

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 1,7

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 7, 2024

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, K1

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](http://www.elibrary.ru)

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

Информация о подписке:  
[www.rosradio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Ответственный переводчик  
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка  
Добрынина Е. Ю.  
Звёздкина В. Ю.  
Старцев Д. С.

Отпечатано: типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 05.08.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 7'2024

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)  
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)  
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)  
Явлов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва, Россия)  
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)  
Джигоева 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)  
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)  
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)  
Подзолков В. И. (Москва, Россия)  
Редько М. В. (Краснодар, Россия)  
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)  
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)  
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдуганиева Д. И. (Казань, Россия)  
Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)  
Алисов Е. А. (Москва, Россия)  
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)  
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)  
Жарылкасынова Г. Ж. (Бухара, Узбекистан)

Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)  
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)  
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)  
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)  
Теремов А. В. (Москва, Россия)  
Чумаков В. И. (Волгоград, 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: [cardiovascular.journal@yandex.ru](mailto:cardiovascular.journal@yandex.ru), Тел. +7 (499) 553 67 78

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

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

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

Subscription:  
[www.rosradio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Translator  
Kleschenogov A. S.

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

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 7'2024

#### 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)  
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. Dzhirova (Moscow, Russia)  
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)  
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)  
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)  
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)  
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)  
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)  
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)  
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)  
Olga Sh. Oynotkina (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

##### Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)  
Diana I. Abdulganieva (Kazan, Russia)  
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)  
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)  
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)  
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)  
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara, Uzbekistan)

Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)  
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)  
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)  
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)  
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)  
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

#### Editorial office

##### Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

##### Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

##### Managing editors

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

Address: Petroverigsky per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia  
e-mail: [cardioasc.journal@yandex.ru](mailto:cardioasc.journal@yandex.ru); +7 (499) 553 67 78

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

## Содержание

### Вступительное слово

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

Ильина Т. С., Горбунов В. М., Лукьянов М. М.,  
Кошеляевская Я. Н., Драпкина О. М.

Больные с артериальной гипертензией в практике  
госпитального медицинского центра: сравнитель-  
ная характеристика групп пациентов с наличием  
и отсутствием данных суточного мониторинга  
артериального давления

#### Ишемическая болезнь сердца

Киселева А. В., Васильев Д. К., Сопленкова А. Г.,  
Шукуров Ф. Б., Сотникова Е. А., Фещенко Д. А.,  
Куценко В. А., Араблинский Н. А., Скирко О. П.,  
Жарикова А. А., Ершова А. И., Покровская М. С.,  
Мешков А. Н., Драпкина О. М.

Ассоциация уровней микроРНК плазмы крови  
с различной выраженностью коллатерального  
кровообращения при хронической окклюзии  
коронарной артерии у пациентов с ишемической  
болезнью сердца: пилотное исследование

Вайсман Д. Ш., Енина Е. Н.

Показатели смертности от ишемической болезни  
сердца в Российской Федерации и ряде регионов:  
особенности динамики и структуры

#### Хроническая сердечная недостаточность

Осмоловская Ю. Ф., Петрухина А. А.,  
Аксенова Ю. О., Жиров И. В., Бениашвили А. Г.,  
Морозова М. А., Терещенко С. Н.

Эффективность применения релаксационного  
сценария в технологии виртуальной реальности  
для коррекции симптомов депрессии, тревоги,  
эмоциональных и когнитивных нарушений  
у пациентов с хронической сердечной  
недостаточностью

#### Острый коронарный синдром

Константинова Е. В., Денисова С. О.,  
Щербатевич А. Д., Калинина М. И., Черников А. О.,  
Рахими Н. А., Великоцкий А. А., Площенко Е. В.

Гиподинамия как фактор риска  
сердечно-сосудистых заболеваний у молодых  
людей: информированность, самооценка  
и результаты нагрузочного теста

Берштейн Л. Л., Лунина М. Д., Евдокимов Д. С.,  
Найден Т. В., Гумерова В. Е., Кочанов И. Н.,  
Иванов А. А., Болдueva С. А., Реснянская Е. Д.,  
Збышевская Е. В., Евтушенко А. Е., Пилтакан В. Х.,  
Сайганов С. А.

Ассоциации выраженности брахиоцефального  
атеросклероза с традиционными факторами риска  
и клинико-инструментальными характеристиками  
у пациентов с острым коронарным синдромом

## Contents

### Address to the readers

### Original articles

#### Arterial hypertension

Ilyina T. S., Gorbunov V. M., Lukyanov M. M.,  
Koshelyaevskaya Ya. N., Drapkina O. M.

Hypertensive patients in hospital practice: comparative  
characteristics of patients with and without 24-hour  
blood pressure monitoring data

#### Ischemic heart disease

Kiseleva A. V., Vasilyev D. K., Soplekova A. G.,  
Shukurov F. B., Sotnikova E. A., Feshchenko D. A.,  
Kutsenko V. A., Arablinsky N. A., Skirko O. P.,  
Zharikova A. A., Ershova A. I., Pokrovskaya M. S.,  
Meshkov A. N., Drapkina O. M.

Association of plasma microRNA levels with different  
collateral circulation degree in chronic total occlusion  
patients with coronary artery disease: a pilot study

Vaisman D. Sh., Enina E. N.

Coronary artery disease mortality rates in the Russian  
Federation and a number of regions: dynamics  
and structure specifics

#### Chronic heart failure

Osmolovskaya Yu. F., Petrukhina A. A.,  
Aksenova Yu. O., Zhiron I. V., Beniashvili A. G.,  
Morozova M. A., Tereshchenko S. N.

Effectiveness of a virtual reality relaxation to correct  
symptoms of depression, anxiety, emotional  
and cognitive disorders in patients with heart failure

#### Acute coronary syndrome

Konstantinova E. V., Denisova S. O.,  
Shcherbatsevich A. D., Kalinina M. I., Chernikov A. O.,  
Rahimi N. A., Velikotsky A. A., Ploshchenkov E. V.

Management features of elderly and senile patients  
with non-ST elevation acute coronary syndrome  
in clinical practice

Bershtein L. L., Lunina M. D., Evdokimov D. S.,  
Nayden T. V., Gumerova V. E., Kochanov I. N.,  
Ivanov A. A., Boldueva S. A., Resnyanskaya E. D.,  
Zbyshevskaya E. V., Evtushenko A. E., Piltakyan V. Kh.,  
Sayganov S. A.

Associations of the severity of carotid and subclavian  
atherosclerosis with the conventional risk factors,  
clinical and angiographic variables in patients  
with acute coronary syndrome

## Факторы сердечно-сосудистого риска

Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н.  
Стратификация риска хирургических  
и сердечно-сосудистых осложнений  
в некардиальной хирургии: прогностическая  
значимость рекомендуемых шкал

## Методы исследования

Соболева Г. Н., Пивоварова А. И., Стукалова О. В.,  
Терновой С. К., Карпов Ю. А.  
Возможности качественного  
и полуколичественного анализа перфузии  
миокарда по данным стресс-МРТ сердца  
с аденозинтрифосфатом в диагностике  
обструктивного атеросклероза коронарных  
артерий

## Эндоваскулярная хирургия

Терещенко А. С., Меркулов Е. В.  
Остаточный сброс после эндоваскулярного  
закрытия открытого овального окна: госпитальные  
исходы и клинические предикторы

## Клиника и фармакотерапия

Цыганкова О. В., Апарцева Н. Е., Латынцева Л. Д.,  
Полонская Я. В., Каштанова Е. В.  
Влияние метформина пролонгированного  
высвобождения на гуморальные  
кардиометаболические маркеры и параметры  
перекисного окисления липидов у пациентов  
с предиабетом, хронической сердечной  
недостаточностью с сохраненной фракцией  
выброса и абдоминальным ожирением

## Клинический случай

Корнеева Н. В., Мислимова Н. Н.  
Клинический случай успешного лечения  
перипартальной кардиомиопатии

## Cardiovascular risk factors

Murashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N.  
Risk stratification of surgical and cardiovascular  
complications in non-cardiac surgery: prognostic value  
of recommended scales

## Methods of research

Soboleva G. N., Pivovarov A. I., Stukalova O. V.,  
Ternovoy S. K., Karpov Yu. A.  
Potential of qualitative and semi-quantitative analysis  
of myocardial perfusion according to stress adenosine  
triphosphate perfusion cardiac MRI in the diagnosis  
of obstructive coronary artery disease

## Endovascular surgery

Tereshchenko A. S., Merkulov E. V.  
Residual shunt after endovascular patent foramen ovale  
closure: in-hospital outcomes and clinical predictors

## Clinic and pharmacotherapy

Tsygankova O. V., Apartseva N. E. I., Latyntseva L. D.,  
Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V.  
The effect of metformin XR on humoral  
cardiometabolic markers and parameters of lipid  
peroxidation in patients with prediabetes, chronic heart  
failure and abdominal obesity.

## Clinical case

Korneeva N. V., Mislimova N. N.  
Successful treatment of peripartum cardiomyopathy:  
a case report



04 октября 2024 года

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

Заявки для участия с докладом принимаются до 12.09.2024 г.

сроки подачи тезисов в рамках Форума до 12.09.2024 г.



Формат участия -  
**дистанционный**

Форум посвящен обсуждению теоретико-методологических основ подготовки врачей-терапевтов, опыта по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, реализации образовательного процесса с использованием электронного обучения и дистанционных образовательных технологий, симуляционного обучения, непрерывного профессионального развития врачей-терапевтов в оказании медицинской помощи.

## Научная тематика Форума:

- Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины;
- Требования здравоохранения к качеству подготовки врачей-терапевтов;
- Пути совершенствования профессиональных компетенций;
- Научно-образовательная среда в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Междисциплинарный подход - основа целостности процесса подготовки врачей;
- Система единого образовательного пространства – условие качества подготовки врачей терапевтов и врачей общей практики.

