уровень СКФ оставался стабильным, что отражает важное значение РДН в замедлении прогрессирования диабетической нефропатии.

Проанализировав литературные данные, мы пришли к выводу, что ввиду крайне малого количества исследований по данной теме уровень клинически значимого ожидаемого эффекта определить не представляется возможным. В связи с этим дизайн исследования строился исходя из гипотезы вероятного плеiotропного эффекта РДН.

К ограничениям данного исследования стоит отнести отсутствие ослепления, что, безусловно, не позволяет однозначно судить об окончательной эффективности нового лечебного подхода, однако полученная информация может быть использована для планирования последующих крупномасштабных рандомизированных клинических исследований.

В рамках технической стороны интервенции не стоит упускать из вида, что использование современного многополюсного катетера для РДН (Spyral) не избавляет от поиска и согласования в профессиональной среде четких интраоперационных критериев эффективности РДН и внедрения метода контроля непосредственного послеоперационного успеха процедуры.

Следующее ограничение исследования связано с потенциальным влиянием антигипертензивных препаратов на показатели углеводного обмена. Как известно, изменение дозы антигипертензивных препаратов может влиять на чувствительность к инсулину (например, β -адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента).

Существует несколько методов оценки ИР. Наиболее точным методом, признанным "золотым стандартом" оценки ИР, является эуликемический гиперинсулинемический клэмп. Результаты, полученные в ходе этого теста, достоверны и воспроизводимы как при СД, так и у здоровых людей. Однако этот метод отличается достаточной трудоемкостью в исполнении и высокой стоимостью реализации. В качестве альтернативных методов определения ИР в исследованиях используются не прямые способы с расчетом так называемых математических индексов, основанных на определении уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе перорального глюкозо-толерантного теста. В ранее описанных исследованиях, посвященных изучению влияния РДН на метаболизм глюкозы, как и в настоящем исследовании, был применен индекс НОМА-IR. Ограничения использования данного метода связаны с достаточно большим индивидуальным разбросом данных. На основании его результатов не рекомендуется принимать решение о назначении сахароснижающей терапии, но для динамического наблюдения он крайне удобен и релевантен.

Согласно литературным данным пациенты, страдающие СД 2 типа, имеют более высокий риск развития рестеноза вследствие избыточной неоинтимальной гиперплазии, гиперкоагуляции, выраженной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и более частого наличия сопутствующих заболеваний [28]. В эпоху голометаллических стентов СД был независимым ФР как для развития внутривенного рестеноза, так и для возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) после ЧКВ [29]. Пока остается неизученным вопрос, подвержены ли диабетики более высокому риску развития рестеноза в эпоху активного использования стентов с антипролиферативным покрытием. Результаты клинических исследований последних лет дают противоречивые данные о взаимосвязи СД и развития рестеноза после имплантации стентов, выделяющих лекарственный препарат [30]. Также не имеем точного представления, насколько исходы и клинические проявления у пациентов с СД, у которых развивается рестеноз в стентах новой генерации, хуже по сравнению с пациентами без СД, поскольку имеющихся данных недостаточно [8].

За последние годы стенты с антипролиферативным покрытием претерпели значительные из-

² Manukyan M, Falkovskaya A, Mordovin V, et al. Predictors of antihypertensive efficiency of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. Eur Heart J. 2021;42(Suppl 1):ehab724.2374, doi:10.1093/eurheartj/724.2374.

менения как в своей платформе (переход на новые сплавы и создание стентов с тонкими балками), так и в появлении нового биоразлагаемого полимерного покрытия, доставляющего цитостатик. В настоящий момент в клинической практике доступны обе генерации стентов, выделяющих лекарственное покрытие. Несмотря на очевидные изменения в своей конфигурации, явных преимуществ одного поколения над другим по результатам многочисленных исследований выявлено не было [31].

В настоящем исследовании в обеих группах в большинстве случаев пациентам были имплантированы стенты 2-го поколения, что отражает общую тенденцию как для РФ, так и для всего мира. По данным QCA через 12 мес. существенной разницы по среднему значению поздней потери просвета стентированного сегмента между группами получено не было, несмотря на тот факт, что в основной группе достоверно чаще имплантировали стенты 3-го поколения.

Уровень гликемии на момент проведения ЧКВ и в послеоперационном периоде имеет важное значение в развитии рестеноза [32]. Наряду с этим фактом, многочисленные исследования связывают уровень резистентности к инсулину с частотой развития рестеноза после имплантации стентов, выделяющих лекарственный препарат [33, 34]. Когортное исследование 2015г показало, что исходное значение степени ИР (индекс НОМА-IR) повышает риски развития рестеноза как у пациентов с СД, так и у пациентов без СД (отношение шансов 1,476, 95% доверительный интервал: 1,227-1,776 ($p < 0,001$)) [33].

В настоящем исследовании, несмотря на значимое снижение базовой гликемии, уровня HbA_{1c} и степени ИР после РДН, среднее значение процента поздней потери просвета через 12 мес. не имело существенных различий между группами. Стоит отметить, что дизайн исследования не предполагал изучения прямого влияния РДН на сохранность просвета стента с лекарственным покрытием у пациентов с СД. И, возможно, только при более длительном периоде наблюдения и большей выборке пациентов эту корреляцию можно будет выявить. Еще одним ограничением исследования является отсутствие внутрисосудистого контроля результатов имплантации стентов с помощью вну-

трисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии.

Как консервативная тактика ведения, так и сочетание РДН с оптимальной медикаментозной терапией привели к определенным положительным эффектам за время наблюдения, однако РДН оказала более выраженный положительный эффект без увеличения риска осложнений и неблагоприятных побочных эффектов. Таким образом, представленные в исследовании результаты могут позволить открыть новые горизонты в лечении коморбидных пациентов.

Заключение

С момента публикации рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ в 2018г, в которых аппаратные методы лечения АГ не рекомендовались в рутинной клинической практике, ряд исследований показал возможности применения РДН у пациентов с неконтролируемой АГ. Учитывая все большую распространенность проблемы полиморбидности в клинической практике, представленное исследование выходит за рамки оценки изолированного эффекта РДН на контроль АГ, но также показывает возможности применения данного вмешательства у лиц с сочетанием АГ, СД 2 типа, ИБС и периферического атеросклероза.

Применение РДН за счет воздействия на нейрогуморальную регуляцию метаболизма имеет системные эффекты у лиц с полиморбидной патологией в виде положительного эффекта на контроль уровня АД, показатели углеводного обмена и на степень ИР. Характер проведенного исследования не позволяет непосредственно объяснить механизмы плеiotропных эффектов РДН, однако подтверждает наличие благоприятных клинических эффектов и безопасность данного вмешательства у полиморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что открывает возможности более широкого изучения и внедрения данной интервенционной процедуры в клиническую практику.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания (Регистрационный № 121021100121-6).

Литература/References

- Massi-Benedetti M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study. *Diabetologia*. 2002;45(7):S1-4. doi:10.1007/s00125-002-0860-3.
- Fishman SL, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018;24(1):59. doi:10.1186/s10020-018-0060-3.
- Jankauskas SS, Kansakar U, Varzideh F, et al. Heart failure in diabetes. *Metabolism*. 2021;154910. doi:10.1016/j.metabol.2021.154910.
- Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced glycation end products: building on the concept of the "Common Soil" in metabolic disease. *Endocrinology*. 2020;161(1). doi:10.1210/endo/bqz006.
- Shu J, Matarese A, Santulli G. Diabetes, body fat, skeletal muscle, and hypertension: the ominous chiasmus? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):239-42. doi:10.1111/jch.13453.
- Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.

7. Mone P, Pansini A, Rizzo M, Minicucci F, Mauro C. St-elevation myocardial infarction patients with hyperglycemia: effects of intravenous adenosine. *Am J Med Sci.* 2021. doi:10.1016/j.amjms.2021.06.025.
8. Paramasivam G, Devasia T, Jayaram A, Rao MS, Vijayvergiya R, Nayak K. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatol J Cardiol.* 2020;23(1):28-34. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916.
9. Zhao L, Zhu W, Zhang X, He D, Guo C. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):16. doi:10.1186/s12872-016-0445-6.
10. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728880020144414.
11. Müller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. *J Ultrastruct Res.* 1972;41(5):533-49. doi:10.1016/s0022-5320(72)90054-8.
12. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123:1940-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.
13. Chen W, Chang Y, He L, et al. Effect of renal sympathetic denervation on hepatic glucose metabolism and blood pressure in a rat model of insulin resistance. *J Hypertens.* 2016;34:2465-74. doi:10.1097/HJH.0000000000001087.
14. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [published correction appears in *Lancet.* 2014;383(9917):602. Sobotka, Paul A [added]. *Lancet.* 2014;383(9917):622-9. doi:10.1016/S0140-6736(13)62192-3.
15. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880.
16. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
17. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
18. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muelle I, et al. Catheter-Based Renal Denervation: 9-Year Follow-Up Data on Safety and Blood Pressure Reduction in Patients With Resistant Hypertension. 2023;80(4):811-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20853.
19. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2023; 44(15):1313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehad054.
20. Pan T, Guo JH, Ling L, et al. Effects of Multi-Electrode Renal Denervation on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism in a Canine Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(5):731-8.e2. doi:10.1016/j.jvir.2017.12.011.
21. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):419-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
22. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. *Hypertension.* 2015;65(4):751-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04798.
23. Zhang Z, Liu K, Xiao S, et al. Effects of catheter based renal denervation on glycemic control and lipid levels: a systematic review and meta analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58:603-14. doi:10.1007/s00592-020-01659-6.
24. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
25. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. *Circulation.* 2003;108(25):3097-101. doi:10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
26. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarsky SY, et al. Dynamics of glycemic control after renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(5):82-90. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015;14(5):82-90. doi:10.20538/1682-0363-2015-5-82-90.
27. Manukyan M, Falkovskaya A, Mordovin V, et al. Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1010546. doi:10.3389/fcvm.2022.1010546.
28. Iijima R, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2007;154:688-93. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.005.
29. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331. doi:10.1136/bmj.a1331.
30. Billinger M, Räber L, Hitz S, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after revascularization with early generation drug-eluting stents. *Am Heart J.* 2012;163:876-86. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.014.
31. Kobayashi T, Sotomi Y, Suzuki S, et al. Five-year clinical efficacy and safety of contemporary thin-strut biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35(3):250-8. doi:10.1007/s12928-019-00613-w.
32. Mone P, Gambardella J, Minicucci F, et al. Hyperglycemia drives stent restenosis in STEMI patients. *Diabetes Care.* 2021;44(11):e192-3. doi:10.2337/dc21-0939.
33. Zhao LP, Xu WT, Wang L, et al. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up. *Coron Artery Dis.* 2015;26(1):5-10. doi:10.1097/MCA.0000000000000170.
34. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, et al. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart.* 2006;92(8):1119-24. doi:10.1136/hrt.2005.075960.

Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора

Илов Н.Н.^{1,2}, Петрова О.В.^{1,2}, Твердохлебова Д.К.², Йотио К.Д.Э.¹, Нечепуренко А.А.², Бойцов С.А.³

¹ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России. Астрахань; ²ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России. Астрахань; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ концентраций биомаркеров крови, изучить их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) либо пароксизмов ЖТ, потребовавших нанесение электротерапии (анти-тахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное клиническое исследование было включено 319 больных (83% мужчин) в возрасте 57 (51-63) лет с ФВ ЛЖ=29 (24-33)% на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН, госпитализированных для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Перед процедурой определяли концентрацию биомаркеров крови — электролитов крови, С-реактивного белка, креатинина, растворимого стимулирующего фактора роста (sST-2), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3. На основании концентрации креатинина крови рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Больные подверглись двухлетнему проспективному наблюдению для регистрации конечной точки — впервые возникшего клинически значимого пароксизма ЖТ, детектированного имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором.

Результаты. Изучаемая аритмическая конечная точка возникла у 84 (26,3%) больных. В ходе проведенного многофакторного анализа выявлено три биомаркера крови, концентрация которых ассоциировалась с вероятностью первой манифестации ЖТ. Было обнаружено, что при sST-2 > 35 нг/мл такой риск повышался в ~3 раза — отношение шансов (ОШ)=2,86; 95% доверительный интер-

вал (ДИ): 1,23-6,64 ($p=0,013$). Сопоставимое прогностическое значение имел уровень галектина-3 > 12 нг/мл — ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,06-6,53 ($p=0,032$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл риск того же исхода был ниже в 2,2 раза — ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95 ($p=0,034$).

Заключение. Доимплантационный лабораторный скрининг концентраций NT-proBNP, sST-2 и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, направляемых на интервенционную первичную профилактику внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, биомаркеры крови, прогнозирование, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/07-2023

Рецензия получена 29/08-2023

Принята к публикации 10/09-2023



Для цитирования: Илов Н.Н., Петрова О.В., Твердохлебова Д.К., Йотио К.Д.Э., Нечепуренко А.А., Бойцов С.А. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3681. doi:10.15829/1728-8800-2023-3681. EDN WJRXGL

Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation

Ilov N. N.^{1,2}, Petrova O. V.^{1,2}, Tverdokhlebova D. K.², Yotio K. D. E.¹, Nechepurenko A. A.², Boytsov S. A.³

¹Astrakhan State Medical University. Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery. Astrakhan; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To conduct a comparative analysis of blood biomarker concentrations, to study their prognostic role in the occurrence of sus-

tained ventricular tachyarrhythmia (VT) or VT episodes requiring electrotherapy in patients with heart failure (HF) and left ventricular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

[Илов Н.Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Петрова О.В. — д.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, зав. клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-3544-2266, Твердохлебова Д.К. — врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-6754-6348, Йотио К.Д.Э. — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0009-0009-2412-2639, Нечепуренко А.А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ without prior syncope or sustained ventricular arrhythmias.

Material and methods. This single-center prospective clinical study included 319 patients (men, 83%) aged 57 (51-63) years with LVEF of 29 (24-33)% receiving optimal therapy for HF, hospitalized for cardioverter-defibrillator implantation for the purpose of primary prevention of sudden cardiac death. Before the procedure, the concentration of blood biomarkers (blood electrolytes, C-reactive protein, creatinine, Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3) was determined. Based on blood creatinine concentration, glomerular filtration rate was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Patients underwent a two-year prospective follow-up to record the end point of newly occurring clinically significant VT episodes detected by an implantable cardioverter-defibrillator.

Results. The studied arrhythmic endpoint occurred in 84 (26,3%) patients. The multivariate analysis revealed three blood biomarkers, the concentration of which was associated with the first manifestation of VT. With sST-2 > 35 ng/ml, this risk increased by ~ 3 times (odds ratio (OR)=2,86; 95% confidence interval (CI): 1,23-6,64 ($p=0,013$)). Galectin-3 level > 12 ng/ml had a comparable prognostic value (OR=2,64; 95% CI: 1,06-6,53 ($p=0,032$)). In case of an increase in NT-proBNP > 2000 pg/ml, the risk of the same outcome was 2,2 times lower (OR=0,46; 95% CI: 0,22-0,95 ($p=0,034$)).

Conclusion. Pre-implantation laboratory screening of NT-proBNP, sST-2 and galectin-3 concentrations can help in personalized

assessment of arrhythmic risk in patients with HF and LVEF $\leq 35\%$ referred for interventional primary prevention of sudden cardiac death.

Keywords: heart failure, ventricular tachyarrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator, blood biomarkers, prognosis, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

Ilov N.N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Petrova O.V. ORCID: 0000-0003-3544-2266, Tverdokhlebova D.K. ORCID: 0000-0001-6754-6348, Yotio K.D. E. ORCID: 0009-0009-2412-2639, Nechepurenko A.A. ORCID: 0000-0001-5722-9883, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

Received: 24/07-2023

Revision Received: 29/08-2023

Accepted: 10/09-2023

For citation: Ilov N.N., Petrova O.V., Tverdokhlebova D.K., Yotio K.D. E., Nechepurenko A.A., Boytsov S.A. Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3681. doi:10.15829/1728-8800-2023-3681. EDN WJRXGL

BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН_{ФВ} — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, AUC — area under curve (площадь под кривой), ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST-2 — soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый супрессор туморогенеза-2).