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



Информация  
о мероприятии доступна  
на сайте [www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)



# RUSSIA PREVENT 2024: КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Формат участия -  
дистанционный



Срок приема заявок на  
участие в конференции  
до 31 июля 2024 года

## Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризации: роль в раннем выявлении болезней системы кровообращения
- Использование современных технологий в профилактике, диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (телемедицинские технологии, ИИ, СППВР, дистанционный мониторинг и прочее)
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие кардиологию в 2024 году
- Коморбидность в кардиологии: новые вызовы современности



Информация  
о мероприятии  
доступна  
на сайте  
[www.ropniz.ru](http://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.



29  
ОКТАБРЯ  
2024

# RUSSIA PREVENT 2024: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы  
с инсультом



Формат участия -  
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку.



Информация  
о мероприятии  
доступна  
на сайте  
[www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

## Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризация: роль в раннем выявлении болезней нервной системы
- Использование современных технологий в профилактике, диагностике и лечении заболеваний нервной системы (телемедицинские технологии, ИИ, СППВР, дистанционный мониторинг, нейроинтерфейсы и прочее)
- Методы индивидуальной/популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояний нервной системы
- Коморбидность в неврологии: новые вызовы современности
- Новые методы генной терапии нейрогенетических заболеваний
- Болевой синдром: от дифференциального диагноза до лечения и профилактики
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие неврологию в 2024 году

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



14  
НОЯБРЯ  
2024

# RUSSIA PREVENT 2024: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы  
с сахарным диабетом



Формат участия -  
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку



Информация  
о мероприятии  
доступна  
на сайте  
[www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

## Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний органов эндокринной системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризации: роль в раннем выявлении болезней органов эндокринной системы
- Современные технологии в лечении и профилактике эндокринных заболеваний (мобильные приложения, ИИ и т.д.)
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояниях эндокринной системы
- Коморбидные пациенты в эндокринологии: новые вызовы современности
- Психозомоциональные нарушения при эндокринопатиях
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие эндокринологию в 2024 году

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.



11  
НОЯБРЯ  
2024

# RUSSIA PREVENT 2024: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы  
против хронической обструктивной  
болезни легких



Формат участия -  
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку.



Информация  
о мероприятии  
доступна  
на сайте  
[www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

## Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризация: роль в раннем выявлении болезней органов дыхания
- Современные технологии в лечении и профилактике респираторных заболеваний (мобильные приложения, искусственный интеллект, телемедицинские технологии и т.д)
- Методы индивидуальной/популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания.
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояний органов дыхания
- Коморбидность в пульмонологии: новые вызовы современности
- Орфанные заболевания в пульмонологии
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями органов дыхания.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие пульмонологию в 2024 году
- Психологическая поддержка больных с хроническими заболеваниями дыхательной системы

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

## Уважаемые читатели,

создание медицинского регистра позволяет оценить на госпитальной практике основные характеристики пациентов, структуру сердечно-сосудистой и сопутствующей некардиальной патологии, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

В рамках госпитального регистра ГАРАНТ (ГоспитАльный Регистр пАциеНТов центра терапии и профилактической медицины) *Ильиной Т. С. и соавт.* были изучены особенности применения суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных с артериальной гипертензией (АГ) и коморбидной патологией.

Результаты регистра ГАРАНТ выявили, что СМАД на госпитальном этапе чаще проводилось лицам более молодого возраста, преимущественно женщинам, с менее выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью. Данные пациенты характеризовались более высоким уровнем офисного артериального давления при поступлении в стационар и большей частотой наличия АГ в качестве единственного сердечно-сосудистого заболевания. Проведение СМАД у больных, включенных в регистр, представляется обоснованным.

*Киселевой А. В. и соавт.* представлено пилотное исследование, в котором изучена ассоциация уровней микроРНК плазмы крови с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца. МикроРНК плазмы крови, для которых в настоящем исследовании были получены статистически значимые различия, могут быть использованы для дальнейших исследований на выборке большего размера как кандидаты в биомаркеры для оценки выраженности коллатерального кровообращения при наличии хронической окклюзии коронарной артерии.

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



Также в этом номере нашим читателям представлены оригинальные статьи по изучению особенностей динамики и структуры показателей смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации в целом, и в ряде ее регионов, эффективности применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности для коррекции симптомов депрессии, тревоги, эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической СН, особенностям ведения пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике, прогностической значимости шкал по стратификации риска хирургических и сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии.

# Больные с артериальной гипертонией в практике госпитального медицинского центра: сравнительная характеристика групп пациентов с наличием и отсутствием данных суточного мониторинга артериального давления

Ильина Т. С., Горбунов В. М., Лукьянов М. М., Кошеляевская Я. Н., Драпкина О. М.

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

**Цель.** Изучение особенностей применения суточного мониторинга (СМАД) артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертонией (АГ) и коморбидной патологией в рамках госпитального регистра многопрофильного медицинского центра.

**Материал и методы.** Исследование выполнено в рамках госпитального регистра ГАРАНТ (Госпитальный Регистр Пациентов центра терапии и профилактической медицины). В данный регистр включены 5781 больной. Диагноз АГ в электронной истории болезни был у 4725 (81,7%) пациентов, возраст  $65,5 \pm 11,3$  лет, мужчин 51,7%. Из них СМАД выполнено у 16,8% больных (группа АГ+СМАД), 83,2% составили группу сравнения (АГ без СМАД). Проводилось сравнение характеристик больных в данных группах и оценка целесообразности проведения СМАД.

**Результаты.** В группе АГ+СМАД по сравнению с группой АГ без СМАД средний возраст пациентов был  $63,9 \pm 13,9$  vs  $65,8 \pm 10,7$  ( $p < 0,01$ ), женщин 59,1 vs 46,1% ( $p < 0,01$ ), среднее число сердечно-сосудистых заболеваний  $2,15 \pm 1,16$  vs  $2,68 \pm 1,16$  ( $p < 0,01$ ), среднее число некардиальных заболеваний —  $2,92 \pm 1,35$  vs  $2,61 \pm 1,37$  ( $p < 0,01$ ), офисное систолическое АД и диастолическое АД —  $146,7 \pm 22,1/83,9 \pm 11,6$  vs  $136,9 \pm 19,7/79,2 \pm 10,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), соответственно. Преобладающий фенотип АД в группе АГ+СМАД — гипертония белого халата (в т.ч. на лечении) — 49,2%. По данным линейной регрессии величина эффекта белого халата значимо положительно ассоциирована с возрастом, женским полом и отрицательно — инфарктом миокарда в анамнезе.

**Заключение.** Результаты регистра ГАРАНТ выявили, что СМАД на госпитальном этапе чаще проводилось лицам более молодого

возраста, преимущественно женщинам, с менее выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью. Данные больные характеризовались более высоким уровнем офисного АД при поступлении в стационар и большей частотой наличия АГ в качестве единственного сердечно-сосудистого заболевания. Проведение СМАД у больных, включенных в регистр, представляется обоснованным.

**Ключевые слова:** регистр, кардиоваскулярные заболевания, суточное мониторирование артериального давления, госпитальная практика.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 11/04-2024

Рецензия получена 28/04-2024

Принята к публикации 28/05-2024



**Для цитирования:** Ильина Т. С., Горбунов В. М., Лукьянов М. М., Кошеляевская Я. Н., Драпкина О. М. Больные с артериальной гипертонией в практике госпитального медицинского центра: сравнительная характеристика групп пациентов с наличием и отсутствием данных суточного мониторинга артериального давления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7): 4012. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4012. EDN UIPZMF

## Hypertensive patients in hospital practice: comparative characteristics of patients with and without 24-hour blood pressure monitoring data

Ilyina T. S., Gorbunov V. M., Lukyanov M. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Drapkina O. M.

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

**Aim.** To study the features of 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) in patients with hypertension (HTN) and comorbid pathologies within the hospital registry of a multidisciplinary medical center.

**Material and methods.** The study was carried out within the GARANT hospital registry. This registry included 5781 patients. The HTN in the electronic patient record was revealed in 4725 (81,7%) patients (age

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tanya952523@yandex.ru

[Ильина Т. С.\* — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-1256-9002, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Кошеляевская Я. Н. — программист лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5187-6190, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

65,5±11,3 years, men 51,7%). Of these, ABPM was performed in 16,8% of patients (HTN+ABPM), 83,2% were in the comparison group (HTN without ABPM). The characteristics of patients in these groups were compared and ABPM feasibility was assessed.

**Results.** In the HTN+ABPM group compared with the HTN without ABPM group, the mean age of patients was 63,9±13,9 vs 65,8±10,7 ( $p<0,01$ ), women — 59,1 vs 46,1% ( $p<0,01$ ), the mean number of cardiovascular diseases — 2,15±1,16 vs 2,68±1,16 ( $p<0,01$ ), the mean number of non-cardiac diseases — 2,92±1,35 vs 2, 61±1,37 ( $p<0,01$ ), office systolic and diastolic BP — 146,7±22,1/83,9±11,6 vs 136,9±19,7/79,2±10,4 mm Hg ( $p<0,01$ ), respectively. The predominant blood pressure phenotype in the HTN+ABPM group is white coat hypertension (including during treatment) (49,2%). According to linear regression, the white coat effect is significantly positively associated with age, female sex, and negatively associated with prior myocardial infarction.

**Conclusion.** The GARANT registry results revealed that in-hospital ABPM was more often performed on younger people, mainly women, with less severe cardiovascular multimorbidity. These patients were characterized by a higher level of office BP upon admission to hospital and a higher prevalence of HTN as the only cardiovascular disease. Carrying out ABPM in patients included in the registry seems justified.

**Keywords:** registry, cardiovascular diseases, 24-hour blood pressure monitoring, hospital practice.

**Relationships and Activities:** none.

Ilyina T. S.\* ORCID: 0000-0003-1256-9002, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Koshelyaevskaya Ya. N. ORCID: 0000-0001-5187-6190, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: tanya952523@yandex.ru

**Received:** 11/04-2024

**Revision Received:** 28/04-2024

**Accepted:** 28/05-2024

**For citation:** Ilyina T. S., Gorbunov V. M., Lukyanov M. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Drapkina O. M. Hypertensive patients in hospital practice: comparative characteristics of patients with and without 24-hour blood pressure monitoring data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4012. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4012. EDN UIPZMF

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГАРАНТ — ГоспитАльный Регистр пАциеНТов центра терапии и профилактической медицины, ГБХ — гипертония белого халата (в т.ч. на лечении), ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МАГ — маскированная АГ (в т.ч. на лечении), ОАД — офисное АД, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний, САД — систолическая АД, СМАД — суточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭБХ — эффект белого халата.