Введение

Несмотря на активное развитие медицинских технологий, результатом чего стало появление новых классов препаратов для медикаментозной терапии и ранее не известных методик интервенционного лечения, проблема диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) не теряет своей актуальности и сохраняет высокий интерес со стороны многих исследователей. Стоит признать, что вопреки прилагаемым усилиям, в этой области остаются неразрешенными ряд задач, в частности, стратификации рисков больных с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСН_{ФВ}) [1]. Известно, что часть больных ХСН_{ФВ} погибает по причине возникающих устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ) [2]. Единственным эффективным средством профилактики такого исхода является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [3]. Между тем, объем оказания этой высокотехнологичной помощи ограничен высоким экономическим бременем [4]. Исходами несовершенной стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) становятся имплантации ИКД больным, которые умирают от острой декомпенсации ХСН в течение ближайшего года [5], и смерть по причине ВСС больных из листа ожидания на эту процедуру. Для оптимизации отбора больных

на имплантацию ИКД предлагается использовать клинические данные [5], электрофизиологические показатели [6], результаты кардиовизуализационных методик [7]. Актуальным и востребованным направлением считается и анализ циркулирующих в крови биомаркеров, концентрации которых могут предоставить ценную информацию об анатомо-функциональных перестройках внеклеточного матрикса сердца, обладающих проаритмогенным потенциалом [8].

Цель работы — провести сравнительный анализ концентраций биомаркеров крови, изучить их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ, потребовавших нанесения электротерапии (антитахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ находятся в группе высокого риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС), причиной которой, как правило, становятся желудочковые тахикардии.
- Единственным эффективным средством первичной профилактики ВСС является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.
- Не более трети больных после имплантации получают оправданную электротерапию имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, в остальных случаях целесообразность процедуры подвергается сомнению.

Что добавляют результаты исследования?

- Доимплантационный лабораторный скрининг концентраций N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, направляемых на интервенционную первичную профилактику ВСС.
- Риск первичной манифестации желудочковых тахикардий у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ повышается при уровнях sST-2 > 35 нг/мл и галектина-3 > 12 нг/мл. В случае увеличения концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл риск того же исхода оказывается ниже.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with heart failure (CHF) and a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ are at high risk of sudden cardiac death (SCD), which is usually caused by ventricular tachyarrhythmias.
- The only effective tool for primary prevention of SCD is cardioverter-defibrillator implantation.
- No more than a third of patients after implantation receive justified electrotherapy with an implantable cardioverter-defibrillator; in other cases, the reasonability of the procedure is questioned.

What might this study add?

- Preimplantation laboratory screening of concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble suppressor of tumorigenicity 2 (sST2) and galectin-3 may help in personalized assessment of arrhythmic risk in patients with HF and LVEF $\leq 35\%$ referred for interventional primary prevention of SCD.
- The risk of primary manifestation of ventricular tachyarrhythmias in patients with HF and LVEF $\leq 35\%$ increases with levels of sST-2 > 35 ng/ml and galectin-3 > 12 ng/ml. If the NT-proBNP concentration increases > 2000 pg/ml, the risk of the same outcome is lower.

clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных

В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [9]: ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство пациентов с ХСН IV ФК, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

В исследование не включали пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, верифицированными наследственными каналопатиями, наличием показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/невключения в исследование были включены 319 пациентов, которым в период 2012–2020 гг в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При выраженных нарушениях внутрисердечной

проводимости имплантировали ИКД с функцией СРТ (СРТ-Д) — 190 (60%) пациентов, остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД (рисунок 1).

Определение концентрации биомаркеров крови

Для определения концентрации биомаркеров проводили взятие крови натощак из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему "BD Vacutainer®" с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об./мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при -40°C . Лабораторные исследования проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Cobas e 411" ("Roche Diagnostics", Германия) и анализаторе "Cobas c 311" ("Roche Diagnostics", Германия).

Включенным в исследование больным определяли уровни электролитов крови (калия, магния, натрия, кальция) и С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию электролитов выражали в ммоль/л, СРБ — в мг/л. Определяли уровень креатинина в сыворотке крови, который в дальнейшем использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).



Рис. 1 Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

Части больных определяли концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) и галектина-3. Для количественного измерения концентрации sST-2 в сыворотке крови использовали набор "Presage® ST2 Assay Kit" (Critical Diagnostics, США), основанный на "сэндвич" иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "Human Galectin-3 ELISA Kit" (RayBiotech Inc., США). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера "Multiskan FC" (Финляндия).

Оценку и интерпретацию результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью референтных интервалов, указанных в инструкции к наборам реактивов и справочной литературе.

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН и наблюдались в течение 2 лет кардиологами центра, в котором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18, 24 мес.). Во время визитов в клинику проводили оценку клинического статуса, тестирование ИКД. Протокол программирования ИКД, наблюдения и регистрации конечных точек описан авторами ранее [10].

Регистрировали конечную точку: впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 с), детектированный в "мониторной" зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антиахикардитической стимуляции или шоковой терапии).

Статистический анализ. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS

Statistics 26. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, указывались значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторных прогностических моделей для определения 2-летней вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых эхокардиологических показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор независимых переменных проводился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указы-

вающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показателем R^2 Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

В ходе 2-летнего наблюдения исследуемая конечная точка была зарегистрирована у 84 (26,3%) больных в среднем через 20,7 (0,4) мес. (95% доверительный интервал (ДИ): 19,9-21,4 мес.). Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик (таблица 1).

Сформированные в зависимости от достижения исследуемой конечной точки группы различались по концентрации NT-proBNP и sST-2. Различия по уровню галектина-3 носили характер тенденции ($p=0,066$) (таблица 2).

С использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность наступления смерти вследствие острой декомпенсации сердечно недостаточности у больных ХСНнФВ на основании исследуемых биомаркеров.

Лучшая прогностическая модель была представлена следующим уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \text{ и} \\ z = 2,152 + 0,0001 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 0,026 \times X_{\text{sST-2}} - 0,015 \times X_{\text{гал}}, \quad (1)$$

где p — вероятность возникновения ЖТ, $X_{\text{NT-proBNP}}$ — концентрация NT-proBNP в крови, $X_{\text{sST-2}}$ — концентрация sST-2 в крови, $X_{\text{гал}}$ — концентрация галектина-3 в крови, e — математическая константа, равная $\sim 2,71828$.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 30,9% факторов, определяющих вероятность возникновения ЖТ в течение двух лет после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,750 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,636-0,864.

После корректировки порога классификации на основании результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 65% (чувствительность — 66%, специфичность — 65%).

Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ($p < 0,05$) дополнительно был проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при sST-2 > 35 нг/мл риск первой

манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался в ~ 3 раза — ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64 ($p=0,013$). Сопоставимое прогностическое значение имел и уровень галектина-3 > 12 нг/мл — ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,06-6,53 ($p=0,032$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл риск того же исхода был менее чем в 2,2 раза — ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95 ($p=0,034$).

Возникновение конечной точки в группах с повышенным уровнем этих биомаркеров регистрировалось раньше: в среднем через 18,7 (0,8) мес. (95% ДИ: 19,8-22,8 мес.) в группе sST-2 > 35 нг/мл и через 19,1 (0,9) мес. (95% ДИ: 17,4-20,8 мес.) при повышении галектина-3 > 12 нг/мл.

Обсуждение

Проблему несовершенства действующей системы стратификации риска ВСС, основанной только на величине ФВ ЛЖ, подчеркивают результаты ряда проведенных исследований. В исследовании DANISH (A DANish Randomized, Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) было выявлено, что имплантация ИКД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ишемической болезнью сердца, не ассоциируется со снижением риска смерти у пациентов, получающих современное лечение ХСН [11]. В итоге далеко не всегда ИКД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. В проведенном авторами оригинальном исследовании было показано, что биомаркеры крови способны предоставлять информацию, помогающую выявить среди больных с ХСНнФВ пациентов с крайне высоким риском возникновения ЖТ, нуждающимся в первую очередь в проведении имплантации ИКД.

Разный риск манифестации ЖТ, по всей видимости, объясняется гетерогенностью аритмического субстрата (анатомического/электрофизиологического) и проаритмогенных триггеров (ишемия, электролитные расстройства, вегетативный статус и пр.) у больных ХСНнФВ. Именно с наличием такой патофизиологической неоднородности связывают возможный прогностический потенциал биомаркеров крови.

Известно, что ST-2 способен связываться с медиатором воспаления интерлейкином-33 (IL-33) (лиганд ST-2 рецептора), образуя на мембране кардиомиоцитов комплекс IL-33/ST-2, обладающий способностью защищать сердечные клетки в условиях гипоксии, противостоять факторам их гипертрофии под действием ангиотензина II, уменьшать выраженность фиброза кардиомиоцитов и снижать выработку натрийуретических пептидов [12]. Повышение уровня растворимой формы этого биомаркера — sST-2 > 35 нг/мл свидетельствует о на-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	p 3-4
1	2	3	4	5
Возраст, лет Ме (Q1-Q3)	57 (51-63)	57 (52-63)	56 (50-65)	0,869
Мужской пол, n (%)	265 (83)	192 (82)	73 (87)	0,275
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,7-32,3)	28,4 (24,6-32,8)	0,695
ИБС, n (%)	160 (50)	111 (47)	49 (58)	0,081
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	82 (35)	36 (43)	0,203
ДКМП, n (%)	159 (50)	124 (53)	35 (42)	0,093
ХСН III ФК, n (%)	233 (74)	168 (72)	65 (77)	0,347
ХСН IV ФК, n (%)	22 (7)	17 (7)	5 (6)	0,678
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	126 (54)	54 (64)	0,091
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	43 (18)	18 (21)	0,531
Ожирение в анамнезе	119 (37)	90 (38)	29 (35)	0,539
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (7)	4 (5)	0,507
ХБП, n (%)	139 (46)	101 (45)	38 (49)	0,580
Анемия, n (%)	21 (8)	18 (10)	3 (4)	0,178
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	66 (28)	24 (29)	0,932
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	17 (7)	9 (11)	0,328
ЖТнеуст, n (%)	43 (14)	29 (12)	14 (17)	0,319
САД, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (120-130)	0,389
ДАД, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-85)	0,513
ЧСС, уд./мин, Ме (Q1-Q3)	78 (68-88)	77 (68-85)	80 (71-92)	0,091
ФВ ЛЖ, Simpson, %	29 (24-33)	29 (24-32)	30 (26-35)	0,113
Хирургические вмешательства на сердце:				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	94 (40)	40 (50)	0,118
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	50 (21)	12 (15)	0,223
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	20 (9)	9 (11)	0,464
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	235 (100)	84 (100)	—
иАПФ/АРА II, n (%)	218 (68)	164 (70)	54 (64)	0,352
АРНИ, n (%)	111 (35)	83 (35)	28 (33)	0,743
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	211 (90)	72 (86)	0,311
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	232 (99)	79 (94)	0,019
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	34 (15)	18 (21)	0,181
Соталол, n (%)	38 (12)	27 (12)	11 (13)	0,697
Амиодарон, n (%)	85 (27)	63 (27)	22 (26)	0,912
ИКД				
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	144 (61)	46 (55)	0,296
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	91 (39)	38 (45)	0,312

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты к рецепторам ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖТнеуст — неустойчивые пробежки ЖТ, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

пряжении либо частичном истощении системы II-33/ST-2, ассоциированным с прогрессированием патологического ремоделирования миокарда в ответ на различные повреждающие факторы [13, 14].

Такое же отрезное значение концентрации sST-2 оказалось значимым и в представленном исследовании: вероятность возникновения ЖТ в течение ближайших двух лет после имплантации ИКД воз-

Таблица 2

Исследуемые биомаркеры в группах сравнения

Исследуемый биомаркер, Ме (Q1-Q3)	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	p 3-4
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,2-2,3)	0,339
Магний, ммоль/л	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,792
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,6 (4,2-4,7)	0,149
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	138 (135-141)	140 (135-142)	0,315
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-12)	7 (4-9)	0,529
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,5 (11,6-13,8)	13,2 (12,5-14,0)	0,046
sST-2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	27,1 (16,7-48,8)	39,4 (22,8-65,3)	0,021
NT-proBNP, пг/мл	2683 (1403-5044)	2780 (1610-6022)	2100 (1034-3772)	0,001
СКФ (CKD EPI), мл/мин/1,73 м ²	67 (58-77)	67 (58-76)	68 (60-82)	0,241

Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, sST-2 — растворимый супрессор опухоленеза-2, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

растала в ~3 раза — ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64 (p=0,013).

Согласно современным данным, уровень галектина-3 регулируется макрофагами, а триггерами, инициирующим его повышение, считаются растяжение и/или повреждение миокарда, а также повышение активности β -адренорецепторов и уровня альдостерона крови [15]. Учитывая доказанное участие галектина-3 в пролиферативных процессах, повышение концентрации этого биомаркера в крови часто связывают с наличием в миокарде аритмогенного субстрата, способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [16]. Сделанные нами выводы о возможности использования информации о концентрации галектина-3 в крови для прогноза ЖТ совпадают с рядом доступных для ознакомления работ как отечественных [17], так и зарубежных авторов [18]. Стоит отметить и наличие противоположной позиции экспертов, ставящих под сомнение наличие у биомаркера такого прогностического потенциала [19].

Пожалуй, самым неоднозначным результатом настоящей работы стало выявление высокой частоты впервые возникших ЖТ при концентрации NT-proBNP до 2000 пг/мл и 2-кратное снижение риска ЖТ при повышении биомаркера выше данной отрезной точки.

В литературе часто высказывается мнение, согласно которому высокие концентрации натрийуретических пептидов могут свидетельствовать об усилении активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [20]. В работе Levine YC, et al. повышение уровней натрийуретических пептидов оказалось важным предиктором возникновения ЖТ, независимо от ФК ХСН и величины ФВ ЛЖ [21]. В противоположность этому, при анализе данных проспективного регистра PROSe-ICD (The Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators) было выяв-

лено, что повышение концентраций биомаркеров воспаления, нейрогуморальной активации и миокардиального повреждения (включая NT-proBNP) указывало на риск смерти и не было ассоциировано с обоснованной электротерапией ИКД [22]. В 2023г был опубликован крупный метаанализ, включивший данные 5117 больных ХСН из 9 ранее проведенных клинических исследований [23]. Согласно сформулированным выводам, высокие уровни NT-proBNP ассоциировались с нанесением обоснованной электротерапии ИКД — ОШ=1,71; 95% ДИ: 1,18-2,48 (p<0,001). Стоит заметить, что большинство рассматриваемых исследований были проведены в период 2010-2014гг, поэтому правомочность переноса результатов на современную популяцию больных ХСН может вызывать сомнения. Интерес вызывают оригинальные исследования, опубликованные в последние годы. Так, в работе Sroubek J, et al. (2020) медиана и интерквартильный размах концентрации NT-proBNP всех больных составили 825 (406-2084) пг/мл [24], что значительно отличается от показателей наших пациентов — 2683 (1403-5044) пг/мл. Verstraelen TE, et al. (2021), подвергнув проспективному наблюдению большую когорту больных ХСН (1441 больных в обучающей и 1450 пациентов в валидационной выборке), не обнаружили прогностического потенциала NT-proBNP в отношении обоснованной шоковой терапии ИКД [25]. Наконец, Deng Yu, et al. (2022) пришли к выводу, что больные ХСН и высокими концентрациями NT-proBNP могут получить меньше пользы от имплантации ИКД, и это исследователи объяснили низкой вероятностью возникновения ВСС и высоким риском смерти от всех причин [26]. Исходя из представленных мнений, возможным объяснением наших результатов может стать гипотеза, согласно которой концентрация NT-proBNP в разных отрезных диапазонах может быть связана с риском развития разных клинически значимых событий, например, ЖТ и сердечно-сосудистой смерти. Такой подход, вероятно, позво-

лил бы разъяснить гетерогенность результатов разных исследователей, однако его обоснование требует накопления дополнительных данных, связанных со стратификацией рисков больных с ХСНнФВ.

Ограничение исследования. К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер и длительный период набора больных. Идентификация эпизодов ЖТ была обусловлена величиной интервала детекции, запрограммированной в ИКД, что ограничивало диагностику аритмий с более низкой частотой сердечных сокращений.

Заключение

Использование современных статистических методов, отвечающих поставленным целям исследо-

вания, позволило получить прогностическую модель хорошего качества (AUC $0,750 \pm 0,058$). Рассчитанный коэффициент детерминации Найджелкерка (30,9%) указывает на необходимость совершенствования модели путем добавления новых потенциальных предикторов ЖТ, в т.ч. клинических факторов и результатов инструментальной диагностики. Доимплантационный скрининг концентраций NT-proBNP, sST-2 и га-лектин-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, направляемых на интервенционную первичную профилактику ВСС.

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

Литература/References

1. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
2. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? Eur Heart J. 2020;41:1757-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz553.
3. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминушый Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
4. Bessonova TO, Gorkavenko FV, Shchurov DG, et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of using implantable cardioverter-defibrillators in the Russian Federation. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmako-epidemiologiya. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-epidemiology. 2022;15(1):5-22. (In Russ.) Бессонова Т.О., Горкавенко Ф.В., Щуров Д.Г. и др. Клинико-экономический анализ и оценка влияния на бюджет применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармако-экономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(1):5-22. doi:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.130.
5. Smirnova EA, Sedykh EV. Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnostics, therapy. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2021;9:289-300. (In Russ.) Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021;9:289-300. doi:10.23888/hmj20192289-300.
6. Solovyeva EA, Blagova OV, Sedov VP, et al. Indications for implantation and efficiency of cardioverter-defibrillators in patients with dilated cardiomyopathy. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(2):54-62. (In Russ.) Соловьева Е.А., Благова О.В., Седов В.П. и др. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(2):54-62. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62.
7. Matusik P, Bryll A, Matusik P, Popiela T. Ischemic and non-ischemic patterns of late gadolinium enhancement in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiol J. 2021;28:67-76. doi:10.5603/CJ.a2020.0009.
8. Ilov NN, Nечepurenko AA, Shvartz RN. Predictive potential of blood biomarkers for subsequent ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: review. J Arrhythmology. 2022;29:58-69. (In Russ.) Илов Н.Н., Нечепуренко А.А., Шварц Р.Н. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы. Вестник аритмологии. 2022;29(2):58-69. doi:10.35336/VA-2022-2-06.
9. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). M.: "MedPraktika-M". 2018. 247 p. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) М.: "Медпрактика-М". 2018. 247 с. ISBN: 978-5-98803-397-4.
10. Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. Rational Pharmacotherapy Cardiology. 2022;18(3):251-60. (In Russ.) Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А. и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):251-60. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-01.
11. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. Circulation. 2017;136:215-31. doi:10.1161/circulationaha.116.027134.

12. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
13. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-6. doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
14. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827-40. doi:10.1038/nrd2660.
15. Nguyen M-N, Su Y, Vizi D, et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. *Sci Rep*. 2018;8:8213. doi:10.1038/s41598-018-26115-y.
16. Barman HA, Durmaz E, Atici A, et al. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24. doi:10.1111/anec.12671.
17. Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2676. (In Russ.) Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И. и др. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2676. doi:10.15829/1728-8800-2021-2676.
18. Akbulut T, Saylik F, Sipal A. The association of galectin-3 level with ventricular arrhythmias and left ventricular strain in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Acta Cardiol*. 2021;1-7. doi:10.1080/00015385.2021.1968155.
19. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, et al. Predictors of total mortality and serious arrhythmic events in non-ischemic heart failure patients: The role of galectin-3. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117:531-41. doi:10.36660/abc.20200353.
20. Tada H, Ito S, Shinbo G, et al. Significance and Utility of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Patients with Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1395-403. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00553.x.
21. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11:1109-16. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.024.
22. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7:1084-91. doi:10.1161/CIRCEP.113.001705.
23. Prameswari HS, Putra ICS, Kamarullah W, et al. Role of N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a predictor of poor outcomes in patients with HFrEF receiving primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Open Heart*. 2023;10:e002225. doi:10.1136/openhrt-2022-002225.
24. Sroubek J, Matos J, Locke A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a specific predictor of appropriate device therapies in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2021;18:71-8. doi:10.1016/j.hrthm.2020.08.014.
25. Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur*. 2021;23:887-97. doi:10.1093/europace/euab012.
26. Deng Y, Cheng S-J, Hua W, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Heart Failure Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.823076.

A single-center experience involving the first 50 patients of minimally invasive cardiac surgery of coronary artery bypass grafting: at district level

Parth B. Solanki¹, Nivedita Vadodaria², Hitendra Kanzaria¹, Bharat Solanki³

¹Parul Institute of medical science and research, Parul Sevashram Hospital, Waghodia, Vadodara Gujarat; ²Dr. Kiran C. Patel Medical college and research Institute Bharuch, Gujarat; ³Jai Jhulelal Hospital, Bharuch, Gujarat, India

Aim. To examine the learning curve and results of the first 50 instances of coronary artery bypass grafting (CABG) that were done at our facility using minimally invasive cardiac surgery (MICS).

Material and methods. A total of 50 patients received CABG using the left anterior thoracotomy technique between January 2021 and November 2022. We examined the MICS CABG patients' operating hours to assess our learning curve. In addition, we reviewed postoperative outcomes and compared them with those of patients who underwent sternotomy.

Results. The median age was 49.5 years (the range was 27-72). Males made up 38 of the group, while females — 12. Ejection fraction (EF) before surgery averaged 40±5%. After exclusion criteria were met, all of these patients underwent CABG by left-sided thoracotomy. The radial artery and saphenous vein were the next alternate conduits, and all patients got left internal mammary artery (LIMA) to left anterior descending (LAD) artery as a conventional transplant. The average incision length was 7.08±0.5 cm. On the pump, only 1 case was completed. Per patient, there were 2.53±0.82 grafts on average. On average, the operation took 130.43±9.78 minutes. The median intensive care unit (ICU) length of stay was 2.82±0.74 days, while the median ventilation time was 5.79±1.80 hours. In our study, there were no conversions and no deaths. After the first 20 cases, we noticed a considerable decrease in operating time, which was our learning curve.

Conclusion. Once the learning curve has been overcome, MICS CABG can be performed for multivessel disease with the same comfort for the operator as for a single- or double-vessel disease. Only during the learning curve, and not subsequently, there were greater operating time for MICS CABG observed as a significant difference from the

sternotomy technique. While there was no difference in postoperative adverse events, there were notable advantages of MICS vs sternotomy in the parameters of immediate postoperative time such as ventilation time, mean drainage, postoperative discomfort, length of stay in ICU and hospital.

Keywords: district level, minimally invasive cardiac surgery, coronary artery bypass grafting, learning curve.

Relationships and Activities: none.

Parth B. Solanki* ORCID: 0009-0003-9862-8022, Nivedita Vadodaria ORCID: 0009-0003-4031-6608, Hitendra Kanzaria ORCID: 0009-0009-9448-5152, Bharat Solanki ORCID: 0009-0007-1300-2928.

*Corresponding author: drsmitbharat@gmail.com

Received: 11/05-2023

Revision Received: 13/06-2023

Accepted: 07/07-2023



For citation: Parth B. Solanki, Nivedita Vadodaria, Hitendra Kanzaria, Bharat Solanki. A single-center experience involving the first 50 patients of minimally invasive cardiac surgery of coronary artery bypass grafting: at district level. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3592. doi:10.15829/1728-8800-2023-3592. EDN VMHCQZ

Первый опыт проведения миниинвазивного коронарного шунтирования у 50 пациентов в условиях окружного медицинского центра в Индии

Parth B. Solanki¹, Nivedita Vadodaria², Hitendra Kanzaria¹, Bharat Solanki³

¹Parul Institute of medical science and research, Parul Sevashram Hospital, Waghodia, Vadodara Gujarat; ²Dr. Kiran C. Patel Medical college and research Institute Bharuch, Gujarat; ³Jai Jhulelal Hospital, Bharuch, Gujarat, Индия

Цель. Изучить кривую обучения и результаты первых 50 случаев проведения шунтирования по технологии MICS CABG (миниинвазивная кардиохирургия/аортокоронарное шунтирование (АКШ)) в нашем медицинском центре.

Материал и методы. В период с января 2021г по ноябрь 2022г в общей сложности 50 пациентам было проведено АКШ с использованием передней левосторонней торакотомии. Мы изучили

среднюю длительность операций, чтобы оценить кривую обучения. Кроме того, были оценены послеоперационные исходы и затем сопоставлены с таковыми у пациентов, перенесших стернотомию.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 49,5 лет (диапазон — 27-72); мужчин было 38, женщин — 12. Фракция выброса до операции составляла в среднем 40±5%. Всем пациентам было выполнено АКШ посредством левосторонней торакотомии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drsmitbharat@gmail.com

[Parth Bharat Solanki* — Consultant Cardiothoracic Vascular Surgeon, Associate Professor and HOD, Department of Cardiothoracic and vascular surgery, ORCID: 0009-0003-9862-8022, Nivedita Vadodaria — Assistant Professor Department of Anaesthesiology, ORCID: 0009-0003-4031-6608, Hitendra Kanzaria — Assistant Professor Department of Cardiac Anaesthesia, ORCID: 0009-0009-9448-5152, Bharat Solanki — Consultant General Surgeon, ORCID: 0009-0007-1300-2928].

В качестве трансплантата левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) использовалась левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) в 100% случаев. В ряде случаев также применялись лучевая артерия и большая подкожная вена. Средняя длина разреза составила $7,08 \pm 0,5$ см. Искусственное кровообращение было использовано только у 1 пациента. В среднем операция занимала $130,43 \pm 9,78$ минут. Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составила $2,82 \pm 0,74$ дня, а медиана длительности механической вентиляции легких — $5,79 \pm 1,80$ часа. Случаев конверсий и смертей не было зарегистрировано. После первых 20 случаев мы заметили значительное сокращение времени операции, что и служило нашей кривой обучения.

Заключение. При преодолении кривой обучения, АКШ по технологии MICS при многососудистом поражении может быть выполнена с тем же комфортом для хирурга, что и при поражении одного или двух сосудистых бассейнов. Большая продолжительность операции наблюдалась только при обучении, что является существенным отличием от стернотомии. Хотя отличий в частоте развития послеоперационных нежелательных явлений не наблюдалось, были заметны преимущества MICS перед стернотомией в рамках ближайшего послеопераци-

онного периода: меньшие длительность механической вентиляции легких, средний объем отделяемого по дренажу, послеоперационный болевой синдром, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, общая длительность госпитализации.

Ключевые слова: уровень окружного стационара, малоинвазивная кардиохирургия, аортокоронарное шунтирование, кривая обучения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/05-2023

Рецензия получена 13/06-2023

Принята к публикации 07/07-2023

Для цитирования: Parth B. Solanki, Nivedita Vadodaria, Hitendra Kan-zaria, Bharat Solanki. Первый опыт проведения миниинвазивного коронарного шунтирования у 50 пациентов в условиях окружного медицинского центра в Индии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3592. doi:10.15829/1728-8800-2023-3592. EDN VMHCQZ

ABG — arterial blood gas, AKI — acute kidney injury, CABG — coronary artery bypass graft, CKD — chronic kidney disease, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, CPB — cardiopulmonary bypass, CT — computed tomography, DVD — double-vessel disease, ECG — electrocardiography, EF — ejection fraction, FEV1/ FVC — forced expiratory volume in first second/forced vital capacity, GSV — great saphenous vein, HCR — hybrid coronary revascularization, IABP — intra-aortic balloon pump, ICD — intercostal drainage, ICS — intercostal space, ICU — intensive care unit, IMA — internal mammary artery, IV — intravenous, LAD — left anterior descending, LIMA — left internal mammary artery, MI — myocardial infarction, MICS — minimal invasive cardiac surgery, OM — obtuse marginal, OR — operating room, PFT — pulmonary function test, PTCA — percutaneous transluminal coronary angioplasty, PVD — peripheral vascular disease, SVD — single-vessel disease, TEE — transesophageal echocardiogram, TTFM — transit time flow measurement, TVD — triple vessel disease.

Key messages

What is already known about the subject?

- Over the past ten years, minimally invasive heart surgery has developed rapidly.
- Equipment has been improved for coronary, valvular and intracardiac repair operations.

What might this study add?

- Even a multivessel bypass can be successfully completed utilising the MICS technique after a brief learning curve.
- Compared to sternotomy, the minimally invasive cardiac surgery of artery bypass grafting appears to be more advantageous in terms of quick recovery and hospital stay, with no major difference in surgical times or postoperative side events.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- За последние десять лет быстро развивалась малоинвазивная кардиохирургия.
- Было усовершенствовано оборудование для операций по протезированию коронарных артерий и клапанов сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- После короткого обучения технология MICS позволяет выполнить шунтирование при поражении нескольких сосудистых бассейнов.
- По сравнению со стернотомией, шунтирование по технологии MICS оказывается целесообразно с точки зрения более быстрого восстановления и меньшего периода госпитализации, без существенной разницы в общей длительности вмешательства или послеоперационных побочных явлениях.

Background

The benchmark in contemporary cardiac surgery is minimally invasive (MICS) [1, 2]. The widespread understanding of MICS among the population has grown significantly and is now preferred wherever possible. The development of MICS, robotic telemanipulation, and transcatheter procedures involves surgeons on a continuous basis. Recent research has demonstrated the advantages of MICS multivessel coronary artery bypass grafting (CABG) performed by a left anterior thoracotomy and their non-inferiority to sternotomy technique [3]. In this work, we have described our

progression from left internal mammary artery (LIMA) through left anterior descending (LAD) grafting to multivessel CABG by left anterior thoracotomy, all of which had satisfactory outcomes.

Material and methods

All patients receiving MICS CABG at our facility between January 2021 and November 2022 were included in this retrospective, observational, non-randomized analysis. Over the above indicated time period, each of these patients was operated on by one surgeon. Despite the fact that the study's primary goal was to document our experiences with MICS,

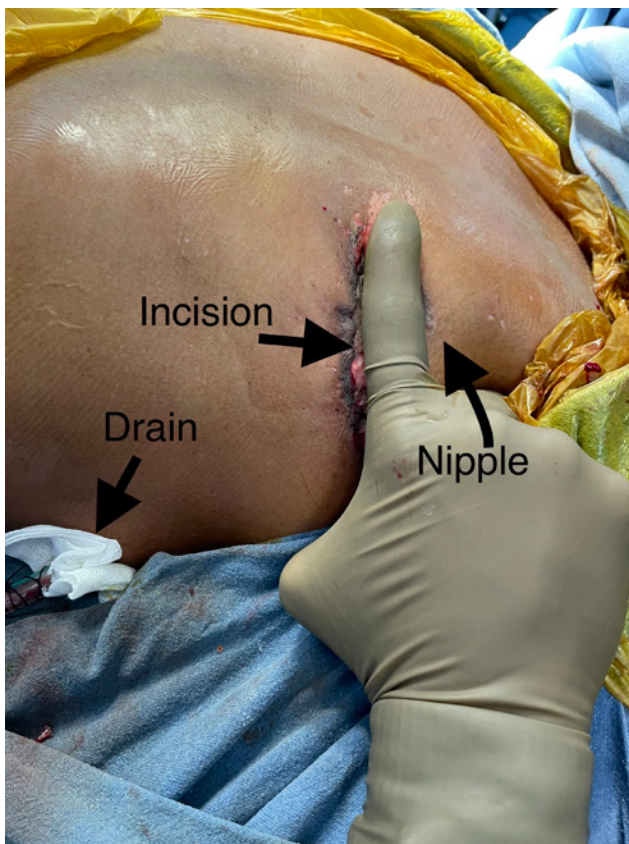


Figure 1 Incision of MICS CABG.

we also conducted an unpaired comparison with patients who underwent CABG through a median sternotomy over the same time frame. Fifty (14.29%) of the coronary revascularizations carried out throughout the research period used a left anterior thoracotomy technique. We have examined our institute's learning curve and operational durations. The study's operating time was the period from the moment of skin incision to the time of skin closure (skin to skin). The first 20 study instances that served as a learning curve and subsequent study instances were compared by time frame. For this research, data for single, double, and triple grafts were examined independently, and the operating time was also contrasted with that of sternotomy. Analysis of the operating time and early postoperative outcomes for the MICS CABG patients, including time spent ventilating, time spent scoring pain, mean total drains, total count of blood transfusions, day spent getting out of bed, and length of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital were the study's primary endpoints. Adverse postoperative outcomes include acute kidney injury (AKI), arrhythmias, stroke, recurrent myocardial infarction (MI), wound infections, readmission to the hospital, and mortality were the study's secondary endpoints. To further comprehend the advantages of the MICS procedure, these parameters were compared with those treated using sternotomy.

Inclusion and exclusion criteria

The trial comprised all patients who were willing to undergo MICS CABG and had target coronary arteries, which, according to coronary angiography, could be grafted by left thoracotomy. A coronary angiography, an electrocardiogram (ECG), a chest radiograph, a 2D echocardiogram, and supporting blood tests were all part of the preoperative workup.

Since the MICS technique was still under development at our institution, patients who were considered unsuitable for it or who refused to consent to it underwent surgery using the standard median sternotomy technique. Since full revascularization was not attainable in a small cohort of patients using a MICS technique, we advised the patients to have a hybrid coronary revascularization (HCR). Exclusion criteria for the study included patients with associated valvular pathology, congenital abnormality, diffuse coronary artery disease with poor distal runoff, ejection fraction (EF) <24%, history of previous cardiac surgery, acute/recent MI within the last 7 days, peripheral vascular disease (PVD), smokers, history of tuberculosis or interstitial lung diseases, spine deformities like scoliosis or kyphosis, and recent history of stroke. For MICS, relative contraindications including obesity and big breasts in females were permitted. We had a higher bar for eliminating these individuals due to the high frequency of chronic kidney disease (CKD) in our patient population. If the serum creatinine was <1.8 mg/dL and did not increase over the course of three consecutive preoperative days, these individuals were included in the MICS study. Smokers were only permitted after quitting for at least 4 weeks prior to surgery. Pulmonary function testing (PFT) and a peripheral vascular (arterial and venous) Doppler studies were performed on patients who had smoked in the past. A $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg and $\text{PaO}_2 < 65$ mmHg on room air, as well as a ratio of the forced expiratory volume in the first 1 s to the forced vital capacity (FEV1/ FVC) <0.75 were not recognised for one lung ventilation.