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- Создание медицинского регистра позволяет оценить на госпитальной практике основные характеристики пациентов, структуру сердечно-сосудистой и сопутствующей некардиальной патологии, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

### Что добавляют результаты исследования?

- Изучены особенности применения суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных с артериальной гипертонией и коморбидной патологией в рамках госпитального регистра многопрофильного медицинского центра.
- Проанализированы результаты СМАД, распределение фенотипов артериального давления в условиях реальной клинической практики.
- Проведена оценка целесообразности назначения СМАД на госпитальном этапе в многопрофильном медицинском центре.

## Key messages

### What is already known about the subject?

- The creation of a medical registry makes it possible to evaluate in hospital practice the main characteristics of patients, the structure of cardiovascular and concomitant non-cardiac pathology, as well as the results of paraclinical investigations.

### What might this study add?

- The features of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with hypertension and comorbidities were studied within the hospital registry of a multidisciplinary medical center.
- The results of ABPM and the distribution of blood pressure phenotypes in clinical practice were analyzed.
- The rationale of in-hospital ABPM in a multidisciplinary medical center was assessed.

## Введение

В современных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) настоятельно предлагается использование суточного мониторирования (СМАД) артериального давления (АД) в качестве дополнения к офисному измерению уровня АД [1]. Данный метод исследования, по сути, становится современным "золотым стан-

дартом" для диагностики АГ и важным источником дополнительной информации для оценки эффекта антигипертензивной терапии (АГТ).

СМАД, изначально разработанное в качестве метода внеофисного измерения уровня АД, в настоящее время, входит в программы обследования пациентов с АГ и другими болезнями системы кровообращения (БСК) не только в амбулаторно-по-

ликлиническом звене здравоохранения, но и в стационаре.

СМАД во время госпитализации проводится далеко не всем больным с АГ. Возможности метода, как и на амбулаторном этапе, значительно ограничены при некоторых хронических патологиях, в частности, при постоянной форме фибрилляции предсердий (ФП), морбидном ожирении, болезни Паркинсона. В случае сочетанной сердечно-сосудистой патологии, коморбидных некардиальных заболеваний актуален вопрос о целесообразности проведения длительного мониторинга АД у госпитализированных больных АГ, особенно при повышенном уровне систолического АД (САД) [2, 3].

СМАД, проводимое в условиях стационара, сохраняет свои основные преимущества [4], но имеет ряд особенностей. На данный момент существует мало исследований, посвященных оценке и интерпретации результатов СМАД у госпитализированных больных. По данным ряда авторов, суточный профиль АД в стационаре у одного и того же больного может существенно отличаться от амбулаторных условий. В частности, по данным двух исследований дневное САД в стационаре достоверно ниже, чем в амбулаторных условиях, причем разница может достигать  $\geq 5$  мм рт.ст.<sup>1</sup> [5]. По данным других исследований, значения СМАД, полученные у случайно выбранных пациентов в условиях стационара, аналогичны значениям амбулаторного СМАД [6], либо выше (24-часовое САД и диастолическое АД (ДАД) на 6–7 мм рт.ст. выше в стационаре по сравнению с амбулаторными условиями) [7, 8].

Во время госпитализации больные подвержены воздействию разнообразных факторов, отличным от встречающихся в повседневной жизни, например, уменьшение физической активности, влияние стресса от новой обстановки, необходимость адаптации к новым условиям [8, 9]. Данные факторы оказывают влияние на результаты измерения уровня АД, приводя к тому, что суточный профиль АД в стационаре у одного и того же больного может существенно отличаться от такового при измерении в амбулаторных условиях.

Как следует из вышеизложенного, остается целый ряд недостаточно изученных вопросов, связанных с уточнением индивидуальных показаний для проведения СМАД в стационаре у пациентов с АГ, в т.ч. при наличии кардиоваскулярной мультиморбидности, другой сопутствующей патологии, а также с интерпретацией полученных результатов.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей применения СМАД у больных с АГ

и коморбидной патологией в рамках госпитального регистра многопрофильного медицинского центра.

## Материал и методы

Исследование выполнено в рамках госпитального регистра ГАРАНТ (ГоспитАльный Регистр пАциеНТов центра терапии и профилактической медицины), созданного на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Регистр ГАРАНТ включает пациентов, госпитализированных в данное учреждение за период с 01.01.2022 по 31.12.2022. В регистр включены 5781 пациент, из которых у 4725 (81,7%) диагностирована АГ. Данная когорта больных была использована для дальнейшего анализа. У 792 (16,8%) больных с АГ было выполнено СМАД. Группу сравнения составили 3933 (83,2%) пациента с АГ, которым СМАД не проводилось. Эти группы обозначены, как АГ+СМАД и АГ без СМАД, соответственно. Проведена оценка информации электронных историй болезни, выгрузка которой в деперсонифицированном виде была осуществлена с использованием ресурса медицинской информационной системы МЕДИАЛОГ.

СМАД в стационаре выполнялось с использованием двух моделей приборов для длительного мониторинга АД: SCHILLER AG (Швейцария) и аппаратно-программной системы СМАД — БиПиЛАБ (Россия). Данные приборы были запрограммированы на измерение уровня АД в дневное время (7:00–23:00) каждые 15–30 мин и в ночное время (23:00–7:00) каждые 30–60 мин. Результаты СМАД не редактировались.

Для анализа фенотипов АД у больных учитывались показатели офисного АД (ОАД), среднее дневное значение САД и ДАД. Уровень ОАД анализировали по результатам измерения данного показателя при поступлении пациента с АГ в стационар.

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет SPSS Statistics 23.0 (IBM®). Использовались методы описательной статистики с вычислением средних и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ) для количественных переменных с нормальным распределением. Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия  $\chi^2$ . Частотные данные представлены в %. Различия считали статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов с диагностированной АГ составил  $65,5 \pm 11,3$  лет, доля мужчин — 51,7%. СМАД выполнено 792 (16,8%) пациентам. Средний возраст пациентов в группе АГ+СМАД ( $63,9 \pm 13,9$  лет) был на 1,9 года ниже, чем в группе АГ без СМАД ( $65,8 \pm 10,7$  лет;  $p < 0,01$ ). Доля женщин среди пациентов группы АГ+СМАД составила 59,1% и была в 1,2 раз больше, чем в группе АГ без СМАД — 46,1%;  $p < 0,01$ . Доля лиц трудоспособного возраста (женщины  $< 60$  лет, мужчины  $< 65$  лет) в группе АГ+СМАД — 37,8% была значимо меньше, чем в группе АГ без СМАД — 65,4%;  $p < 0,001$ .

В группе пациентов АГ+СМАД по сравнению с пациентами группы АГ без СМАД доля лиц с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), хрониче-

<sup>1</sup> Горбунов В.М. Рациональное использование 24-часового мониторинга артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Автореф. дисс.-и. докт. мед. наук. <http://www.dslib.net/kardiologia/racionalnoe-ispolzovanie-24-chasovogo-monitorirovanija-arterialnogo-davlenija-dlja.html> (2003).

Таблица 1

Сердечно-сосудистая коморбидность у больных АГ и наличием либо отсутствием СМАД

| Показатель, n (%)                 | АГ+СМАД<br>(n=792) | АГ без СМАД<br>(n=3933) | p      |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------------|--------|
| ИБС                               | 308 (38,9)         | 2202 (56)               | <0,001 |
| ХСН                               | 292 (36,9)         | 1640 (41,7)             | 0,01   |
| ФП                                | 148 (18,7)         | 1702 (43,3)             | <0,001 |
| ФП постоянная форма               | 30 (3,8)           | 353 (9,0)               | <0,001 |
| ИМ                                | 102 (12,9)         | 1051 (26,7)             | <0,001 |
| ОНМК                              | 84 (10,6)          | 458 (11,6)              | 0,40   |
| Порок сердца                      | 54 (6,8)           | 426 (10,8)              | 0,001  |
| Кардиомиопатия                    | 21 (2,7)           | 182 (4,6)               | 0,01   |
| АГ без других ССЗ                 | 309 (39)           | 542 (13,8)              | <0,001 |
| АГ+1 диагноз ССЗ                  | 199 (25,1)         | 1406 (35,7)             | <0,001 |
| АГ+2 диагноза ССЗ                 | 171 (21,6)         | 1100 (28)               | 0,001  |
| АГ+3 диагноза ССЗ                 | 88 (11,1)          | 596 (15,2)              | <0,003 |
| >4 диагнозов ССЗ                  | 25 (3,2)           | 289 (7,3)               | <0,001 |
| Среднее число диагнозов ССЗ, M±SD | 2,15±1,16          | 2,68±1,15               | <0,01  |

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Некардиальная коморбидность у больных с АГ и наличием либо отсутствием СМАД

| Показатель, n (%)                           | АГ+СМАД<br>(n=792) | АГ без СМАД<br>(n=3933) | p      |
|---------------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------|
| СД                                          | 176 (22,2)         | 1023 (26)               | 0,03   |
| БОД                                         | 164 (20,7)         | 735 (18,7)              | 0,19   |
| ХОБЛ                                        | 27 (3,4)           | 195 (5)                 | 0,06   |
| ХБП                                         | 446 (56,3)         | 1619 (41,2)             | <0,001 |
| БОП                                         | 721 (91)           | 3388 (86,1)             | 0,001  |
| Ожирение                                    | 352 (44,4)         | 1589 (40,4)             | 0,03   |
| Анемия                                      | 69 (8,7)           | 410 (10,4)              | 0,15   |
| Среднее число некардиальных диагнозов, M±SD | 2,92±1,35          | 2,61±1,38               | <0,01  |

Примечание: АГ — артериальная гипертония, БОД — болезни органов дыхания, БОП — болезни органов пищеварения, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3

Фенотипы больных в группе АГ+СМАД

| Фенотип | Количество<br>пациентов, n (%) | САД офисное среднее,<br>M±SD | ДАД офисное среднее,<br>M±SD | САД дневное среднее,<br>M±SD | ДАД дневное среднее,<br>M±SD |
|---------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| МАГ     | 28 (3,9)                       | 127,0±6,1                    | 76,5±1,3                     | 140,2±9,4                    | 78,8±10,5                    |
| НТ      | 189 (26,6)                     | 122,2±9,7                    | 74,9±7,3                     | 116,8±9,3                    | 68,6±7,5                     |
| АГ      | 144 (20,3)                     | 162,2±20,9                   | 90,7±13,4                    | 141,8±9,4                    | 81,8±10,5                    |
| ГБХ     | 349 (49,2)                     | 155,2±15,2                   | 86,6±9,7                     | 119,8±8,7                    | 69,5±7,9                     |

Примечание: АГ — устойчивая артериальная гипертония (неэффективное лечение), ГБХ — гипертония белого халата (в т.ч. на лечении), ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, МАГ — маскированная артериальная гипертония (в т.ч. на лечении), НТ — нормотензия (эффективное лечение).