Aspects of procedure

Patients who met the aforementioned exclusion criteria were accepted for MICS CABG. Preoperative arterial blood gas (ABG) analysis was used to confirm the requisite values, i.e., $\text{PaCO}_2 < 50$ mmHg and $\text{PaO}_2 > 65$ mmHg on room air, as determined by the anesthesiologist when determining if the patient was suitable for one lung ventilation [4]. Patients who failed to achieve the aforementioned requirements on an ABG were removed from the trial. The placement of the patient was a crucial step in preventing subsequent visual-related procedural issues. The usual posture was with both upper limbs in adduction and the left chest elevated by 30 degrees. The midline and intercostal spaces (ICS) (particularly the third through fifth) were delineated with a sterile marker pen after the patient was draped (Figure 1). Based on the level of the cardiac apex on the chest radiograph, the fifth ICS was often used to enter the thorax. Males had the incision about fingerbreadth below the left nipple, while females had it a half-inch below the left sub-mammary crease. Whenever there was a problem with either accessibility or visualisation, an ICS modification was taken into consideration. At our facility, Fehling MICS tools, such as the chest spreader and internal mammary artery (IMA) arc retractor, were utilised. Early on in the experiment, LIMA was harvested using monopolar cautery. The initial intercostal branch was divided and trimmed. Due to bleeding in this situation, cautious trimming and sufficient hemostasis were required. The left radial artery (78%) and the great saphenous vein (GSV) (8%) were employed as auxiliary conduits. The second channel of preference was radial artery. As a result, it was not necessary to build a proximal aortic anastomosis and LIMA-radial Y anastomosis was possible. Three different myocardial stabilisers were used: the traditional Octopus® Evolution AS (TS2500, Medtronic Inc., USA). The visibility and positioning of the target vessel affected the choice of stabilising tools. When it was utilised, the traditional Octopus was attached

to either the rib spreader or the manubrium hook of the arc retractor. Prior descending artery was grafted first, then the diagonal, ramus, obtuse marginal (OM), and LAD. In successive grafts employing the LIMA, the diagonal was the first to be grafted, and end to side LAD anastomosis was done next. With 7-0 polypropylene sutures and an 8-mm needle, all of the distal anastomoses were completed. Using a "0" silk suture, pericardial stay sutures were made along the pericardial borders and fastened to the drape sheets to ensure the heart was positioned correctly. The Langenbeck retractor's handle was used to move the heart, and sponges were positioned at the back to hold it in place. More frequently than the OM artery, we had trouble exposing the PDA. After setting the heart in place, we waited a little while to ensure cardiac stability before starting the grafting process. Octopus was inserted for LAD and diagonal anastomoses by a stab incision made along the anterior axillary line, two ICS below the thoracotomy incision. For the rest of the grafts, we used traditional Octopus to continue grafting after lifting the apex (Figure 2). We employed the standard Octopus when the available area and visualisation were deemed sufficient. Our standard procedure was off-pump CABG. Cardiopulmonary bypass (CPB) was only used during surgery on one patient out of 50 owing to intraoperative hemodynamic instability. In all of our patients, the right groin was wrapped and kept ready. An open incision down that exposed the femoral artery and vein was followed by cannulation. On that instance were handled using the beating heart on-pump approach. After decannulation, the femoral artery and vein were reconnected in two layers using a 6-0 polypropylene suture. The next day, those patients were taken for percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with a stent to the target artery in cases where the targeted grafts could not be performed by left-sided thoracotomy. We conducted PTCA in the cardiac catheterization lab since we lacked a hybrid operating room (OR). A pericostal number 5 polyester suture was used to approximate the rib gap during thoracotomy closure. Layers of number 1 Vicryl intermittent sutures were used to seal the muscles of the chest wall. Our protocol consisted of one ventricular epicardial pacing wire and one chest drainage catheter. The same port that was used to inject the Octopus stabilising device was also used to introduce the chest drain.

Management and follow-up after surgery

Intravenous (IV) infusion of diltiazem was begun at 10 mg/h in the OR and continued for the following 24 hours in patients who had radial artery grafts. Eventually, it was switched to oral diltiazem dose of 30 mg three times/day. In our hospital, the standard pain management procedure was to extubate the patient while continuing an IV fentanyl infusion of 0.75 to 1 mcg/h. After being extubated, patients received 1 g of Intravenous paracetamol every 6 hours for the following 24 hours before switching to 650 mg of oral paracetamol every 6 hours. At this time, the Wong-Baker Facial pain rating scale was used to evaluate the severity of the pain, with values ranging from 0 (no pain) to 10 (hurts worst). During the first three days after surgery, we tracked pain score. If the total drain was <100 ml over 24 hours, the intercostal drainage (ICD) tube was withdrawn. Aspirin (150 mg) and clopidogrel (75 mg) were the dual antiplatelet drugs we were given upon discharge, along with a lipid-lowering prescription. For 12 months following surgery, patients who got radial artery as a conduit were instructed to take 90 mg/day of oral diltiazem. Outpatient follow-ups of patients were evaluated. A 2D echocardiogram, an ECG, and chest radiography were all part of the follow-up. A follow-up visit was required one week

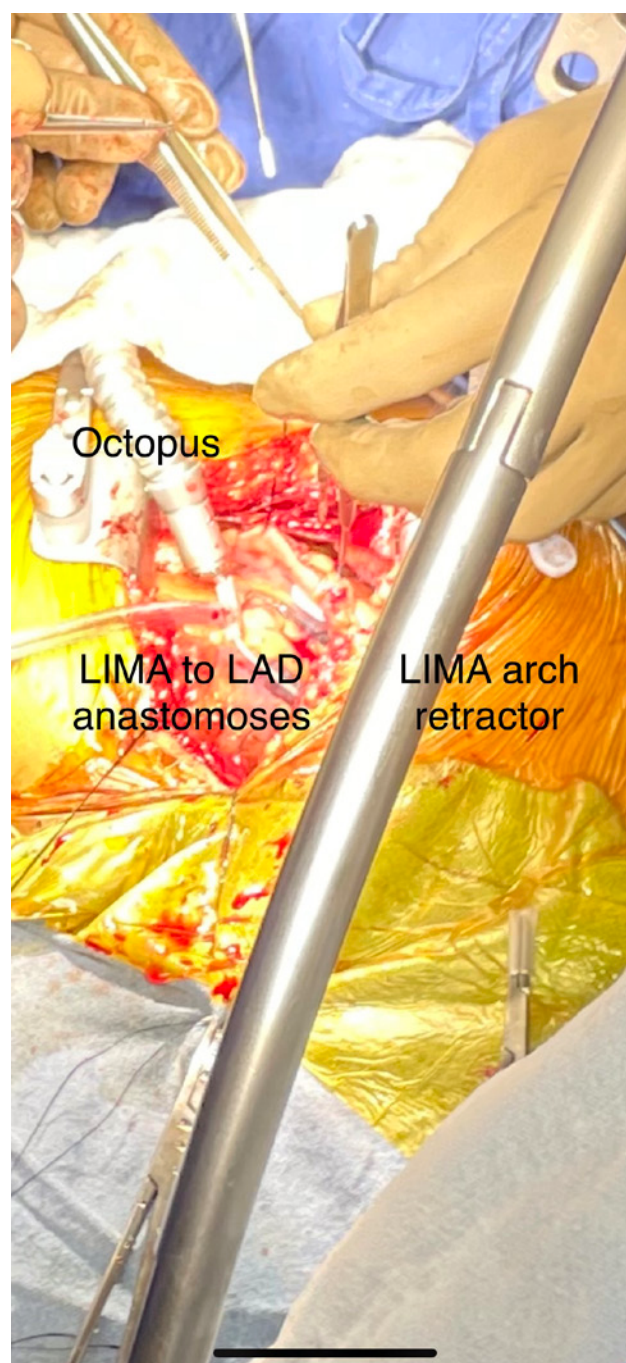


Figure 2 Image showing Octopus and LIMA arch retractor.

after release, three months later, and then every six months thereafter. During a 12-month period, a chest radiography, 2D echocardiography, an ECG, and a computed tomography (CT) coronary angiography were all recommended.

Statistic evaluation

Using IBM SPSS 2.0 statistics for Windows, the data was tabulated and examined. Co-morbidities and complications were represented as percentages and frequencies for various parameters. Age, echocardiogram, operating time, and other variables were presented as mean $\pm$ standard deviation.

This study was approved by the institutional ethical committee. All procedures performed in studies involving

Graphical representation of number of grafts done over the period of 2 years

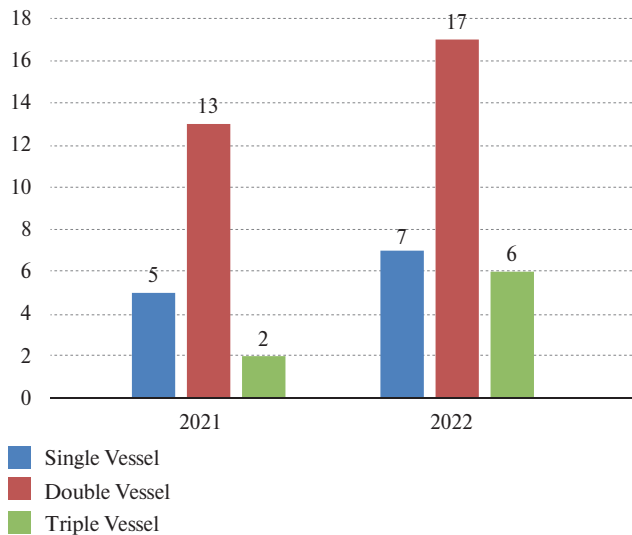


Figure 3 Characteristics of the patient: prior surgery.

Table 1

Characteristics of the patient prior surgery

Pre-operative patient characteristics (n=50)	
Mean age (years)	49.5 (range 27–72)
Male/female	38 (76%)/12 (24%)
Hypertension	38 (76%)
Diabetes mellitus	28 (56%)
Canadian Cardiovascular Society (CCS) grading	
Grade I	0
Grade II	4
Grade III	36
Grade IV	10
Smokers	28 (46%)
Chronic kidney disease	4 (8%)
Thyroid disorder	14 (28%)
Mean pre-op ejection fraction (in %)	40±5
COPD	14 (28%)
Cardiogenic shock (recovered)	8 (16%)
Prior PTCA	18 (36%)
Previous MI	12 (24%)
Unstable angina	9 (18%)
LMCA disease	15 (30%)
SVD	12 (24%)
DVD	30 (60%)
TVD	8 (16%)

Note: COPD — chronic obstructive pulmonary disease, PTCA — percutaneous transluminal coronary angioplasty, LMCA — left main coronary artery, SVD — single vessel disease, DVD — double vessel disease, TVD — triple vessel disease, MI — myocardial infarction.

human participants were in accordance with the ethical standards of institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Parul Institute of Medical Sciences and Research Ethical Committee

approved the study (Number: 580 Date: 15.11.2022). Written informed consent was obtained from patients or their legal guardians for participation in the study.

Results

Patient features before surgery

A total of 375 cardiac operations, including 303 (80.8%) coronary revascularizations and 72 (19.2%) non-coronary procedures, were carried out at our facility between January 2021 and November 2022. Fifty (16.51%) of the total number of coronary revascularizations were performed using the left anterior thoracotomy. For 2021 and 2022, respectively, MICS coronary revascularizations represented 40% (n=20) and 60% (n=30) of all coronary revascularizations. In the first year, there were 10% (n=5), 26% (n=13), and 4% (n=2) single, double, and triple grafts, compared to 14% (n=7), 34% (n=17), and 12% (n=6) in the second year, respectively (Figure 3). The MICS patients ranged in age from 27 to 72 years, with a mean age of 49.5. The research included 38 males (76%) and 12 females (24%), with men making up the majority of the population. In addition, 38 (76%) and 28 (56%) patients had diabetes mellitus and arterial hypertension, respectively. The average EF before surgery was 40±5%. Just four patients were in grade II during the preoperative period, whereas the majority of patients were in grades III (72%) and IV (20%) according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS). The other comorbidities included CKD in 4 (8%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 14 (28%), and hypothyroidism in 14 (28%) patients, which received oral levothyroxine and were confirmed to be euthyroid prior to surgery. Twelve (24%) patients had previous MI, 9 (18%) — unstable angina, and 18 (36%) — prior PTCA. Fifteen (30%) patients had left main coronary artery (LMCA) disease, while 12 (24%) of them had single vessel disease (SVD), 30 (60%) — double vessel disease (DVD), and 8 (16%) — triple vessel disease (TVD) (Table 1). Eight patients had cardiogenic shock. Medical care was provided for them, and 1 patient needed an intra-aortic balloon pump (IABP) therapy.

Operative specifics

Only 1 patient required CPB support during surgery, while 49 patients received off-pump operation. The incision length averaged 7.08±0.5 cm. There were 2.53±0.82 grafts on average per patient. Thirteen patients had one graft, 28 — two grafts, and nine patients — three grafts. All 50 patients had LAD grafts, and 12 of those patients also had grafts to the diagonal, 12 of which were LIMA to diagonal and LAD sequences. A ramus graft was given to 15, an OM graft to 24, and a PDA graft to 38 patients. The ratio of intended grafts to the performed grafts was 153/125. The average operating time of all 50 cases was 130.43±9.78 min. The mean operating time in minutes based on

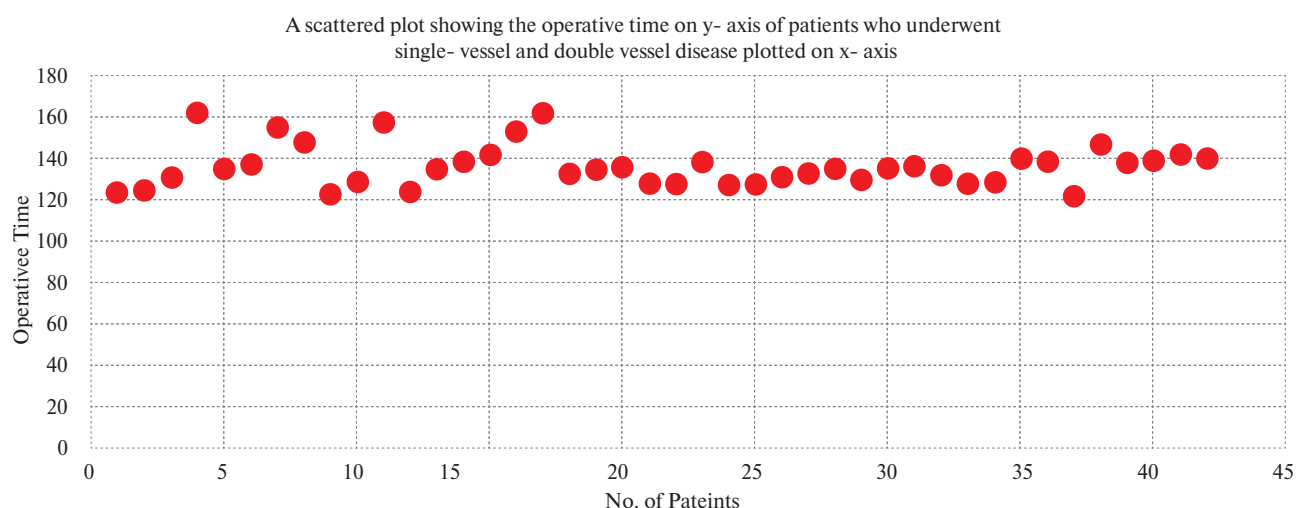


Figure 4 Graph showing operative time of single-vessel and double-vessel disease patients.

Table 2

Patient characteristics intraoperative

Intraoperative patient characteristics (n=50)	
On pump	1 (2%)
Off pump	49 (98%)
Average size of incision (cm)	7.08±0.5
Conduits	
LIMA	50 (100%)
Radial	34 (78%)
Saphenous vein	4 (8%)
Grafts	
LAD	50 (100%)
Diagonal	12 (24%)
Ramus	15 (30%)
OM	24 (48%)
PDA	38 (76%)
Total grafts (average)	2.53±0.82
Ratio of intended grafts to performed grafts	(153/125)
Number of grafts	
Single graft	13
Two grafts	28
Three grafts	9
LIMA used as sequence to diagonal and LAD	0 (0%)
Conversion to sternotomy	1 (2%)
Re-explorations	1 (2%)
Graft revision	0 (0%)
Procedure time in min (mean) (n=50)	130.43±9.78
Mean operative time for single grafts (min) (n=12)	120.8±36.55
Mean operative time for two grafts (min) (n=30)	130.14±22.58
Mean operative time for three grafts (min) (n=8)	140.35±9.67

Note: LIMA — left internal mammary artery, LAD — left anterior descending, OM — obtuse marginal, PDA — posterior descending artery.

the number grafts were 114.8±37.55, 113.14±21.58 and 145.21±14.6 for 1, 2 and 3 graft cases, respectively (Table 2). We analyzed our results in a similar way to the study by Une D, et al. [5]. We plotted scatter chart of

Table 3

Postoperative patient features

Postoperative patient characteristics (n=50)	
Mean duration of ventilation (hours)	5.79±1.80
Total drainage in ml (mean)	202±0.49
Mean no. of blood transfusions	2.25±0.75
Pain score: Wong–Baker Faces pain rating (0 to 10) (mean)	
POD 1	4.18±0.79
POD 2	3.43±0.38
POD 3	2.12±0.45
Mean day of mobilization out of bed	1.43±0.26
Acute kidney injury	0 (0%)
Arrhythmias	0 (0%)
Stroke	0 (0%)
ICU stay (mean no. of days)	2.82±0.74
Hospital stay (mean no. of days)	4.09±0.76
Post-op EF (in %)	41.42±4.38
Perioperative MI	0
Readmission into hospital within 30 days	0 (0%)
Deaths	0
Wound infections	1 (2%)

Note: ICU — intensive care unit, EF — ejection fraction, MI — myocardial infarction, POD — postoperative day.

the operating time for the single and double graft group in a sequential order from the beginning of the program (Figure 4). This graph clearly shows a dip after the 18th case.

Postoperative details

The mean ventilation time was 5.79±1.80 hours. Wong-Baker Faces pain rating (0 to 10) (mean) was measured (Table 3). The value for postoperative day 1, 2 and 3 are 4.18±0.79, 3.43±0.38 and 2.12±0.45 respectively. There was no AKI, arrhythmias and stroke. Average length of stay in ICU was 2.82±0.74 days. Mean postoperative ejection fraction was 41.42±4.38%. There was 1 case of wound infection out of the 50 MICS

Table 4

Parameter comparisons between the MICS CABG and sternotomy groups at baseline, during surgery, and during recovery

Parameter	MICS CABG (n=50)	Sternotomy (n=300)
Mean age (years)	49.5 (range 27-72)	63.68±8.68 (range 32-89)
Males/females	38 (76%)/12 (24%)	198 (66%)/102 (34%)
Hypertension	38 (76%)	232 (77%)
Diabetes mellitus	28 (56%)	246 (82%)
CKD	4 (8%)	16 (5.33%)
Thyroid disorder	14 (28%)	56 (18.66%)
COPD	14 (28%)	102 (34%)
Cardiogenic shock (recovered)	8 (16%)	24 (8%)
Preoperative EF (mean)	40±5	45.13±9.56
Average number of grafts	2.53±0.82	2.62±0.73
Off pump/on pump	49 (98%)/1 (2%)	262 (87.33%)/38 (12.67%)
Intraoperative IABP	1 (2%)	24 (8%)
Duration of ventilation (mean hours)	5.79±1.80	7.34±2.25
ICU stay (mean no. of days)	2.82±0.74	3.28±1.02
In-hospital stay (mean no. of days)	4.09±0.76	6.78±1.43
Day out of bed (mean day)	1.43±0.26	2.52±1.31
Total drainage in ml (mean)	202±0.49	223.76±34.15
Transfusions (mean units)	2.25±0.75	3.19±0.77
Re-explorations	1 (2%)	15 (5%)
Graft revisions	0 (0%)	10 (3.33%)
AKI	0 (0%)	5 (1.66%)
Arrhythmias	0 (0%)	32 (10.66%)
Stroke	0 (0%)	2 (0.66%)
Postoperative EF (mean)	41.42±4.38	46.86±8.12
Death	0	4 (1.33%)
Perioperative MI	0	8 (2.66%)
Deep sternal wound infections	1	9 (3%)
	MICS CABG (n=50)	Sternotomy (n=300)
One graft	13	30
Two grafts	28	80
Three grafts	9	190
One grafts duration	120.8±36.55	98.45±12.77
Two grafts duration	130.14±22.58	106.56±23.2
Three grafts duration	140.35±9.67	125.88±19.43

Note: AKI — acute kidney damage, CABG — coronary artery bypass graft, CKD — chronic renal disease, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, IABP — intra-aortic balloon pump, ICU — intensive care unit, MI — myocardial infarction, MICS — minimal invasive cardiac surgery.

operations done. Mean total drain output was 202 ml. Mean number of blood transfusions required was 2.25.

Sternotomy patient information

We collected data of patients who underwent coronary revascularization via midline sternotomy route during the same time duration. A total of 300 patients underwent coronary revascularization via the sternotomy approach, of which isolated elective CABG was done in all 300 patients. The mean age of all patients was 63.68±8.68 (range 32-89), including 198 males and 102 females. In addition, 77, 82, 5.33, 18.66, and 34% of patients had arterial hypertension, diabetes mellitus, CKD, thyroid disorder and COPD, respectively. Mean preoperative EF was 45.13±9.56. Average number of grafts used per case

was 2.62±0.73. There were 262 and 38 cases receiving off- and on-pump surgery. Mean ventilation was 7.34 hours. Mean length of stay in ICU was 3.28 days. Fifteen cases required reexplorations, graft revisions were required in 10 cases. AKI and arrhythmias were found in 5 and 32 cases, respectively. Mean postoperative ejection fraction was 46.86. There were 4 deaths. Deep sternal wound infections were found in 9 cases. Single, double, and triple grafts were used in 30, 80 and 190 patients, respectively. The mean operation duration was 98.45±12.77, 106.56±23.2 and 125.88±19.43 in single, double and triple graft procedures, respectively. Comparisons of all the postoperative parameters in MICS and sternotomy cases are shown in Table 4.

Discussion

Over the past ten years, minimally invasive heart surgery has developed rapidly. Equipment has been improved for coronary as well as valvular and intracardiac vascular repair operations. The learning curve for the MICS approach seems to be its only drawback [6, 7]. It is undoubtedly a laborious and time-consuming process because the surgeon must complete each step through a tiny aperture with poor visibility, and perhaps most significantly there is no help at hand. Throughout their path to a MICS CABG procedure, everyone starts with a single LIMA to LAD graft. It is widely known that while the first few cases may be difficult and time-consuming, once the learning curve is reached, the operative times dramatically decrease [5, 8]. After the 20th case, which served as our learning curve in our study, we discovered a considerable decrease in the operative timeframes. Following the learning curve, we found no discernible difference between the MICS and sternotomy patient groups in terms of the amount of time required for surgery, whether it be for a single, double, or multiple vessels. During the surgery, ventricular arrhythmias may cause hemodynamic instability. For all MICS instances, we place external defibrillation pads over the patient's back before surgery because it is very difficult to shock a patient with handheld paddles (paediatric paddles may be used if necessary) through a thoracotomy. Maintaining the right groin wrapped and prepared to access femoral vasculature for CPB cannulation became usual for us. If CPB is necessary, it has been demonstrated that an on-pump beating heart approach was not worse in this situation than a full bypass with cardioplegic arrest [8]. For cannulation, our procedure was to cut open the femoral veins. Adjusting the intercostal gap after the incision was made helped with visibility, particularly when grafting the targets for the inferior territory. It could be necessary to move one space above in order to cut the LIMA's first intercostal branch. To avoid breaking the ribs, we tried to spread the retractor as little as possible. Any target vessel can be visualised with the application of proper stay sutures and the insertion of sponges to raise the heart, but excessive manoeuvring can lead to cardiac instability and should be avoided. Even with MICS-CABG, the long-term advantages of LIMA versus LAD have already been clearly demonstrated [9]. LIMA must be harvested carefully because it is an essential conduit [10]. We discovered that LIMA could be collected safely and easily using a harmonic scalpel, as described by Nambala S [11]. For the first few cases, the harvesting period was longer. Bilateral IMA has not yet been used on any of our patients. Our second choice for a conduit

was the radial artery, then the GSV. Prior to any distal anastomosis, the LIMA-radial Y composite anastomosis was performed to prevent contacting the aorta [12]. None of the patients had an endarterectomy. Patients of any age or sex can greatly benefit from MICS's advantages, particularly reducing the possibility of a sternal wound infection. The advantages of MICS over sternotomy in elderly patients older than 70 have also been investigated [13]. The MICS group's postoperative discomfort was discovered to be less than that of the sternotomy patients. Another advantage of MICS is early mobilisation since the sternum is kept in good condition [14]. The ICU and hospital stay were found to be shorter in the MICS group, but not significantly different from the sternotomy group. The OR can embrace the usage of TTFM for the graft flow assessment. If the graft flow does not meet the specified values of TTFM, graft revision may be performed right away rather than waiting until after surgery [6]. In all of our grafts, whether made via a sternotomy or a MICS technique, we now quantify the flow thanks to the new introduction of this flowmetry. Transesophageal echocardiography (TEE), which is performed on a table, is another important technology that provides quick results for anomalies in localised wall motion. All of our patients had TEE in the OR following their procedures [4, 15]. The adoption of HCR was more common in the early stages of our MICS program, when we attempted multivessel grafting less frequently. It would be acceptable to say that CABG can now be carried out using the left thoracotomy method, whether the disease pattern affects a single vessel or several vessels. For successful outcomes, patients must be carefully chosen and assessed before the procedure.

Conclusion

Comparing MICS CABG surgeries to sternotomy procedures, the percentage still remains low. Even a multivessel bypass can be successfully completed utilising the MICS technique after a brief learning curve. Compared to sternotomy, MICS CABG appears to be more advantageous in terms of quick recovery and hospital stay, with no difference in surgical times or postoperative side events. Limitation of support and paramedical staff and a single surgeon centre can increase the learning curve of MICS, while proper technique, proper patient selection and good surgical skill can establish a MICS program even in a subdistrict division level. Long-term follow-up is not yet mentioned in the study as it only lasts for two years.

Relationships and Activities: none.

References

1. Dieberg G, Smart NA, King N, et al. Minimally invasive cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;223:554-60. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.227.
2. Rodriguez M, Ruel M. Minimally invasive multivessel coronary surgery and hybrid coronary revascularization: can we routinely achieve less invasive coronary surgery? *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016;12:14-9. doi:10.14797/mdcj-12-1-14.
3. Langer NB, Argenziano M. Minimally invasive cardiovascular surgery: incisions and approaches. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016;12:4-9. doi:10.14797/mdcj-12-1-4.

4. Malik V, Jha AK, Kapoor PM, et al. Anesthetic challenges in minimally invasive cardiac surgery: are we moving in a right direction? *Ann Card Anaesth*. 2016;19:489-97. doi:10.4103/0971-9784.185539.
5. Une D, Lapierre H, Sohmer B, Rai V, et al. Can minimally invasive coronary artery bypass grafting be initiated and practiced safely? A Learning Curve Analysis. *Innovations*. 2013;8:403-9. doi:10.1097/imi.0000000000000019.
6. Kieser TM, Taggart DP. The use of intraoperative graft assessment in guiding graft revision. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:652-62. doi:10.21037/acs.2018.07.06.
7. Lapierre H, Chan V, Sohmer B, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:804-10.
8. Andrawes PA, Shariff MA, Nabagiez JP, et al. Evolution of minimally invasive coronary artery bypass grafting learning curve. *Innovations*. 2018;13:81-90. doi:10.1097/imi.0000000000000483.
9. Farid S, Ali JM, Stohlner V, et al. Long-term outcome of patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass surgery, a single-center experience. *Innovations*. 2018;13:23-8. doi:10.1097/imi.0000000000000466.
10. Zeff RH, Kongtaworn C, Iannone LA, et al. Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: prospective randomized study with 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg*. 1988;45:533-6. doi:10.1016/S0003-4975(10)64526-2.
11. Nambala S. Minimally invasive total arterial off-pump coronary revascularization: a reproducible technique. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;27:455-7. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01905.
12. Lemma M, Atanasiou T, Contino M, et al. Minimally invasive cardiac surgery-coronary artery bypass graft. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2013;2013:mmt007. doi:10.1093/mmcts/mmt007.
13. Barsoum EA, Azab B, Shah N, et al. Long-term mortality in minimally invasive compared with sternotomy coronary artery bypass surgery in the geriatric population (75 years and older patients). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:862-7. doi:10.1093/ejcts/ezu267.
14. Walther T, Falk V, Metz S, et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1643-7. doi:10.1016/S0003-4975(99)00284-2.
15. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:e652-735.

Групповая когнитивно-поведенческая терапия ожирения с целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Елиашевич С. О.¹, Степанова Е. О.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный психолого-педагогический университет". Москва, Россия

Ожирение является одним из факторов риска развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД-2). Доказано, что снижение массы тела (МТ) на 10% от исходной у пациентов с СД-2 и ожирением существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Причинами недостаточной эффективности мероприятий по снижению МТ у пациентов с СД-2 выступают скрытые нарушения пищевого поведения на фоне общего психоэмоционального дисбаланса, высокого уровня тревоги и депрессии, фрустрации от цифр гликемии. Решение проблемы низкой частоты достижения целевых значений снижения МТ у пациентов с СД-2 посредством разработки и оценки клинической эффективности протоколов когнитивно-поведенческой терапии представляет собой высокую научную и практическую значимость.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, когнитивно-поведенческая терапия, тревога, депрессия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/08-2023

Рецензия получена 29/08-2023

Принята к публикации 10/10-2023



Для цитирования: Елиашевич С. О., Степанова Е. О., Драпкина О. М. Групповая когнитивно-поведенческая терапия ожирения с целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3707. doi:10.15829/1728-8800-2023-3707. EDN KBIRTQ

Cognitive-behavioral group therapy for obesity to reduce cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes

Eliashevich S. O.¹, Stepanova E. O.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow State University of Psychology and Education. Moscow, Russia

Obesity is one of the risk factors for the development and progression of type 2 diabetes (T2D). Decrease in body weight (BW) by 10% from the initial level in patients with T2D and obesity significantly reduces the risk of cardiovascular events. Low effectiveness of measures to reduce body weight in patients with T2D is due to hidden eating disorders against the background of mental imbalance, high levels of anxiety and depression, and frustration with glycemic levels. Solving the problem of the low frequency of achieving target values for reducing weight in type 2 diabetes through the development and evaluation of the clinical effectiveness of cognitive-behavioral therapy protocols is of high scientific and practical significance.

Keywords: obesity, type 2 diabetes, cognitive-behavioral therapy, anxiety, depression.

Relationships and Activities: none.

Eliashevich S. O.* ORCID: 0000-0003-0143-0849, Stepanova E. O. ORCID: 0000-0002-8410-1962, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: elsofol@yandex.ru

Received: 28/08-2023

Revision Received: 29/08-2023

Accepted: 10/10-2023

For citation: Eliashevich S. O., Stepanova E. O., Drapkina O. M. Cognitive-behavioral group therapy for obesity to reduce cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3707. doi:10.15829/1728-8800-2023-3707. EDN KBIRTQ

ИМТ — индекс массы тела, КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, МТ — масса тела, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СД — сахарный диабет, СД 2 — сахарный диабет 2 типа.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elsofol@yandex.ru

[Елиашевич С. О.* — врач-диетолог, руководитель лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения, ORCID: 0000-0003-0143-0849, Степанова Е. О. — студентка IV курса факультета "Экстремальная психология", ORCID: 0000-0002-8410-1962, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

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

- Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД-2) являются взаимно отягощающими заболеваниями.
- Снижение массы тела (МТ) на 10% от исходной у пациентов с СД-2 и ожирением существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.
- У пациентов, страдающих СД-2, часто встречаются нарушения и расстройства пищевого поведения, которые усугубляют течение основного заболевания.
- Высокий уровень тревоги и депрессии, скрытые нарушения пищевого поведения у лиц с СД-2 и ожирением препятствуют эффективному снижению МТ.

Что добавляют результаты исследования?

- Когнитивно-поведенческая терапия является эффективным средством оказания помощи лицам с СД-2 при психоэмоциональных проблемах, тревожно-депрессивных расстройствах и сопутствующих нарушениях пищевого поведения.
- Включение когнитивно-поведенческой терапии в комплексную программу лечения пациентов, страдающих СД-2 и ожирением, способствует рекомендуемому снижению МТ, повышению качества жизни и приверженности к лечению.