ской сердечной недостаточностью (ХСН), инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, ФП, пороками сердца и кардиомиопатиями была значимо меньше. По доле лиц с анамнезом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) группы значимо не различались (таблица 1).

Пациенты, которым проводилось СМАД, характеризовались менее выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью: доля лиц с ≥4 диагнозами сердечно-сосудистого профиля была в 2,3 раза меньше (3,2 vs 7,3%, p<0,001), а среднее число сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составило

**Таблица 4**  
Факторы, взаимосвязанные с ЭБХ, — структура линейной регрессии

| Переменная    | $\beta$ — коэффициент | p     |
|---------------|-----------------------|-------|
| Const         | 4,698                 | 0,239 |
| Пол (женский) | 5,370                 | 0,002 |
| Возраст       | 0,157                 | 0,011 |
| ИМ в анамнезе | -6,250                | 0,011 |

Примечание: ЭБХ — эффект белого халата, ИМ — инфаркт миокарда.

2,15±1,16 и 2,68±1,15, соответственно ( $p<0,01$ ). Наличие АГ без других ССЗ чаще имело место у лиц группы АГ+СМАД, чем в группе АГ без СМАД (39,0 vs 13,8%,  $p<0,001$ ).

У больных группы АГ+СМАД по сравнению с группой АГ без СМАД доля лиц с хронической болезнью почек, болезнями органов пищеварения (БОП), ожирением была значимо больше, а с сахарным диабетом — значимо меньше, а при другой сопутствующей некардиальной патологии — значимых различий не было (таблица 2).

Пациенты, которым проводилось СМАД, характеризовались более выраженной некардиальной мультиморбидностью по сравнению с теми, кому СМАД не проводили: среднее число некардиальных заболеваний составило 2,92±1,35 и 2,61±1,38, соответственно ( $p<0,01$ ).

Повышенный уровень АД (САД  $\geq 140$ , ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст.) чаще регистрировался в группе АГ+СМАД — 62,8%, чем в группе АГ без СМАД — 45,9% ( $p<0,001$ ).

Пациенты группы АГ+СМАД характеризовались более высокими уровнями офисного САД (146,7±22,1 vs 136,9±19,7 мм рт.ст.;  $p<0,01$ ) и офисного ДАД (83,9±11,6 vs 79,2±10,4 мм рт.ст.;  $p<0,01$ ), но меньшей частотой сердечных сокращений, чем в группе АГ без СМАД — 73,1±10,4 vs 75,7±15,0 уд./мин ( $p<0,01$ ).

Для оценки целесообразности проведения СМАД проводился анализ фенотипов АД; при этом учитывались показатели ОАД, среднее дневное значение САД и ДАД.

В регистре соответствующие данные имелись у 710 (89,6%) из 792 человек. Распределение фенотипов в зависимости от данных показателей представлено в таблице 3.

Среди больных, которым проводилось СМАД в стационаре, преобладающим фенотипом АД была гипертония белого халата (ГБХ) (в т.ч. на лечении) — 349 (49,2%) человек.

Качественный анализ ГБХ не выявил взаимосвязи с факторами коморбидности, поэтому была введена количественная переменная — эффект белого халата (ЭБХ), представляющая собой разность между САД по данным офисного измерения и среднедневным САД. Был проведен анализ

величины ЭБХ у пациентов с различными диагнозами. Отмечались значимо более высокие ( $p<0,05$ ) значения ЭБХ при наличии ХСН, ФП, ОНМК, сахарного диабета. Уровень ЭБХ был выше у более пожилых пациентов и у женщин. В дальнейшем был проведен регрессионный анализ, в результате которого были отобраны 3 показателя, достоверно взаимосвязанные с величиной ЭБХ (таблица 4). По данным линейной регрессии ЭБХ значимо положительно ассоциирован с возрастом и женским полом и отрицательно — ИМ в анамнезе.

## Обсуждение

Медицинские регистры пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в большинстве случаев характеризуются наличием у больных кардиоваскулярной и некардиальной мультиморбидности. Доля коморбидности больных значимо увеличивается с возрастом. Сочетание  $\geq 2$  заболеваний увеличивается с 10% в возрасте от 18 лет до 80% у лиц  $\geq 80$  лет [3].

Коморбидность в регистре ГАРАНТ принципиально не отличается от других аналогичных регистров. По данным регистра ГАРАНТ сочетание АГ с ИБС составило 53,1%, АГ с ХСН — 40,9%, АГ с ФП — 39,2%, ИМ перенесли в прошлом 24,4% больных АГ, ОНМК — 11,4%, что несколько меньше, чем по данным регистра РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВаскулярных Заболеваний) в отношении ИБС (98,8%), ХСН (98,7%) и ФП (98,3%) и существенно не отличается по частоте ИМ (11,5%) и ОНМК (9,5%) в анамнезе [10].

Следует отметить, что возрастные и гендерные особенности пациентов с наличием данных СМАД в регистре ГАРАНТ близки к таковым в проведенном с 2004-2005гг регистре СМАД в Испании [11] и регистре РЕКВАЗА в России [10]. Доля пациентов мужского пола в регистре ГАРАНТ (51,7%) была несколько больше, чем в регистре АГ в Вологодской области (34,0%) [12] и в регистре РЕКВАЗА в Рязани (28,1%) [10]. Средний возраст больных (65,5±11,3 лет) не отличался от данных регистра РЕКВАЗА (66,3±12,8 лет) [10], но был несколько выше, чем у больных с сочетанием АГ и ИБС, которым проводилось СМАД в стационаре (56,3±1,2 лет) [13].

На основании данных регистра ГАРАНТ выявлено, что СМАД чаще проводили более молодым пациентам, среди них преобладали женщины (59,1%), больные характеризовались менее выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью. Обращает на себя внимание тот факт, что СМАД чаще проводилось при выявлении более высоких показателей офисного САД и ДАД при поступлении в стационар (146,7±22,1/83,9±11,6 vs 136,9±19,7/79,2±10,4 мм рт.ст.;  $p<0,01$ ) и при наличии АГ в качестве единственного сердечно-сосудистого диагноза (39,0 vs 13,8%,  $p<0,001$ ). Это

объясняется тем, что СМАД чаще используется у пациентов с АГ и меньшим числом других сочетанных ССЗ, преимущественно при недостижении целевого уровня АД, т.е. в случаях, когда необходима коррекция АГТ, оптимизация комбинированного медикаментозного лечения у пациентов с АГ и коморбидной патологией. В то же время наличие сопутствующей некардиальной патологии существенно не влияло на решение врачей в стационаре о проведении СМАД.

Целесообразность назначения СМАД в регистре ГАРАНТ условно оценивалась по выявлению фенотипов АД. В рекомендациях по АГ и измерению АД с 2013г основным показанием для проведения СМАД является выявление двух основных фенотипов: ГБХ и маскированной АГ (МАГ) как при диагностике АГ, так и у больных, получающих АГТ (white-coat phenomena, masked phenomena) [14-17].

По данным регистра ГАРАНТ преобладающим фенотипом АД была ГБХ (в т.ч. на лечении) — примерно 50% больных, в то время как доля больных с МАГ (в т.ч. на лечении) составила 4%. Следовательно, назначение СМАД было целесообразно, т.к. способствовало выявлению истинного уровня АД, что позволяло прежде всего избежать гипердиагностики АГ и назначения избыточной АГТ. Взаимосвязь фенотипов АД с полом и возрастом соответствует общепринятым представлениям. Косвенным подтверждением корректности выявленной частоты фенотипа ГБХ в настоящем исследовании является близкое совпадение с частотой выявления ГБХ по данным испанского регистра СМАД [18].

**Ограничения исследования.** У включенных в исследование пациентов с АГ отсутствовали данные

о результатах СМАД в амбулаторных условиях. Методические подходы для определения фенотипов АД, разработанные для анализа данных "амбулаторного" СМАД, были применены для "госпитального" СМАД. В группах сравнения не анализировались данные о назначенной АГТ.

## Заключение

По данным регистра ГАРАНТ у больных с АГ на госпитальном этапе СМАД чаще проводилось лицам более молодого возраста и преимущественно женщинам. Эти больные характеризовались менее выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью, более высоким уровнем ОАД и большей частотой выявления повышенного уровня АД ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) при поступлении в стационар. Следует отметить, что значительная доля больных, которым проводилось СМАД, имели АГ в качестве единственного сердечно-сосудистого диагноза. Наличие сопутствующей некардиальной патологии существенно не влияло на решение врачей о проведении СМАД в стационаре.

В настоящем регистре проведение СМАД у больных АГ в целом можно оценить как обоснованное. Для более детального определения критериев целесообразности проведения СМАД на госпитальном этапе у отдельных категорий больных АГ требуется дальнейшее исследование, в т.ч. с оценкой сравнительной эффективности АГТ при использовании и без использования СМАД.