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

- Obesity and type 2 diabetes (T2D) are mutually aggravating diseases.
- Reducing body weight (BW) by 10% from baseline in patients with T2D and obesity significantly reduces the risk of cardiovascular events.
- Patients with T2D often experience eating disorders that aggravate underlying disease.
- High levels of anxiety and depression, hidden eating disorders in people with T2D and obesity hinder the effective reduction of body weight.

What might this study add?

- Cognitive-behavioral therapy is an effective means of helping individuals with T2D with mental problems, anxiety, depressive, and eating disorders.
- The inclusion of cognitive behavioral therapy in a comprehensive treatment program for patients with T2D and obesity contributes to the recommended reduction in BW, improving quality of life and adherence to treatment.

Введение

Ожирение сопутствует развитию и прогрессированию сахарного диабета (СД) 2 типа (СД-2), в то время как при снижении массы тела (МТ) риск развития сопутствующих заболеваний и их осложнений снижается [1, 2]. СД-2 представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения. Данная проблема затрагивает >370 млн человек во всем мире. Около трети всех пациентов с ожирением и сопутствующим СД-2 проживают в пяти странах мира: в США, России, Индии, Бразилии и Китае [3]. Согласно прогнозу, глобальные показатели распространенности СД-2 к 2035г возрастут почти до 600 млн [4]. Распространенность СД-2 в РФ в 2020г составила 3022,1 случая на 100 тыс. населения [5]. При этом примерно половина больных с диагностированным СД-2 (54%) не знали об этом заболевании [6]. Согласно результатам российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 (ФармакоЭпидемиологические и клинико-экономические аспекты совещательного взаимодействия организации медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации), общая стоимость лечения 1 пациента с СД-2 и его осложнениями составляет

279609 руб. в год [7]. С 2016г отмечается повышение смертности пациентов при СД-2: с 87,7 до 93,9 случаев на 100 тыс. населения, обусловленное, в основном, за счет сердечно-сосудистых причин. Наряду с этим происходит рост распространенности ожирения в РФ: среди мужчин с 10,8% в 1993г до 27,9% в 2017г, среди женщин — с 26,4 до 31,8%, соответственно [3]. Доказана линейная связь между увеличением МТ и риском развития СД-2. При увеличении МТ у пациентов ухудшается чувствительность к инсулину рецепторов периферических тканей (адипоцитов, гепатоцитов, миоцитов), развивается жировая инфильтрация печени и поджелудочной железы, что приводит к нарушениям всех видов обмена. Своевременная диагностика СД-2 и лечение ожирения потенциально могут привести к уменьшению отдаленных последствий этих заболеваний. Устойчивое снижение МТ у пациентов с СД-2 и ожирением определяет эффективность вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии. Каждый килограмм снижения жировой МТ в первый год выявления СД-2 ассоциирован с 3-4 мес. пролонгированной выживаемости [8].

В то же время снижение МТ является предиктором достижения ремиссии СД-2. По результа-

там исследования Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) в течение первого года наблюдения изменение образа жизни у пациентов с СД-2 и ожирением (индекс МТ (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$) было сопряжено с ремиссией СД-2 у 11,5% пациентов за счет значимого снижения МТ на 8,6% [9]. Результаты исследования DIRECT (Diabetes Remission Clinical Trial) свидетельствуют о том, что за первый год из 149 участников с СД-2 46% достигли ремиссии при среднем снижении МТ на 10% [10].

В связи с этим диетологическая коррекция, расширение физической активности и изменение поведения рекомендованы всем пациентам с СД-2. Недостатком этих методов является низкая приверженность пациентов к выполнению программ по изменению образа жизни, т.к. помимо повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, данное заболевание способствует возникновению психических и нейродегенеративных расстройств, а также физической инвалидизации [11]. У людей, страдающих СД-2, часто встречается депрессия, возникновение которой ассоциировано с высокой смертностью и большими расходами на здравоохранение [12]. В клинических исследованиях показано, что высокий уровень тревоги, депрессии и стресса, как правило, вызывают ухудшение качества жизни, связанного со здоровьем, и прогрессирование заболеваний [13]. Многие научные группы сходятся во мнении, что эти психологические симптомы увеличивают риск негативных последствий, связанных с СД, т.к. подобные психологические проблемы создают дополнительные препятствия для самообслуживания и приверженности лечению [14]. Максимальный срок соблюдения рекомендаций по питанию составляет 6 мес. Причинами снижения мотивации к изменению образа жизни выступают скрытые нарушения пищевого поведения на фоне хронического стресса, фрустрации от цифр гликемии и страха перед терапией препаратами инсулина [15]. Установлено, что у пациентов с СД-2 на 30% чаще диагностируется депрессия и на 40,3% чаще выявляется тревожность по сравнению со здоровой популяцией. При наличии симптомов депрессии и тревожности, пациенты с СД-2 труднее справляются с соблюдением режима питания и приема лекарственных средств, что может привести к ухудшению гликемического контроля и большей частоте осложнений [12].

Для коррекции психоэмоциональных факторов риска могут применяться немедикаментозные методы, среди которых особый интерес представляет когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [16]. КПТ является наиболее изученным методом лечения, который призван помочь пациентам поддерживать долгосрочное снижение МТ через нормализацию пищевого поведения и психоэмоционального статуса, что также способствует повы-

шению качества жизни, приверженности лечению и здоровому образу жизни. Согласно результатам многочисленных исследований, проведенных среди пациентов с различным составом коморбидности, КПТ способствует уменьшению уровня тревоги и депрессии, снижению МТ и сохранению достигнутых результатов в долгосрочной перспективе через воздействие на психоэмоциональные и когнитивные факторы, способствующие формированию нового мышления, направленного на управление болезнью, и адаптивного поведения [17].

КПТ ожирения — инновационный метод лечения, который сочетает в себе традиционные процедуры стандартной поведенческой терапии ожирения (т.е. поддержку, решение проблем и предотвращение рецидивов) с набором конкретных когнитивных стратегий и процедур. Этот метод подразумевает решение трех ключевых вопросов у пациентов, страдающих ожирением [18]. Во-первых, КПТ помогает пациентам принять и адекватно оценить достигнутый результат в снижении МТ, т.е. способствует формированию правильных ожиданий согласно безопасной рекомендуемой скорости снижения МТ. Во-вторых, КПТ поощряет стремление к стабилизации МТ, когда на определенном этапе необходимо "пожить" в новых цифрах МТ, нивелируя при этом риск снижения мотивации и "весовых качелей". В-третьих, КПТ помогает пациентам приобрести, а затем использовать поведенческие навыки и когнитивные реакции, необходимые для успешного управления МТ. Это позволяет индивидуализировать лечение и помочь пациентам справиться с такими проблемами, как нарушения пищевого поведения, что помогает в долгосрочном поддержании достигнутых результатов в отношении снижения МТ [19]. По данным рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) КПТ как ветвь междисциплинарной работы с пациентом способствует снижению МТ на 15% от исходной через 6 мес. без тенденции к приросту МТ в период 6-12 мес. после окончания терапии [18].

Цель обзора — осуществить критический анализ и обобщение результатов клинических исследований, изучающих влияние КПТ на возможность коррекции МТ и психоэмоциональных факторов риска у пациентов, страдающих СД-2 и ожирением.

Методологические подходы

Для достижения цели обзора был проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей из баз данных PubMed и eLibrary, опубликованных в 2017-2023гг. Поиск научных данных выполнен 15 июля 2023г с использованием следующих ключевых слов: ожирение (obesity), сахарный диабет 2 типа (type 2 diabetes), когнитивно-поведенческая терапия (cognitive behavioral therapy).

В результате анализа отобрано 14 полнотекстовых публикаций. Также в обзоре представлены первоисточники по вопросам изучения психоэмоционального статуса и эффективности психологической помощи у лиц с СД-2, датируемые ранее 2015г, т.к. в них имеется ценная информация.

Доказательная база по эффективности КППТ

КППТ является наиболее часто применяемым и исследуемым типом психотерапии для лечения СД [11]. Было обнаружено, что структурированная краткосрочная КППТ является эффективным способом лечения различных психических расстройств, в особенности депрессии. Этот подход помогает пациентам перестроить деструктивные мысли, убеждения и негативное поведение, а затем реконструировать новые модели мышления и поведения, которые приведут к лучшей коррективке настроения. В настоящее время КППТ используется для улучшения лечения хронических соматических заболеваний, включая СД-2. Общеизвестно, что мысли, убеждения, поведение, чувства и физиологические реакции интегрированы в единую систему и влияют на то, как пациент управляет своим здоровьем. Вмешательства, основанные на КППТ, могут повысить осведомленность пациентов о взаимосвязи между контролем уровня глюкозы и негативными мыслями. КППТ помогает пациентам создать более эффективную модель поведения в отношении заботы о себе, чем простая практика физических упражнений и режим контроля питания.

На протяжении последних 20 лет КППТ широко изучается как метод лечения в аспекте междисциплинарного взаимодействия у лиц с СД-2. Так, в Китае Charman A, et al. провели метаанализ, изучающий эффективность КППТ у пациентов с СД-2. Они обнаружили, что КППТ положительно влияла на гликемический контроль и способствовала снижению уровня тревоги [20]. Согласно результатам РКИ у пациентов с СД-2, получавших КППТ, значительно уменьшились симптомы депрессии, тревоги, улучшилось качество жизни, приверженность лечению и режим физической активности [21].

Другой метаанализ включил в себя данные 23 РКИ за период с 2007 по апрель 2019гг с участием 2619 пациентов с СД 1 типа и СД-2 [20]. Вмешательство было основано на стратегиях КППТ, включая общие методы КППТ, такие как расслабление, постановка целей, поведенческий эксперимент, когнитивная реструктуризация. Включали исследования, в которых изолированно от других методов проводилась КППТ или КППТ в сочетании с другими методами, в очном или дистанционном (по телефону и через Интернет) форматах, в индивидуальной или групповой формах. Контрольную группу составляли вмешательства, не связанные с КППТ (обучение). Результаты данного исследования демонстрируют,

что вмешательства на основе КППТ эффективны для улучшения гликемического контроля и симптомов депрессии у пациентов с СД 1 типа или СД-2. Кроме того, в ходе анализа подгрупп было обнаружено несколько медиаторов положительных эффектов КППТ. Вмешательства, в которых особое внимание уделялось домашним заданиям, управлению стрессом и стратегии межличностного общения, реализуемым в группах, оказали большее влияние на снижение уровней гликированного гемоглобина и депрессии. Текущие результаты показывают, что необходимо использовать компоненты КППТ для улучшения клинических результатов и психологического благополучия у пациентов с СД.

В рандомизированном проспективном исследовании по оценке эффективности КППТ у лиц с морбидным ожирением приняли участие 120 человек (средний возраст $46,7 \pm 5,4$ лет; средний ИМТ $45,6 \pm 3,2$ кг/м²). Участники были разделены на 2 группы: группа приверженности к потреблению высокобелкового низкокалорийного рациона питания и группа высокоуглеводного низкокалорийного рациона питания. Всем пациентам проводилась КППТ в течение 12 мес. с оценкой результатов лечения через 3 нед., 27 нед. и 1 год амбулаторного наблюдения [22]. КППТ включала в себя первый стационарный этап (15 групповых сессий в течение 3 нед.) и амбулаторный этап (12 сессий в течение 48 нед.). 74,4% участников завершили исследование. 95% участников достигли целевого показателя снижения МТ на 5% за 1 год. Были также выявлены значимые эффекты в снижении уровня метаболических маркеров липидного обмена, глюкозы, креатинина, инсулина, ферментов печени. Продолжающееся снижение МТ, наблюдаемое в обеих группах лечения с 27 нед. до 1 года, подтверждает, что непрерывный контакт с врачами и психологами после фазы снижения МТ способствует поддержанию процесса.

В 2022г опубликованы результаты РКИ, в рамках которого проводили комплексную оценку эффективности КППТ в течение 6 мес. у лиц с расстройствами пищевого поведения и избыточной МТ и/или ожирением ($n=99$). Согласно полученным результатам, в группах вмешательства отмечено уменьшение выраженности стресса, депрессии, улучшение качества жизни, снижение частоты эпизодов компульсивного переизбытка. Эти различия были значимыми после завершения КППТ и через 12 мес. после вмешательства [23].

Проведен систематический обзор по изучению типов технологических устройств, используемых для управления психологическими инструментами для оценки психологического дистресса (симптомов депрессии, тревоги) у пациентов с СД-2 [24]. Этот обзор имеет некоторые ограничения, поскольку он включает только статьи на англий-

ском языке, что ограничивает обобщение результатов. Кроме того, не был учтен возрастной фактор ограниченного использования технологических устройств в возрасте 60-70 лет. Оценка психологических симптомов, связанных с СД, представляет собой непростую задачу, отчасти из-за сложности лечения этого заболевания. Помощь при СД должна быть многоаспектной, включая лечение как органических, так и психологических симптомов, и в то же время она должна использовать технологические инструменты, которые показывают хорошие психометрические свойства и валидированы на выборках пациентов с хроническими заболеваниями. Были проанализированы применяемые с помощью технологий (например, приложений для мобильных телефонов) инструменты, которые позволяют измерять симптомы тревоги, стресса и депрессии, связанные с СД-2, и была оценена их эффективность и удобство использования. В этом контексте психометрические свойства инструментов являются предпосылками для точной оценки психологического дистресса у больных СД. Недостаточная надежность и валидность инструментов затрудняют определение психологического благополучия пациентов с СД и влияние терапевтических вмешательств на их самочувствие или качество жизни. В большинстве случаев скрининг проводился с использованием письменных опросников до и после интервенции, а также телефонных интервью для оценки психологических симптомов. В нескольких случаях использовались цифровые решения, такие как мобильные приложения, планшеты и компьютеры, для предоставления психологических самоотчетов. Предоставление психологических инструментов с помощью технологий (приложений для мобильных телефонов) позволяет исследователям собирать данные непосредственно из Интернета. Например, в некоторых исследованиях проанализирована возможность ежедневных или еженедельных текстовых SMS-сообщений на основе оценок настроения. Было показано, что определение настроения представляет собой действенную стратегию мониторинга пациентов с депрессией. Таким образом, приложения для мобильных телефонов позволяют в режиме реального времени отслеживать состояние настроения у пациентов с СД-2. Полезным инструментом для оценки депрессивных симптомов при хронических заболеваниях и проблем, с которыми часто сталкиваются пациенты, таких как эмоциональная нагрузка, межличностный дистресс или дистресс, связанный с режимом лечения, стала 9-балльная шкала депрессии "Опросник оценки здоровья пациентов" (PHQ-9 — Patient Health Questionnaire) [24]. Еще одним широко используемым инструментом является методика "Исследование медицинских результатов — короткая форма" (MOS-SF-12 —

Medical Outcomes Study-Short Form), которая оценивает физические и эмоциональные симптомы, связанные с качеством жизни [24]. Важно отметить, что интеграция психологических инструментов оценки из стандартного бумажного формата в цифровые решения приводит к росту самоэффективности пациента с СД-2, т.е. повышению уверенности индивида в том, что выбранный способ лечения способствует достижению поставленных целей.

Проведение опросов с помощью технических устройств является более экономичным и быстрым методом сбора данных и отслеживания настроения в режиме реального времени. Эффективные программы ведения хронических заболеваний должны сочетать соответствующие информационные системы с постоянным наблюдением за пациентами и их целенаправленным лечением. В этом отношении представляют интерес результаты исследования по оценке эффективности использования веб-программы КПТ "myCompass" для улучшения социального и профессионального функционирования у взрослых с СД-2 и депрессивными симптомами от легкой до умеренной степени. Данное исследование было направлено на то, чтобы определить, может ли общедоступная КПТ в Интернете помочь больным с СД-2 и депрессией улучшить качество повседневной жизни [25].

В исследование было включено 780 участников с СД-2 и депрессивными симптомами от легкой до умеренной степени тяжести с использованием широкомасштабной стратегии набора, в т.ч. офлайн- и онлайн-методы. Набор начался в сентябре 2015г и продолжался до ноября 2017г, и проводился с помощью рекламы в Google и Facebook, ориентированной на взрослых, страдающих СД-2. К критериям включения относились: возраст 18-75 лет, наличие документально подтвержденного СД-2, положительный результат скрининга на депрессию, наличие доступа к устройству с выходом в Интернет (компьютеру, планшету и/или мобильному телефону). Программа "myCompass" предлагала индивидуальный план лечения, основанный на оценке симптомов пользователя при регистрации и в любой момент во время использования программы. Основная программа состояла из 12 интерактивных модулей КПТ и 20 когнитивных и/или поведенческих переменных для самоконтроля. Программа "myCompass" позволяла пользователям выбирать свои собственные модули КПТ и переменные самоконтроля. Для получения максимальных результатов пользователям рекомендовали пройти 3 модуля и 3 переменные самоконтроля. Участники из контрольной группы пользовались программой "Здоровый образ жизни", которая была адаптирована и воспроизводила ключевые функции "myCompass", но без терапевтического содержания. Плацебо-программа также содержала

12 модулей, предоставляющих информацию о здоровье и образе жизни по целому ряду тем (например, уход за кожей, гигиена мобильных телефонов), интерактивные упражнения. На 1-й, 3-й, 5-й и 7-й нед. пользователи программы получали электронное письмо с кратким напоминанием о входе в программу, но без отзывов об использовании программы. Они также еженедельно получали текстовое SMS-сообщение, содержащее факт, относящийся к содержанию программы "Здоровый образ жизни" в течение первых 4 нед. периода вмешательства, чтобы соответствовать функциональности SMS "myCompass". Участники имели полный доступ к программе "Здоровый образ жизни" в течение 8 нед. Примечательно, что качество жизни и симптоматика, связанные с депрессией, улучшились между после вмешательства, однако различий между группой вмешательства и контроля не наблюдалось. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить факторы, влияющие на удержание участников в исследованиях веб-вмешательств при СД-2, особенно среди тех, кто больше всего нуждается в психологической поддержке и кому лечение принесет наибольшую пользу.

В своей работе Calugi S, et al. провели проспективное исследование случай-контроль с 5-летним наблюдением по оценке эффективности КПП у лиц с ожирением и компульсивным перееданием в условиях стационарного лечения. Объем выборки составил 108 пациентов (средний возраст 40,2 года; средний ИМТ 39,7 кг/м²), из них 54 с нарушениями пищевого поведения и 54 без нарушений. Вмешательство заключалось в проведении ежедневных сеансов КПП в течение 21 сут. госпитализации. Контроль показателей психоэмоционального статуса, МТ и качества жизни проводили через 6 мес. и 5 лет после стационарного лечения. Все пациенты завершили стационарное лечение, но последующее 6-месячное интервью было проведено только у 80,5% участников. Через 6 мес. наблюдения медиана снижения МТ составила в группе без нарушений пищевого поведения 7,4 (6-11,2) кг, в группе с нарушениями пищевого поведения — 7,0 (6,6-10,5) кг; среднее значение снижения МТ в % от исходной составило 6,6±2,2 и 6,5±1,6%, соответственно. Суммарно 51,8% пациентов достигли снижения МТ на 5% от своего исходного показателя. Все психосоциальные переменные значительно улучшились через 6 мес. наблюдения. Через 5 лет в интервьюировании приняли участие 71 (65,7%) пациент. Значимой разницы между группами получено не было. Снижение МТ в группе без нарушений пищевого поведения составило 5,2±2,0 кг, в группе с нарушениями — 3,9±1,9 кг (p=0,563) [26].

Головачева В. А. и др. в исследовании по оптимизации ведения пациентов с диабетической полинейропатией с помощью междисциплинарного подхода, включающего КПП, отметили положительное влияние терапевтических сессий на мотивацию и отношение пациентов к заболеванию. Занятия способствовали повышению комплаентности и адаптации пациентов к болезни, а также изменили стереотипные негативные убеждения относительно патологии [27]. Irandoust K, et al. в ходе исследования влияния КПП на физиологические параметры пациентов с СД-2 отметили снижение в крови уровня глюкозы и содержания холестерина липопротеинов низких плотностей как результат изменения образа жизни, модели поведения и конституции тела после КПП-вмешательства [28].

Заключение

Тревога и стресс как психоэмоциональные факторы риска часто сопутствуют СД-2. Это связано с тем, что после установления диагноза, люди вынуждены по медицинским показаниям вести новый образ жизни, меняя свои физические и психологические привычки. Статистические данные свидетельствуют о том, что распространенность депрессии и тревоги у лиц с СД-2 значительно выше, чем в общей популяции. Подобные состояние способствуют низкому качеству жизни, а также негативным изменениям в плане социального и профессионального функционирования. Таким образом, раннее выявление и своевременное лечение симптомов тревоги, депрессии и стресса может привести к лучшему медицинскому прогнозу и улучшению качества жизни больных СД-2. В связи с этим важно исходно оценивать у пациентов уровни тревоги, депрессии и стресса, что поможет определить все необходимые направления лечения. В дополнение к стандартному медикаментозному лечению крайне необходимы изменение образа жизни (лечебное питание, физическая активность, самоконтроль) и психологическое вмешательство для улучшения суммарного терапевтического эффекта. В течение последних 20 лет накоплены результаты исследований, направленных на изучение эффективности КПП в лечении и профилактике СД-2, которые доказали ее эффективность. КПП — инновационный метод лечения, призванный помочь пациентам поддерживать долгосрочное снижение МТ через нормализацию пищевого поведения и психоэмоционального статуса, что также способствует повышению качества жизни, приверженности лечению и здоровому образу жизни.

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

Литература/References

- Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes mellitus: finding a compromise therapeutic solution. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):270-8. (In Russ.) Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):270-8. doi:10.14341/DM8726.
- Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova Yu V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2015;(2):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015;(2):3-30.
- Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
- Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus is a global medical and social problem of our time. *Consilium medicum*. 2009;11(12):5-8. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет — глобальная медико-социальная проблема современности. *Медицинский консилиум*. 2009;11(12):5-8.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the diabetes registry as of 01.01. 2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01. 2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-1. doi:10.14341/DM12759.
- Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):30-43. (In Russ.) Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):30-43. doi:10.14341/DM7784.
- Dedov II, Kalashnikov MF, Belousov DYU, et al. Analysis of the cost of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study FORESIGHT-DM2. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403-19. (In Russ.) Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):403-19. doi:10.14341/DM9278.
- Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, et al. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab*. 2022;34(1):11-20. doi:10.1016/j.cmet.2021.12.012.
- Pi-Sunyer X. The look AHEAD trial: a review and discussion of its outcomes. *Current nutrition reports*. 2014;(3):387-91. doi:10.1007/s13668-014-0099-x.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Two-year results of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-55. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
- Chapman A, Liu S, Merkouris S, et al. Psychological interventions for the management of glycemic and psychological outcomes of type 2 diabetes mellitus in China: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Front Public Health*. 2015;(3):252. doi:10.3389/fpubh.2015.00252.
- Sakovskaya SG. Depression and stress in patients with type 2 diabetes. *Problems of modern medicine: topical issues*. 2016;307-10. (In Russ.) Саковская С.Г. Депрессия и стресс у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы современной медицины: актуальные вопросы*. 2016;307-10.
- Pogosova NV. Psychosocial aspects in cardiological rehabilitation: from theory to practice. Consensus Document of the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Kardiologiya*. 2015;55(10):96-108. (In Russ.) Порогова Н.В. Психосоциальные аспекты в кардиологической реабилитации: от теории к практике. Консенсусный документ секции по кардиологической реабилитации Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации Европейского общества кардиологов. *Кардиология*. 2015;55(10):96-108.
- Winchester RJ, Williams JS, Wolfman TE, et al. Depressive symptoms, serious psychological distress, diabetes distress and cardiovascular risk factor control in patients with type 2 diabetes. *JDC*. 2016;30(2):312-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.11.010.
- Belyakova NA, Mikhailova DG, Tsvetkova IG, et al. Psychoneurological features of patients with type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy. *Diabetes mellitus*. 2010;(4):39-41. (In Russ.) Белякова Н.А., Михайлова Д.Г., Цветкова И.Г. и др. Психоневрологические особенности больных сахарным диабетом 2 типа с периферической нейропатией. *Сахарный диабет*. 2010;(4):39-41.
- Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
- Golovacheva VA, Parfenov VA. Modern tactics of managing patients with diabetic polyneuropathy. *Pharmateka*. 2016;5(318):30-7. (In Russ.) Головачева В.А., Парфенов В.А. Современная тактика ведения пациентов с диабетической полиневропатией. *Фарматека*. 2016;5(318):30-7.
- Dalle Grave R, Sartirana M, Calugi S. Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity (CBT-OB): theory, strategies and procedures. *Biopsychosoc Med*. 2020;14(1):1-8. doi:10.1186/s13030-020-00177-9.
- Samsonova GO, Yazykova TA, Agasarov LG. Psychological aspects of alimentary obesity (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2018;12(3):133-9. (In Russ.) Самсонова Г.О., Языкова Т.А., Агасаров Л.Г. Психологические аспекты алиментарного ожирения (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018;12(3):133-9. doi:10.24411/2075-4094-2018-16027.
- Yang X, Li Z, Sun J. Effects of cognitive behavioral therapy-based intervention on improving glycaemic, psychological, and physiological outcomes in adult patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychiatry*. 2020;(11):711. doi:10.3389/fpsy.2020.00711.
- Abbas Q, Latif S, Habib HA, et al. Cognitive behavior therapy for diabetes distress, depression, health anxiety, quality of life and treatment adherence among patients with type-II diabetes mellitus: a randomized control trial. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):86. doi:10.1186/s12888-023-04546-w.

22. Dalle Grave R, Calugi S, Dollet HA, et al. Enhanced cognitive behaviour therapy for adolescents with anorexia nervosa: an alternative to family therapy? *Behav Res Ther.* 2013;51(1):9-12. doi:0.1016/j.brat.2012.09.010.
23. Hay P, Palavras MA, da Luz FQ, et al. Physical and mental health outcomes of an integrated cognitive behavioural and weight management therapy for people with an eating disorder characterized by binge eating and a high body mass index: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):1-14. doi:10.1186/s12888-022-04005-y.
24. Bassi G, Gabrielli S, Donisi V, et al. Assessment of psychological distress in adults with type 2 diabetes mellitus through technologies: literature review. *JMIR.* 2021;23(1):17740. doi:10.2196/17740.
25. Clarke J, Sanatkar S, Baldwin PAndrew, et al. A web-based cognitive behavior therapy intervention to improve social and occupational functioning in adults with type 2 diabetes (the springboard trial): randomized controlled trial. *JMIR.* 2019;21(5):12246. doi:10.2196/12246.
26. Calugi S, Ruocco A, Ghoch ME, et al. Residential cognitive-behavioral weight-loss intervention for obesity with and without binge-eating disorder: A prospective case-control study with five-year follow-up. *Int J Eat Disord.* 2016;49(7):723-30. doi:10.1002/eat.22549.
27. Golovacheva VA, Parfenov VA. Anxiety disorders under the guise of vegetovascular dystonia. *Medical advice.* 2017;(17):26-30. (In Russ.) Головачева В.А., Парфенов В.А. Тревожные расстройства под маской вегетососудистой дистонии. *Медицинский совет.* 2017;17:26-30. doi:/10.21518/2079-701X-2017-17-26-30.
28. Irandoust K, Taheri M, Hamzehloo K, et al. The effects of cognitive behavioral therapy on selected physical, physiological parameters, exercise and nutritional behaviors in diabetic persons. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(18):6805-12. doi:10.26355/eurrev_202209_29782.

RU. SCIENTIA

SINE FINIBUS
ПРОЕКТ: "НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ —
РОССИЙСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ"

Сотрудничество ведущих научных центров с журналом "Кардиоваскулярная терапия и профилактика": кафедра терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия)

Джиоева О.Н.^{1,2,3}, Родионова Ю.В.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва. ³ФГБУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Ключевые слова: российская наука, история медицины, терапия и профилактическая медицина, кафедра, лидеры науки.

Для цитирования: Джиоева О.Н., Родионова Ю.В. Сотрудничество ведущих научных центров с журналом "Кардиоваскулярная терапия и профилактика": кафедра терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3771. doi:10.15829/1728-8800-2023-3771. EDN XQPYPW



The Cardiovascular Therapy and Prevention journal's top contributing institutions: Department of Therapy and Preventive Medicine of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dzhioeva O.N.^{1,2,3}, Rodionova Yu.V.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Moscow; ³A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Keywords: Russian science, history of medicine, therapy and preventive medicine, faculty, leaders of science.

Department of Therapy and Preventive Medicine of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3771. doi:10.15829/1728-8800-2023-3771. EDN XQPYPW

Dzhioeva O.N. ORCID:0000-0002-5384-3795, Rodionova Yu.V.* ORCID: 0000-0002-6378-6317.

For citation: Dzhioeva O.N., Rodionova Yu.V. The Cardiovascular Therapy and Prevention journal's top contributing institutions:

В нашей серии публикаций о ведущих авторах научных статей в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" мы беседуем с **Джиоевой Ольгой Николаевной**, профессором кафедры терапии и профилактической медицины ФДПО ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России, директором Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: YRodionova@gnicpm.ru

[Джиоева О.Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии; директор Института профессионального образования и аккредитации; профессор кафедры терапии и профилактической медицины, Вице-президент РОПНИЗ, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Родионова Ю.В.* — к.м.н., руководитель отдела рецензирования, редактирования и издательской деятельности; руководитель секции, ORCID: 0000-0002-6378-6317].

Джиоева Ольга Николаевна в 2004г с отличием закончила МГМСУ им. А. И. Евдокимова. В 2009г защитила кандидатскую диссертацию, в июне 2021г — докторскую диссертацию. В 2009-2019гг — врач функциональной диагностики ГБУЗ "ТКБ № 24". 2015-2020гг — доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. С 2021г — профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФДПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова. С 2019г работает в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, с сентября 2021г возглавляет научную лабораторию кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения. Директор института профессионального образования и аккредитации ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Является автором более 120 печатных работ. Член редакционной коллегии журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", ведущий рецензент Journal of Clinical Ultrasound. Сфера научных и клинических интересов: ранняя диагностика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах, возможности преабилитации и реабилитации полиморбидных пациентов в рамках комплексного междисциплинарного подхода.



Можете ли вы рассказать нам о своей кафедре?

Кафедра поликлинической терапии была создана в 1985г и объединила сотрудников 5 терапевтических кафедр МГМСУ им. А. И. Евдокимова (ММСИ). На тот момент она являлась второй, созданной в Советском Союзе, кафедрой поликлинической терапии.

Основатель кафедры — доктор медицинских наук, профессор Задонченко Владимир Семенович, который руководил коллективом кафедры с 1985 по 2014гг.

Профессор Задонченко В. С. является одним из основоположников "Поликлинической терапии" как учебной дисциплины, Заслуженным деятелем науки РФ, членом Правления Российских научных обществ кардиологов, терапевтов, членом редколлегий шести научных медицинских журналов¹.



Задонченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор

¹ Являясь учеником выдающегося отечественного кардиолога, академика АМН СССР Павла Евгеньевича Лукомского, В. С. Задонченко в 1968г защитил кандидатскую диссертацию "Применение клофибрата у больных коронарным атеросклерозом", посвященную проблеме коррекции нарушений липидного обмена у кардиологических больных и положившую начало новому научному направлению по изучению и коррекции дислипидемий. С 1968 по 1972гг работал ассистентом кафедры госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, возглавляемой академиком Лукомским П. Е. В 1972-1982гг являлся доцентом кафедры внутренних болезней № 1 Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко, после защиты диссертации "Многофакторный анализ физической работоспособности у больных ИБС" на соискание ученой степени доктора медицинских наук переведен на должность профессора той же кафедры. В 1985г профессор В. С. Задонченко основал и возглавил кафедру поликлинической терапии ММСИ им. Н. А. Семашко. Его организаторские, лидерские способности и человеческие качества позволили создать дружный, сплоченный коллектив сотрудников, имеющих высокий профессиональный рейтинг. В течение 10 лет был деканом аспирантуры и клинической ординатуры ВУЗа. С 1982 по 2002гг являлся Ученым секретарем Университета, с 2002г по 2007г — проректором по последипломному образованию и воспитательной работе МГМСУ, Председателем диссертационного совета, принимал активное участие в открытии и становлении факультета пенитенциарной медицины МГМСУ. В течение 12 лет входил в состав экспертной комиссии по терапевтическим специальностям ВАК России. На протяжении 5 лет исполнял обязанности Главного терапевта 4 Управления Минздрава РСФСР, более 10 лет являлся заместителем Главного терапевта Медицинского центра Управления делами Президента РФ. Владимир Семенович является автором более 500 научных публикаций, 5 монографий, 7 книг по педагогике высшей школы, 7 руководств для врачей, учебника по терапии, 5 изобретений. Под его руководством защищено 6 докторских и 48 кандидатских диссертаций, имеет индекс Хирша в Scopus — 14, в Российском индексе научного цитирования — 28. Задонченко В. С. награжден Орденом Дружбы, медалью ордена "За заслуги перед Отечеством" 2 степени, медалью Федора Гааза.



Коллектив кафедры терапии и семейной медицины МГМСУ им. А. И. Евдокимова (2007 год).