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

## Литература/References

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024;42(1):194]. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
2. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
3. Australian Institute of Health and Welfare. (2006). Chronic diseases and associated risk factors in Australia. 2006:3-5. Canberra: AIHW. ISBN: 978 1 74024619 4.
4. Fotherby MD, Critchley D, Potter JF. Effect of hospitalization on conventional and 24-hour blood pressure. Age Ageing. 1995; 24(1):25-9. doi:10.1093/ageing/24.1.25.
5. Pikilidou MI, Tsiros E, Stergiou GS, et al. Effect of hospitalization on 24-h ambulatory blood pressure of hypertensive patients. Hypertens Res. 2010;33(10):995-9. doi:10.1038/hr.2010.127.
6. Conen D, Martina B, Perruchoud AP, et al. High prevalence of newly detected hypertension in hospitalized patients: the value of in-hospital 24-h blood pressure measurement. J Hypertens. 2006;24(2):301-6. doi:10.1097/01.hjh.0000200510.95076.2d.
7. Vanhaecke J, Van Cleemput J, Droogne W, et al. Out-patient versus in-hospital ambulatory 24-h blood pressure monitoring in heart transplant recipients. J Hum Hypertens. 1999;13(3):199-202. doi:10.1038/sj.jhh.1000782.
8. Cappelleri C, Janoschka A, Berli R, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in very elderly patients: Comparison of in-hospital versus home follow-up results. Medicine (Baltimore). 2017;96(34):e7692. doi:10.1097/MD.0000000000007692.
9. Del Gaudio R, Balestra L, Heiniger PS, Gabutti L. Blood pressure variability with different measurement methods: Reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients. Medicine (Baltimore). 2019;98(28):e16347. doi:10.1097/MD.00000000000016347.
10. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in out-patient practice (by the RECVASA Registry data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):4-15. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным Регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1): 4-15. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-4-15.

11. Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens*. 2007;25(12):2406-12. doi:10.1097/HJH.0b013e3282effed1.
12. Popugaev AI, Rybakov DA, Bانشchikov GT, et al. Arterial hypertension registry in Vologda Region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(2):23-7. (In Russ.) Попугаев А.И., Рыбаков Д.А., Баншиков Г.Т. и др. Регистр артериальной гипертонии в Вологодской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(2):23-7.
13. Golikov AP, Lukjanov MM, Polumiskov VYu, et al. Hypertensive crises in patients with essential arterial hypertension and coronary heart disease: new perspectives in treatment and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(3, ч.1):10-6. (In Russ.) Голиков А.П., Лукьянов М.М., Пolumисков В.Ю. и др. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(3, ч.1):10-6. EDN: ISVWJL
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
15. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221.
16. Gorbunov VM, Smirnova MI. How to diagnose masked arterial hypertension? Nizhny Novgorod: DECOM, 2012:14-31. (In Russ.) Горбунов В.М., Смирнова М.И. Как диагностировать скрытую артериальную гипертонию? Учебное пособие для врачей — Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2012:14-31. ISBN: 978-5-89533-258-0.
17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring [published correction appears in *J Hypertens*. 2013 Dec;31(12):2467]. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
18. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice — the Spanish ABPM Registry experience. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(1):92-8. doi:10.1111/eci.12565.

## Ассоциация уровней микроРНК плазмы крови с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца: пилотное исследование

Киселева А.В.<sup>1</sup>, Васильев Д.К.<sup>1</sup>, Сопленкова А.Г.<sup>1</sup>, Шукуров Ф.Б.<sup>1</sup>, Сотникова Е.А.<sup>1</sup>,  
Фещенко Д.А.<sup>1</sup>, Куценко В.А.<sup>1</sup>, Араблинский Н.А.<sup>1</sup>, Скирко О.П.<sup>1</sup>, Жарикова А.А.<sup>1,2</sup>,  
Ершова А.И.<sup>1</sup>, Покровская М.С.<sup>1</sup>, Мешков А.Н.<sup>1</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва, Россия

**Цель.** Изучение ассоциации 9 микроРНК плазмы крови и выраженности коллатерального кровообращения (КК) при наличии хронической окклюзии коронарной артерии (ХОКА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Измерение уровня экспрессии 9 циркулирующих микроРНК в плазме было проведено с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии Taqman на выборке из 43 человек. В исследование были включены пациенты с ИБС и ХОКА с хорошо (n=13) или плохо (n=10) развитым КК на основе классификации Rentrop, а также контрольная группа пациентов без значимого стенозирования коронарных артерий (n=20).

**Результаты.** Статистически значимые различия в уровне экспрессии были получены для 7 циркулирующих микроРНК у пациентов с ХОКА и хорошим КК и для 5 микроРНК в общей группе пациентов с ХОКА по сравнению с контрольной группой. Из 7 микроРНК была выявлена сниженная экспрессия hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p и повышенная экспрессия hsa-miR-451a. Впервые показано, что уровень 2-х микроРНК (hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-21-5p) существенно снижен, а уровень hsa-miR-451a повышен у пациентов с ИБС с достаточной функцией коллатеральных артерий.

**Заключение.** МикроРНК плазмы, для которых были получены статистически значимые различия, могут быть использованы для дальнейших исследований на выборке большего размера как кан-

дидаты в биомаркеры для оценки выраженности КК при наличии ХОКА.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, микроРНК, хроническая окклюзия коронарной артерии, коронарное коллатеральное кровообращение.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 19/06-2024

Рецензия получена 20/06-2024

Принята к публикации 25/06-2024



**Для цитирования:** Киселева А.В., Васильев Д.К., Сопленкова А.Г., Шукуров Ф.Б., Сотникова Е.А., Фещенко Д.А., Куценко В.А., Араблинский Н.А., Скирко О.П., Жарикова А.А., Ершова А.И., Покровская М.С., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ассоциация уровней микроРНК плазмы крови с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца: пилотное исследование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4086. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4086. EDN WZQZCK

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

[Киселева А.В.\* — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Васильев Д.К. — к.м.н., руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Сопленкова А.Г. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Шукуров Ф.Б. — к.м.н., руководитель лаборатории интервенционной радиологии отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Сотникова Е.А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Фещенко Д.А. — н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Куценко В.А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Араблинский Н.А. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Скирко О.П. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-3755-0279, Жарикова А.А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Association of plasma microRNA levels with different collateral circulation degree in chronic total occlusion patients with coronary artery disease: a pilot study

Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Vasilyev D. K.<sup>1</sup>, Soplenkova A. G.<sup>1</sup>, Shukurov F. B.<sup>1</sup>, Sotnikova E. A.<sup>1</sup>, Feshchenko D. A.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Arablinsky N. A.<sup>1</sup>, Skirko O. P.<sup>1</sup>, Zharikova A. A.<sup>1,2</sup>, Ershova A. I.<sup>1</sup>, Pokrovskaya M. S.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To investigate the association of 10 circulating plasma microRNAs with collateral flow degree in chronic total occlusion (CTO) patients with coronary artery disease (CAD).

**Materials and methods.** Plasma expression levels of 10 circulating miRNAs were measured by real-time PCR using Taqman technology in a sample of 43 subjects. The study included patients with CAD and CTO with good (n=13) or poor (n=10) coronary collateral circulation (CCC) based on Rentrop classification and a control group of patients without significant coronary stenosis (n=20).

**Results.** Significant differences in expression levels were found for 7 circulating miRNAs in patients with CTO and good CCC and for 5 microRNAs in the combined group of patients with CTO compared to the control group. Among the 7 microRNAs, decreased expression of hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p and increased expression of hsa-miR-451a were detected. For the first time, we showed that the level of 2 microRNAs (hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-21-5p) is significantly reduced and the level of hsa-miR-451a is increased in patients with CAD with good CCC.

**Conclusion.** Plasma microRNAs with significant differences obtained can be used for further studies on a larger sample size as candidate biomarkers for assessing the severity of CCC in the presence of CTO.

**Keywords:** coronary artery disease, microRNA, chronic total occlusion, coronary collateral circulation.

Kiseleva A. V.\* ORCID: 0000-0003-4765-8021, Vasilyev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Arablinsky N. A. ORCID: 0000-0002-7294-7274, Skirko O. P. ORCID: 0000-0003-3755-0279, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
sanyutabe@gmail.com

**Received:** 19/06-2024

**Revision Received:** 20/06-2024

**Accepted:** 25/06-2024

**For citation:** Kiseleva A. V., Vasilyev D. K., Soplenkova A. G., Shukurov F. B., Sotnikova E. A., Feshchenko D. A., Kutsenko V. A., Arablinsky N. A., Skirko O. P., Zharikova A. A., Ershova A. I., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Association of plasma microRNA levels with different collateral circulation degree in chronic total occlusion patients with coronary artery disease: a pilot study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4086. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4086. EDN WZQZCK

**Relationships and Activities:** none.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КК — коллатеральное кровообращение, КПЦР — количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота (РНК), ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Коронарное коллатеральное кровообращение формируется за зоной хронической окклюзии коронарной артерии и играет жизненно важную роль в поддержании функционирования сердца.
- МикроРНК играют важную роль в регуляции различных аспектов сосудистой биологии, включая ангиогенез.

#### Что добавляют результаты исследования?

- МикроРНК плазмы крови, для которых в настоящем исследовании были получены статистически значимые различия, могут быть использованы для дальнейших исследований на выборке большего размера как кандидаты в биомаркеры для оценки выраженности коллатерального кровообращения при наличии хронической окклюзии коронарной артерии.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The coronary collateral circulation forms behind the area of chronic total occlusion and plays a critical role in maintaining cardiac function.
- MicroRNAs play an important role in regulating various aspects of vascular biology, including angiogenesis.

#### What might this study add?

- Plasma microRNAs with significant differences obtained in this study can be used in further studies on a larger sample size as candidate biomarkers for assessing the severity of collateral circulation in the presence of chronic total occlusion.

## Введение

Коронарное коллатеральное кровообращение (КК) формируется за зоной хронической окклюзии коронарной артерии (ХОКА), играя жизненно важную роль в поддержании функционирования сердца, предотвращении некроза миокарда, уменьшении частоты желудочковых аневризм, обеспечении времени для реперфузионной терапии и в целом увеличении выживаемости пациентов [1]. Хорошо развитое КК и ангиогенез имеют решающее значение для улучшения симптомов и прогноза пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и при других неблагоприятных сердечных событиях [2, 3].

Несмотря на наличие таких показателей коронарного ангиогенеза, как хроническое воспаление и факторы роста эндотелия сосудов, все еще не хватает биомаркеров, позволяющих различать пациентов с плохим или хорошим КК [4, 5]. Предыдущие исследования показали различия в экспрессии генов на уровне матричной (мРНК) рибонуклеиновой кислоты (РНК) у пациентов с ИБС с плохим и хорошо развитым КК [6]. Недавно в качестве потенциального биомаркера для различных заболеваний были предложены микроРНК [7].

МикроРНК — это класс малых некодирующих высококонсервативных одноцепочечных РНК длиной ~22 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию генов-мишеней либо за счет дегградации мРНК, либо за счет ингибирования трансляции в зависимости от степени комплементарности микроРНК и мРНК [8].

Изменения в уровне экспрессии микроРНК играют фундаментальную роль в физиологических и в патологических состояниях, а стабильные микроРНК в биологических жидкостях (в т.ч. плазме или сыворотке крови) могут стать новыми биомаркерами, пригодными для клинической диагностики [7]. Но несмотря на то, что недавние исследования циркулирующих микроРНК в крови свидетельствуют об их возможном потенциале в качестве новых неинвазивных биомаркеров многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), одного биомаркера может быть недостаточно для диагностики ИБС, поскольку профиль экспрессии циркулирующих микроРНК может меняться в зависимости от стадии ССЗ пациента, его развития и методов лечения. Вероятно, комбинация различных микроРНК может оказаться полезной в диагностике и прогнозировании ССЗ [9].

МикроРНК играют важную роль в регуляции различных аспектов сосудистой биологии, включая ангиогенез [2, 3, 5], однако информация об экспрессии микроРНК у пациентов с ИБС с различной степенью формирования коллатеральных артерий крайне ограничена.

На основе анализа литературных источников, в рамках настоящего пилотного исследования были

выбраны 5 микроРНК, описанных в исследованиях пациентов с ХОКА с плохим или хорошим КК: hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-126-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-155-5p [2, 3, 5, 10, 11], а также 4 микроРНК (hsa-miR-210-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-451a), для которых ранее была показана ассоциация с ИБС [7, 12] и участие в ангиогенезе [13–18]. Однако работ по изучению ассоциаций этих микроРНК с КК, насколько известно из доступной нам литературы, пока не было опубликовано.

Целью настоящего исследования было изучить ассоциации 9 микроРНК плазмы крови и выраженности КК при наличии ХОКА у пациентов с ИБС.

## Материал и методы

**Выборка.** В исследование были включены 43 пациента, проходившие обследование в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва), которые были разделены на 3 группы: пациенты с ИБС и ХОКА крупной эпикардиальной артерии (диаметр >2,5 мм) с хорошим (n=13) и плохим (n=10) КК на основе классификации Rentrop [19, 20], и контрольная группа, куда входили пациенты без значимого стенозирования коронарных артерий (n=20).

Всем участникам исследования проводилась коронарная ангиография (ангиографическая установка General Electric, США). Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протоколы № 05-05/15 от 09.06.2015, № 02-02/22 от 17.03.2022). Все участники дали письменное информированное согласие.

Критериями включения были: 1) для группы контроля — возраст >18 лет; предполагаемое наличие ИБС; отсутствие значимого стенозирования коронарных артерий (<50%); 2) для группы ХОКА с хорошим КК — возраст >18 лет; наличие клиники стенокардии; наличие известной ХОКА и планируемое чрескожное коронарное вмешательство; наличие ХОКА крупной эпикардиальной артерии (диаметр >2,5 мм) с развитием хорошего КК — 3 класс по классификации Rentrop; 3) для группы ХОКА с плохим КК — возраст >18 лет; наличие клиники стенокардии; наличие известной ХОКА и планируемое чрескожное коронарное вмешательство; наличие ХОКА крупной эпикардиальной артерии (диаметр >2,5 мм) с плохим КК — 0 класс по классификации Rentrop.

Критерии невключения: острый коронарный синдром (ОКС) за последние 6 мес.; хроническая инфекция, онкологическое заболевание в анамнезе, воспалительные заболевания, психические расстройства, беременность, отказ от подписания информированного согласия.

**Выделение микроРНК.** Кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и хранили при комнатной температуре не >1 ч до выделения плазмы. Далее кровь центрифугировали 15 мин при 1200 g при +4°C, отбирали плазму и хранили при -70°C в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [21]. Образцы плазмы перед выделением РНК размораживали на льду и центрифугировали при 14000 g в течение 15 мин при +4°C, после чего супернатант переносили в чистые пробирки, свободные от нуклеаз. Супернатант использовали для выделения тотальной РНК,

Таблица 1

## Список анализируемых микроРНК

| МикроРНК        | Название зонда | Последовательность зрелой микроРНК | Источник        |
|-----------------|----------------|------------------------------------|-----------------|
| hsa-miR-126-5p  | 477888_mir     | CAUUAUUACUUUUGGUACGCG              | [2, 3, 7, 11]   |
| hsa-miR-146a-5p | 478399_mir     | UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU              | [5, 7]          |
| hsa-miR-155-5p  | 483064_mir     | UUAUUGCUAAUCGUGAUAGGGGUU           | [7, 22]         |
| hsa-miR-15b-5p  | 478313_mir     | UAGCAGCACAUCAUGGUUACA              | [3, 7]          |
| hsa-miR-16-5p   | 477860_mir     | UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG             | [23]            |
| hsa-miR-21-5p   | 477975_mir     | UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA             | [7, 12, 15, 16] |
| hsa-miR-210-5p  | 478765_mir     | AGKKCUGKKACCGCACACUG               | [7, 18]         |
| hsa-miR-23a-3p  | 478532_mir     | AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC              | [7, 12-14]      |
| hsa-miR-451a    | 478107_mir     | AAACCGUUACCAUACUGAGUU              | [7, 17, 24]     |
| hsa-miR-503-5p  | 478143_mir     | UAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAG            | [10, 25]        |

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота.

включая микроРНК, с помощью miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя. Каждый образец РНК был разделен на аликвоты, хранящиеся при  $-70^{\circ}\text{C}$  до дальнейшего анализа. Время хранения плазмы до выделения микроРНК составило 2 [0,2; 25] мес.

**Выбор микроРНК.** В исследование были включены 9 микроРНК, ассоциированных с ИБС, и одна микроРНК для нормализации полученных данных (таблица 1).

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени.** Для анализа экспрессии микроРНК использовался метод количественной ПЦР в режиме реального времени (кПЦР), которая проводилась с помощью TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit, TaqMan Advanced miRNA assays, TaqMan Fast Advanced Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) на амплификаторе 7500 Fast Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) согласно протоколам производителя. Нормализацию данных кПЦР для каждой микроРНК проводили с использованием значения пороговых циклов  $C_q$  (cycle of quantification) для hsa-miR-16-5p [23]. Степень гемолиза образцов определяли по соотношению в  $C_q$  независимой от гемолиза hsa-miR-23a-3p и гемолиз-зависимой микроРНК hsa-miR-451a, содержащейся в эритроцитах [23, 26]. Для каждого зонда в качестве отрицательного контроля была проведена ПЦР без матрицы.

**Статистический анализ.** Для анализа полученных данных применяли метод относительной количественной оценки  $2^{-\Delta\Delta C_q}$  [27]. Определение значений пороговых циклов  $C_q$  проводили в одной технической повторности для каждой мишени микроРНК в отдельном образце. Если значение  $C_q$  анализируемой микроРНК не было получено в течение 40 циклов ПЦР, ее  $C_q$  считали равным 40. Статистический анализ проведен в среде R 4.2. Непрерывные параметры представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q25; Q75]; дискретные — при помощи абсолютных и относительных частот. Вычисление главных компонент проводилось для центрированных и нормированных данных. Различия между двумя независимыми выборками для уровней экспрессии оценивали критерием Стьюдента, для остальных непрерывных параметров — критерием Манна-Уитни, для дискретных — точным критерием Фишера. Различия между тремя независимыми выборками для непрерывных па-

раметров оценивали критерием Краскела-Уоллиса, для дискретных — точным критерием Фишера. Поправка на множественные сравнения на уровне различных микроРНК не проводилась, т.к. уровни экспрессии микроРНК ассоциированы между собой — две главные компоненты объясняют 78% дисперсии. Поправку на множественные сравнения для 4-х сравнений подвыборок между собой провели методом Холма-Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены пациенты, составившие 3 группы: с ХОКА с хорошим ( $n=13$ ) и плохим ( $n=10$ ) КК, а также группа контроля, включающая пациентов без значимого стенозирования коронарных артерий ( $n=20$ ). Клиническая характеристика выборки представлена в таблице 2. Размер выборки — 43 участника, доля мужчин в выборке — 65%, медиана возраста — 63 года.

Оценка гемолиза образцов плазмы проводилась с помощью кПЦР для всех образцов, включенных в исследование, по разнице в пороговом числе циклов двух микроРНК (hsa-miR-23a-3p и hsa-miR-451a). Согласно исследованию, использовавшему те же микроРНК того же производителя для оценки гемолиза, образцы с  $\Delta C_q$  (hsa-miR-23a-3p и hsa-miR-451a)  $>14$  должны были бы быть исключены из анализа из-за возможного влияния гемолиза на уровни микроРНК в плазме [23]. В результате проведенного анализа было показано, что все образцы плазмы имели значение  $\Delta C_q$  ниже порогового значения и находились в диапазоне от 5,3 до 10,4.

hsa-miR-210-5p была обнаружена только в 26% образцов ( $n=11$ ) и поэтому исключена из дальнейшего анализа. По частоте выявления hsa-miR-210-5p группы не различались ( $p=0,153$ ). Анализ главных компонент на основе 9 микроРНК свидетельствует об однородности полученных данных (рисунок 1).