Научная деятельность профессора В. С. Задионченко связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Более 25 лет приоритетным научным направлением является оценка клинико-функциональных и патогенетических особенностей у больных коморбидной патологией. Под руководством В. С. Задионченко ведутся исследовательские работы, посвященные фенотипированию и разработке индивидуальных терапевтических стратегий у больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, метаболические нарушения).

На чем сосредоточена ваша работа?

Я пришла на кафедру, которая на тот момент (2000г) называлась "кафедра терапии и семейной медицины", студентом в научный кружок, который вел профессор Кольцов Павел Алексеевич, в 2009г защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук под руководством профессора Задионченко В. С., а вернулась в 2022г, когда ректор МГМСУ, академик О. О. Янушевич поручил возглавить кафедру главному внештатному терапевту Минздрава России, академику Драпкиной О. М. С 2014 по 2022гг под руководством академика Бойцова С. А. кафедра вернула название "поликлинической терапии", а с 2022г она называется "терапии и профилактической медицины", что, на мой взгляд, значительно шире и подчеркивает отсутствие границ для терапии и профилактики.

Что делает кафедру терапии и профилактической медицины особенной?

Цель, которую мы ставим для себя, как для выпускающей кафедры: помочь освоить современный теоретический материал и практические навыки для оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению.

Задачи:

- Сформировать компетенции по ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ наиболее часто встречающихся терапевтических заболеваний у взрослого населения в амбулаторно-поликлинической практике;
- Сформировать компетенции по проведению профилактических медицинских осмотров, ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ прикрепленного населения, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития;
- Сформировать компетенции по проведению ЭКСПЕРТИЗЫ временной и стойкой утраты ТРУДОСПОСОБНОСТИ, медицинской реабилитации среди взрослого населения в амбулаторно-поликлинической практике.

Материал объемный, сложный, непростой для освоения. Но мы стараемся применять все возможные современные, в т.ч. и игровые технологии, для повышения мотивации к освоению профессии врача-терапевта. Каждую пятницу в большом конференц-зале им. А. Л. Мясникова в ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ) проходят клинические

разборы, которые делают ординаторы кафедры, с активным участием студентов и преподавателей. Этот формат позволяет преодолеть "страх публичного выступления", учит ставить проблемные вопросы и участвовать в дискуссии, отстаивать и аргументировать свою точку зрения.

Над чем вы сейчас работаете? Расскажите, пожалуйста, подробнее о проектах.

Сфера научных интересов нашего коллектива обусловлена актуальнейшей проблемой XXI века, пандемией, которая охватила все население нашей планеты, — это проблема ожирения. В последние годы лабораторные технологии позволяют определять практически любые соединения в циркулирующем кровотоке, что открывает широкие перспективы для персонализированного подхода к обследованию больных, в т.ч. страдающих ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Перед лабораторной диагностикой стоит задача оценки метаболического типа ожирения, выявления его осложнений и прогнозирования их развития, стратификации риска и контроля эффективности лечения. Для клиницистов особенно важно понять, насколько велика вероятность развития осложнений у конкретного пациента с ожирением, при этом лабораторные анализы могут дополнять клинические и инструментальные методы. Нашей командой был разработан и внедрен в клиническую практику метод ультразвук-ассистированных осмотров, который позволяет врачам с использованием мобильных приборов значительно улучшить диагностические подходы к ранней диагностике заболеваний. Наша команда получила патент на изобретение методики ультразвуковой оценки распределения жировой ткани, что позволяет быстро выявить пациента высокого риска с избыточным отложением висцерального жира. И, параллельно с совершенствованием диагностики, разрабатываем и внедряем инновационные методы лечения ожирения — чрескожная неинвазивная стимуляция ветвей блуждающего нерва. Сейчас у нас проводится проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности данного метода, и очень скоро мы представим пилотные данные, которые смогут изменить тактику ведения больных с ожирением и помочь многим людям снизить лишний вес, нормализовать сон и качество жизни.

От редакции журнала: в настоящее время готовятся к публикации — коллективная монография, в которых Ольга Николаевна является соавтором: "Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинко-лабораторные аспекты" и "Атлас клинического УЗ-ассистированного осмотра сердца". Атлас является первым пособием, в котором представлен полный иллюстративный материал нового подхода к расширенной оценке состояния пациента с помощью визуализирующего метода непосредственно при первичном осмотре.

Вы возглавляете Институт профессионального образования и аккредитации. Известно, что это молодой проект, предназначенный для "специалистов нового поколения". Каким Вы ощущаете его в настоящем и видите в будущем?

Институт профессионального образования и аккредитации — это структурное подразделение НМИЦ ТПМ. Сейчас здесь проходят обучение более 50 ординаторов, более 40 аспирантов и соискателей. Обучение в НМИЦ ТПМ — это возможность учиться у корифеев, получить классическое академическое образование, научиться соответствовать высоким критериям и требованиям и "держать марку" всю последующую профессиональную деятельность.



Аспиранты и ординаторы ФГБУ "НМИЦ ТПМ": Гоманова Лилия, Журтова Дарина, Осмиева Зурида, Юнусова Хадижа, Поладов Эльмар, Мольс Александр Антуан Анатоль (2023 год).



Директор института профессионального образования и аккредитации ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Джюева О. Н. и ординаторы Косулина В., Осмиева З., Бодрова Е. на юбилейном конгрессе Российского кардиологического общества (2023 год).

Чем для Вас привлекательна публикация в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика"? Вам приятно, когда к Вам обращаются за экспертным мнением рецензента от научного журнала, который вам хорошо известен?

Это касается и публикационной активности: с самого начала пути мы приучаем молодых коллег правильно выбирать журнал для публикации, чтобы сразу формировать собственный высокий публикационный рейтинг. Да, публикация в высокорейтинговом журнале — это сложно, это строгие рецензенты, жесткие требования.



Ординаторы ФГБУ "НМИЦ ТПМ" с рабочим визитом в Псковский государственный университет (2023 год).

Но именно так можно научиться писать хорошие статьи, стать известным и цитируемым ученым. Публикации нужны не автору, публикации нужны врачам и ученым, чтобы "быть в повестке". Именно такой журнал для меня — это "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". Благодаря этому журналу я "научилась писать", понимать требования, отвечать рецензенту, сама стала рецензентом. И огромная честь для меня — стать членом редколлегии издания.



Рабочие будни ФГБУ "НМИЦ ТПМ": утренняя конференция (2023 год).

Каков рецепт вашего успеха?

Рецепт успеха... обнуляться каждое утро. Вот накануне прочитала доклад, и президиум подверг его жесткой критике. Вот крайне негативную рецензию дали. Неприятно, обидно, появляются сомнения в собственной значимости, самооценка падает. Утром проснулась, обнулилась, начала все сначала. Или: при ультразвуковом исследовании выявила у пациента редкую патологию, которую до тебя никто не видел. На операции диагноз подтвердился. Самомнение взлетает до небес, ты вообразил себя самым лучшим врачом на свете. Утром проснулся и... обнулился. Сегодня тоже будет рабочий день, будут сложные пациенты, и надо быть очень внимательным и не пропустить никаких мелочей. Поэтому мой рецепт — начинать каждый день с контрастного душа, легкой зарядки и чистого листа!

Отношения и деятельность/Relationships and Activities: нет/none.

Поступила/Received: 04/10-2023

Принята к публикации/Accepted: 05/10-2023.

RU. SCIENTIA

SINE FINIBUS
ПРОЕКТ: "НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ —
РОССИЙСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ"

Секция Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) "Специалисты нового поколения"

Иванова А. А.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Ключевые слова: российская наука, научное общество, терапия и профилактическая медицина, лидеры науки.

Для цитирования: Иванова А. А. Секция Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) "Специалисты нового поколения". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3780. doi:10.15829/1728-8800-2023-3780. EDN AYILK



Section of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ) "New generation specialists"

Ivanova A. A.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Moscow, Russia

Keywords: Russian science, scientific society, therapy and preventive medicine, leaders of science.

For citation: Ivanova A. A. Section of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ) "New generation specialists". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3780. doi:10.15829/1728-8800-2023-3780. EDN AYILK

Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X.

Corresponding author: annaivanova12121@yandex.ru

Какую цель вы ставили при создании секции?

С момента создания секции в 2021 г и до настоящего времени основная цель нашей работы остается неизменной — способствовать самореализации и непрерывному развитию молодых специалистов, формировать комфортную среду для научной, практической и образовательной деятельности, оставляя место здоровой конкуренции.

Какие задачи необходимо решать, чтобы выполнить поставленные цели?

Одна из основных задач секции — обеспечивать непрерывное взаимодействие между молодыми специалистами из разных областей науки и медицины путем предоставления различных площадок для обмена опытом и знаниями. Наш основной информационный ресурс, помимо страницы секции на главном сайте Российского обще-

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

[Иванова А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель секции "Специалисты нового поколения" РОПНИЗ, ORCID: 0000-0002-2812-959X].

ства профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)¹, — это канал "Специалисты нового поколения РОПНИЗ" в сети Telegram².

Не менее важно привлекать к участию в мероприятиях секции наставников — признанных экспертов в различных областях знаний, которые своим примером демонстрируют, к каким высотам должен стремиться современный врач и ученый.

Какие проблемы стоят перед руководителем секции, которые препятствуют выполнению задач или замедляют их реализацию?

Высокая конкуренция в цифровом пространстве, обилие интересных площадок и проектов заставляют руководителя регулярно задумываться об уникальности контента, который производит секция. Что мы можем предложить молодым ученым? Какой формат будет наиболее интересным и актуальным? Как меняются запросы аудитории с течением времени? Наиболее оригинальные идеи обычно рождаются в попытках ответить на эти вопросы.

Чем ваши коллеги могут помочь в деятельности секции?

Над большинством наших проектов работают междисциплинарные команды. Ярким примером является дискуссионный клуб "Редколлегия нового поколения", в рамках которого проводились критические разборы научных публикаций различного качества. В коллектив, который готовил каждое заседание, входили: специалист в области обще-



Руководитель секции "Специалисты нового поколения" — Иванова А. А.

ственного здоровья и здравоохранения, клиницист с углубленными знаниями в области медицинской статистики, научный сотрудник с опытом публикации статей в авторитетных изданиях. Их совместная работа делала обсуждение каждой публикации разносторонним и увлекательным. По такому же принципу формируются команды для каждого проекта: в организационный комитет входят люди, которые могут сделать его уникальным за счет своих идей и знаний.

¹ <https://ropniz.ru/doctors/sections/nextgen>.

² <https://t.me/ropniznextgen>.



Академик РАН Драпкина О. М. выступает на конференции "Новогодние встречи на Петроверигском", 2022г.



Руководитель секции "Поведенческие и социальные науки в здравоохранении" Макарова Д.Д. проводит занятие со школьниками, 2023г.

Нельзя не отметить неоценимый вклад старших коллег в развитие и деятельность секции. Академик Российской академии наук, президент РОПНИЗ Драпкина Оксана Михайловна ежегодно является почетным председателем главной конференции секции "Новогодние встречи на Петроверигском", а также куратором активно развивающегося проекта "Траектория от школьника до академика", реализуемого совместно с Отделением медицинских наук РАН. Благодаря ей уже второй год подряд академики РАН принимают участие в мероприятиях секции в качестве наставников молодых ученых.

Есть ли общие проекты с другими секциями РОПНИЗ?

Мы активно взаимодействуем с несколькими секциями РОПНИЗ. Курс ультразвуков-ассистированных осмотров "Говорим и показываем", который суммарно собрал более тысячи зрителей за время проведения, был реализован под руководством вице-президента РОПНИЗ, председателя секции "Междисциплинарные взаимодействия в клинической практике", д.м.н. Джигоевой Ольги Николаевны.

Заслуживает упоминания цикл занятий для школьников 10 и 11 медицинских классов, который проводится в рамках проекта "Траектория от школьника до академика". На каждом занятии я и мои коллеги обсуждаем с учениками основы профилактики и здорового образа жизни. Одно из занятий, посвященное губительному влиянию

электронных средств доставки табака на организм и умению распознавать навязчивую рекламу данных средств, было организовано совместно с руководителем секции "Поведенческие и социальные науки в здравоохранении" Макаровой Дарьей Дмитриевной. Благодаря ее богатому опыту в области поведенческих наук, удалось научить слушателей критическому отношению к рекламе и информации, касающейся их здоровья.

Не могли бы вы рассказать нам о своем прошлом?

Мой профессиональный путь, как мне кажется, строится на поиске своего предназначения, на стремлении понять важнейшие ценности и найти свои научные интересы.

Образовательная деятельность привлекала меня со студенческих времен — на старших курсах я работала репетитором по химии и биологии. Принципы профилактики мне привили родители, и теперь я сама транслирую их на как можно более широкую аудиторию. Мое знакомство с РОПНИЗ состоялось в 2018г, когда я присоединилась к студенческому кружку на базе ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины", в то время им руководила Оксана Михайловна.

После окончания Сеченовского университета в 2020г я поступила в ординатуру ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" и с того момента стала принимать активное участие в проектах РОПНИЗ. В 2021г была основана наша секция, а в 2023г меня избрали ее новым руко-

водителем. Работа в секции дает мне возможность взаимодействовать с молодыми врачами и учеными, проводить образовательные мероприятия, повышать осведомленность специалистов и простых граждан о проблемах профилактики неинфекционных заболеваний.

Кого вы называете "специалистами нового поколения"?

Специалисты нового поколения — это, в первую очередь, люди, которые осознают ответственность за будущее науки и медицины в России. Они готовы прилагать усилия к тому, чтобы непрерывно совершенствовать свои знания, быть в курсе актуальных новостей и тенденций. Они не боятся конкуренции, они ищут ее, чтобы обмениваться опытом с успешными коллегами. Специалисты нового поколения понимают, что будущее в их руках, а мы готовы помочь им в реализации самых смелых идей и обретении необходимых знаний и умений.

На чем вы фокусируетесь в настоящее время в своей деятельности?

Многие молодые специалисты закончили высшие учебные заведения совсем недавно, а большая их часть еще продолжает обучение в университете, ординатуре или аспирантуре. Осень для них — время новых начинаний, усиленной тяги к знаниям, желания улучшить свои профессиональные навыки. Именно поэтому в настоящее время мы сфокусированы на том, чтобы как можно шире распространять информацию о деятельности секции и привлекать новых специалистов к вступлению в нее. Безусловно, немало времени отнимает и подготовка к нашей главной конференции года — "Новогодним встречам на Петроверигском".

Какие мероприятия планирует провести секция? Каких результатов хотите достичь? На что обратить внимание практикующих врачей-исследователей?

В ближайшие несколько месяцев члены секции готовят несколько крайне интересных симпозиумов в рамках конференций Russia Prevent, готовятся финальные заседания "Редколлегии нового поколения". До **31 октября** открыт прием заявок на конкурс клинических случаев на "Новогодние встречи на Петроверигском". **Конференция состоится 21 декабря** и в этом году удивит участников новыми форматами. Мы готовим симпозиум "Дети молодых ученых" с участием детей от 7 до 12 лет при поддержке Отделения медицинских наук РАН, сессию для взаимодействия молодых ученых с наставниками РАН, а также масштабный конкурс клинических случаев. В прошлом году по итогам конференции был издан сборник клинических случаев, в этом году работы участников также будут опубликованы в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика"³.

В 2023г секция "Специалисты нового поколения" станет куратором проекта "Неискусственный интеллект" — увлекательной медицинской викторины, где молодые специалисты смогут помериться знаниями без помощи цифровых ресурсов и технологий⁴. К запуску готовятся новые образовательные проекты, которые увидят свет уже в 2024г. Мы надеемся привлечь к участию как можно больше молодых практикующих врачей и ученых из различных областей медицины внутренних болезней.

³ <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/issue/view/180/showToc>.

⁴ <https://internist.ru/events/detail/716646/?confirm=1>.



Академик РАН Драпкина О. М. в окружении специалистов нового поколения.

Есть ли что-то, что вы хотите добавить?

Секция "Специалисты нового поколения" РОПНИЗ — это динамично развивающееся сообщество, объединенное общей целью. Каждый месяц к секции присоединяются новые талантливые молодые врачи и ученые, готовые делиться опытом друг с другом и с молодыми специалистами со всей России. Благодаря руководству РОПНИЗ, у "Специалистов нового поколения" есть все возможности для реализации идей и решения поставленных задач, и в 2024г для секции открываются значительные перспективы развития.

Интервью подготовлено: Родионова Ю. В. — к.м.н., руководитель отдела рецензирования, редактирования и издательской деятельности; руководитель секции РОПНИЗ "Подготовка научных публикаций международного уровня", ORCID: 0000-0002-6378-6317.

Отношения и деятельность/Relationships and Activities: нет/none.

Поступила/Received: 9/10-2023

Принята к публикации/Accepted: 10/10-2023.