Статистически значимых различий в уровне экспрессии исследуемых микроРНК между группа-

Таблица 2

## Характеристика выборки

| Показатель                                   | ХОКА с хорошим КК | ХОКА с плохим КК  | Контрольная группа | p      |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Мужской пол, n (%)                           | 9/13 (69,2%)      | 9/10 (90,0%)      | 10/20 (50,0%)      | 0,091  |
| Возраст, лет, Ме [Q25; 75]                   | 64,0 [56,0; 74,0] | 62,5 [54,5; 69,8] | 62,5 [58,8; 69,2]  | 0,51   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; 75]        | 28,5 [25,0; 30,0] | 31,2 [28,6; 31,8] | 28,1 [24,2; 30,6]  | 0,38   |
| Курение, n (%)                               | 3/13 (23,1%)      | 5/10 (50,0%)      | 5/20 (25,0%)       | 0,33   |
| Семейная наследственность по ССЗ, n (%)      | 9/13 (69,2%)      | 3/10 (30,0%)      | 9/20 (45,0%)       | 0,17   |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 5/13 (38,5%)      | 7/10 (70,0%)      | 6/20 (30,0%)       | 0,13   |
| Стенокардия, n (%)                           | 13/13 (100%)      | 10/10 (100%)      | 14/20 (70,0%)      | 0,028  |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                | 4/13 (30,8%)      | 1/10 (10,0%)      | 2/20 (10,0%)       | 0,28   |
| Нарушение ритма сердца, n (%)                | 3/13 (23,1%)      | 3/10 (30,0%)      | 10/20 (50,0%)      | 0,31   |
| ХОБЛ-БА, n (%)                               | 0/13 (0%)         | 1/10 (10,0%)      | 3/20 (15,0%)       | 0,34   |
| Артериальная гипертензия, n (%)              | 11/13 (84,6%)     | 10/10 (100%)      | 17/20 (85,0%)      | 0,58   |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)          | 7/13 (53,8%)      | 8/10 (80,0%)      | 2/20 (10,0%)       | <0,001 |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%)          | 7/13 (53,8%)      | 5/10 (50,0%)      | 8/20 (40,0%)       | 0,73   |
| Сахарный диабет, n (%)                       | 0/13 (0%)         | 0/10 (0%)         | 2/20 (10,0%)       | 0,49   |
| Хроническая болезнь почек, n (%)             | 3/13 (23,1%)      | 2/10 (20,0%)      | 2/20 (10,0%)       | 0,57   |
| Прием статинов, n (%)                        | 13/13 (100%)      | 10/10 (100%)      | 8/13 (61,5%)       | 0,007  |
| Общий ХС, ммоль/л, Ме [Q25; 75]              | 5,2 [3,8; 5,4]    | 3,9 [3,2; 4,6]    | 4,6 [3,4; 4,9]     | 0,24   |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; 75]                | 2,5 [2,2; 3,5]    | 2,5 [1,6; 3,2]    | 2,4 [1,6; 3,0]     | 0,52   |
| ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; 75]                | 1,1 [0,9; 1,3]    | 1,0 [0,8; 1,1]    | 1,3 [1,2; 1,4]     | 0,11   |
| Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q25; 75]          | 1,1 [1,0; 1,5]    | 1,5 [1,2; 1,9]    | 1,1 [0,9; 1,7]     | 0,27   |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, КК — коллатеральное кровообращение, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ-БА — хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, бронхиальная астма тяжелого течения, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ХС — холестерин, Ме — медиана, Q — квартиль.

ми ХОКА с хорошим и плохим КК, а также между группой ХОКА с плохим КК и группой контроля выявлено не было. Возможно, это вызвано "промежуточным" положением группы с плохим КК и, как следствие, недостаточным размером эффекта. Поэтому в дальнейшем анализе группы с ХОКА были объединены. Анализ экспрессии 8 микроРНК между объединенной группой пациентов с ХОКА и группой контроля, а также между группой ХОКА с хорошим КК и группой контроля представлен в таблице 3. Достоверные различия в уровнях экспрессии 5 микроРНК (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a) были выявлены между объединенной группой случая и группой контроля и 7 микроРНК (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a) между группой ХОКА с хорошим КК и группой контроля. Ни в одной из групп сравнения не было выявлено достоверных различий в уровне экспрессии микроРНК hsa-miR-503-5p. Направление изменения уровня экспрессии 6 микроРНК (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p), по которым имелись достоверные различия, было в сторону уменьшения экспрессии, для hsa-miR-451a — в сторону увеличения.

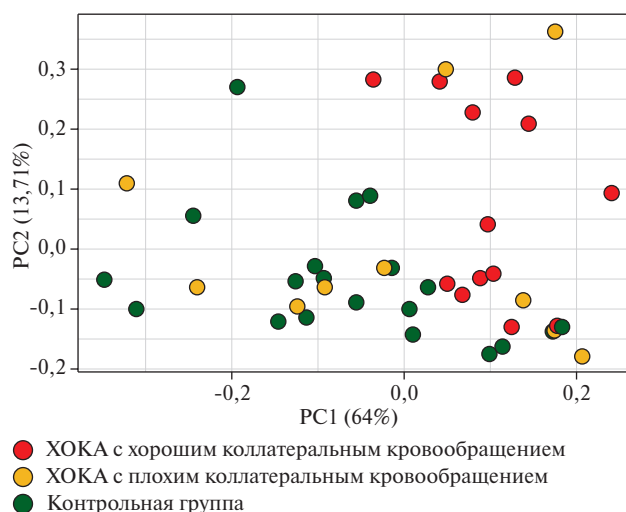


Рис. 1 Анализ с помощью методов главных компонент экспрессии изучаемых микроРНК.

Примечание: PC — главная компонента, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии.

На рисунке 2 представлены относительные уровни изучаемых микроРНК в плазме крови представителей исследуемых групп.

Помимо анализа экспрессии микроРНК был проведен анализ ассоциаций с другими клиническими показателями, такими как хроническая сер-

Таблица 3

Сравнение уровней экспрессии исследуемых микроРНК между группами

| МикроРНК        | Отношение экспрессий в группе ХОКА с хорошим КК к группе контроля | p значение для сравнения группы ХОКА с хорошим КК и группы контроля | Отношение экспрессий в общей группе с ХОКА к группе контроля | p значение для сравнения общей группы пациентов с ХОКА и группы контроля | Направление изменения уровня экспрессии по сравнению с группой контроля |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| hsa-miR-126-5p  | 0,3726                                                            | <0,001* <sup>#</sup>                                                | 0,48                                                         | 0,003* <sup>#</sup>                                                      | снижение                                                                |
| hsa-miR-146a-5p | 0,5397                                                            | 0,016*                                                              | 0,73                                                         | 0,08                                                                     | снижение                                                                |
| hsa-miR-155-5p  | 0,4056                                                            | 0,003* <sup>#</sup>                                                 | 0,73                                                         | 0,026*                                                                   | снижение                                                                |
| hsa-miR-15b-5p  | 0,5331                                                            | 0,001* <sup>#</sup>                                                 | 0,70                                                         | 0,018*                                                                   | снижение                                                                |
| hsa-miR-21-5p   | 0,4907                                                            | 0,024*                                                              | 0,62                                                         | 0,12                                                                     | снижение                                                                |
| hsa-miR-23a-3p  | 0,3247                                                            | <0,001* <sup>#</sup>                                                | 0,48                                                         | 0,002* <sup>#</sup>                                                      | снижение                                                                |
| hsa-miR-451a    | 1,2337                                                            | 0,002* <sup>#</sup>                                                 | 1,18                                                         | 0,017*                                                                   | увеличение                                                              |
| hsa-miR-503-5p  | 0,7818                                                            | 0,21                                                                | 1,08                                                         | 0,80                                                                     | —                                                                       |

Примечание: \* — статистически значимые различия, <sup>#</sup> — статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения, РНК — рибонуклеиновая кислота, КК — коллатеральное кровообращение, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии.

дечная недостаточность, фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз. Значимых ассоциаций выявлено не было.

## Обсуждение

В рамках проведенного исследования были выявлены достоверные различия в уровне экспрессии 5 микроРНК между объединенной группой пациентов с ХОКА и группой контроля, а также 7 микроРНК между группой пациентов с ХОКА с хорошим КК и группой контроля. Отсутствие различий между группой с ХОКА с плохим КК и группой контроля может объясняться небольшим размером реального эффекта. Для его детекции понадобится группа большего размера, чем в текущем исследовании. Небольшой размер выборки и список анализируемых микроРНК, как и отсутствие валидации на другой независимой выборке являются ограничениями данного исследования.

Для 6 микроРНК (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p) наблюдалось снижение экспрессии, для одной микроРНК hsa-miR-451a — повышение в группе пациентов с хорошим КК по сравнению с группой контроля (таблица 3). Эти данные носят противоречивый характер, подтверждая [3, 11] либо не подтверждая [2, 3, 5, 22] данные предыдущих исследований на пациентах с ХОКА. В большинстве случаев полученные различия могут быть объяснены разными методиками категоризации КК, выделения и определения уровней микроРНК, а также с различными формами изучаемых микроРНК.

Для 4 микроРНК ранее были показаны ассоциации уровня экспрессии со степенью развития коллатеральных артерий у пациентов с ХОКА (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-126-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-155-5p), но для 3 микроРНК (hsa-miR-23a-3p,

hsa-miR-21-5p, hsa-miR-451a), таких публикаций нет. В настоящей работе у пациентов с ХОКА по сравнению с лицами без значимого стенозирования коронарных артерий была выявлена сниженная экспрессия для 6 микроРНК и повышенная для одной микроРНК.

Несмотря на клиническую важность изучения новых путей и инструментов для профилактики и лечения ИБС, а также растущее количество исследований микроРНК, полученные на сегодняшний день доказательства все еще недостаточны для того, чтобы сделать однозначные выводы об использовании изученных в настоящей работе микроРНК в клинической практике. В большинстве исследований по данной теме отсутствует стандартизация в выборе контрольной выборки, времени отбора проб, источника циркулирующих микроРНК, протокола выделения, внутреннего и эндогенного контроля, методов количественного определения микроРНК, и параметров нормализации микроРНК [9, 28, 29]. Кроме того, большое влияние на статистическую мощность и обобщаемость полученных результатов оказывают небольшие размеры выборок и отсутствие валидации на другой независимой выборке, а также различия в исходных характеристиках когорт, влияющих на уровень экспрессии микроРНК, таких как, возраст, пол, сопутствующие заболевания, фармакологическая терапия [9, 28]. Это дополнительно подтверждается тем фактом, что одна и та же микроРНК оказывает разное действие по данным разных исследований [9, 28]. Таким образом, только более крупные многоцентровые исследования, основанные на различных популяциях пациентов и с использованием стандартизированных процедур обработки образцов и выделения РНК, дадут нам информацию о том, будут ли микроРНК успешными в качестве биомаркеров ИБС [9].

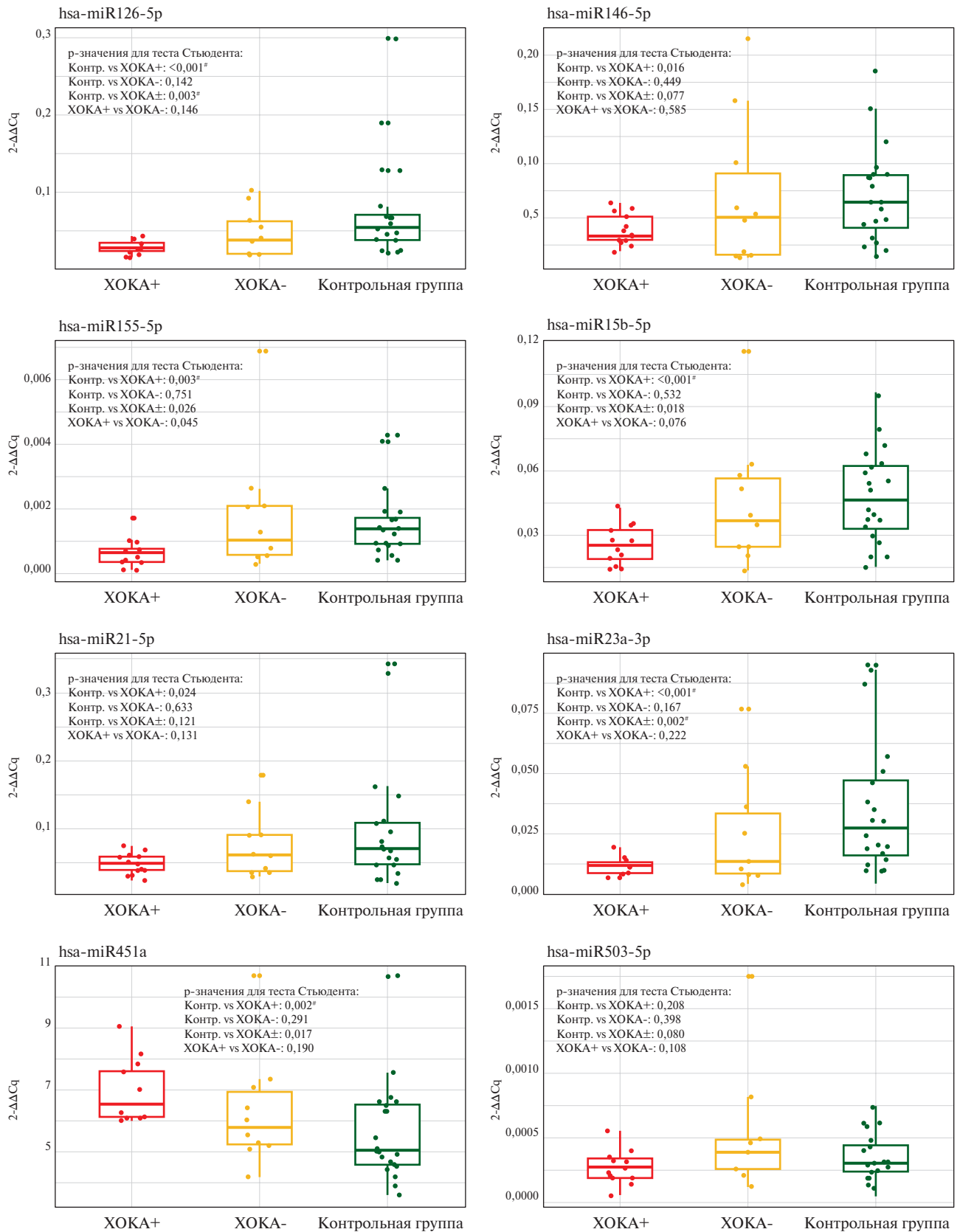


Рис. 2 Сравнение экспрессии hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a, hsa-miR-503-5p у пациентов с ХОКА и группой контроля.

Примечание: + — хорошее коронарное коллатеральное кровообращение, - — плохое коронарное коллатеральное кровообращение, \* — статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, Cq — cycle of quantification (пороговый цикл).

**hsa-miR-146a-5p.** МикроРНК miR-146a участвует в регуляции развития различных воспалительных заболеваний, включая атеросклероз [30, 31]. Хотя сообщалось о повышенном уровне экспрессии miR-146a у пациентов с ИБС [32-34], атеросклерозом [35, 36], ОКС [37], ряд исследований подтверждают снижение уровня экспрессии miR-146a при более тяжелых формах атеросклероза, включая коронарный атеросклероз, связанный с плохим КК [5], ОКС по сравнению со стабильной ИБС [38] и мультифокальный атеросклероз [39].

В работе Wang J, et al. [5] было показано, что микроРНК hsa-miR-146a-5p в плазме может быть потенциальным биомаркером плохого КК у пациентов с ИБС [5]. Было выявлено, что уровни экспрессии hsa-miR-146a-5p в плазме были значительно ниже в группе с плохим КК (n=44) и значительно выше в группе с хорошим КК (n=34) по сравнению с таковым в контрольной группе, включающей здоровых участников без ИБС (n=34) [5]. Несмотря на похожий дизайн исследования, эти данные не согласуются с нашими результатами, в которых сниженная экспрессия этой микроРНК была выявлена как в общей группе ХОКА, так и в группе с ХОКА с хорошим КК, а достоверных различий в группе с ХОКА с плохим КК выявлено не было.

**hsa-miR-126-5p.** Одной из ключевых микроРНК, регулирующих ангиогенез, является miR-126 [40], играющая важную роль в неоваскуляризации и стабилизации кровеносных сосудов [40]. В ряде исследований было показано, что уровень экспрессии miR-126 значительно снижен у пациентов с ИБС [41-43], однако в других работах была продемонстрирована повышенная экспрессия miR-126 у пациентов с ИБС [44, 45].

Экспрессия hsa-miR-126-3p в плазме была выше в группе пациентов с плохим КК (n=20) по сравнению с группой с хорошим КК (n=18) [3]. Был показан статистически значимо повышенный уровень miR-126 плазмы у пациентов с недостаточным развитием коллатеральной сети (n=27), по сравнению с пациентами с высокой пропускной способностью коронарных коллатеральных артерий (n=14), а также повышенный уровень экспрессии miR126 у пациентов с ХОКА по сравнению со здоровыми людьми (n=19) [2]. В другом исследовании уровень miR-126 в плазме был значительно ниже у пациентов с ИБС (n=120), чем у здоровых контролей (n=30), а также значительно выше в группе с хорошим КК (n=64), чем в группе с плохим КК (n=56) [11]. В настоящем исследовании экспрессия hsa-miR-126-5p у пациентов с ХОКА по сравнению со здоровыми людьми была снижена.

**hsa-miR-15b-5p.** miR-15b-5p является ключевым регулятором ангиогенеза и ангиогенеза [3]. Согласно данным литературы, уровень экспрессии miR-15b-5p у пациентов с ИБС снижен [46, 47].

В одном из исследований было показано, что уровень циркулирующей hsa-miR-15b-5p существенно снижен у пациентов с ИБС с хорошим КК и подходит для различия пациентов с хорошо и плохо развитым КК [3]. Более высокая экспрессия hsa-miR-15b-5p наблюдалась в плазме пациентов с плохим КК (n=20) по сравнению с пациентами с хорошим КК (n=18), в то же время экспрессия hsa-miR-15b-5p в плазме как при хорошем, так и при плохом КК была значимо снижена по сравнению с таковой у здоровых людей из контрольной группы (n=18) [3]. Результаты, полученные в этом исследовании, несмотря на разную методологию определения уровня экспрессии изучаемой микроРНК, согласуются с данными нашего исследования, где также была выявлена сниженная экспрессия hsa-miR-15b-5p в группе пациентов с ХОКА по сравнению с группой здоровых пациентов.

**hsa-miR-155-5p.** miR-155 выполняет множество функций, включая роль в дифференцировке гемопоэтических клеток, формировании иммунитета, ремоделировании сосудов и регуляции путей передачи воспалительных сигналов [48]. В исследованиях на пациентах с ИБС была выявлена сниженная экспрессия miR-155 по сравнению со здоровыми [42, 49, 50].

Уровень miR-155 в плазме был в 11,5 и 1,8 раза выше у пациентов с плохим КК (n=44) и хорошим КК (n=34), соответственно, по сравнению с контрольной группой (n=34) [22]. Уровни miR-155 в группе с плохим КК значимо отличались от таковых в группе контроля и у пациентов с хорошим КК. Однако по уровню miR-155 в плазме группы хорошего КК и контроля существенно не различались [22]. Эти результаты отличаются от полученных в нашем исследовании, где экспрессия hsa-miR-155-5p была снижена у пациентов с ХОКА по сравнению со здоровыми людьми. Полученные различия могут объясняться разными методиками категоризации КК, выявления микроРНК и различными формами изучаемой микроРНК.

**hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-451a.** В настоящем исследовании впервые показана сниженная экспрессия hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-21-5p и повышенная hsa-miR-451a у пациентов с ХОКА по сравнению с лицами без значимого стенозирования коронарных артерий. Согласно ранее опубликованным данным, сниженная экспрессия miR-23a была выявлена у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми [12]. В образцах плазмы крови пациентов с ИБС сообщалось как о повышенных [12, 34, 44], так и о сниженных [51] уровнях циркулирующей miR-21. Повышенный уровень miR-451 был выявлен в плазме пациентов с ИБС и с нестабильной стенокардией по сравнению с людьми с несердечной болью в груди [44].

## Заключение

В рамках настоящего исследования у пациентов с ХОКА с хорошим КК была идентифицирована сниженная экспрессия 6-и циркулирующих микроРНК и повышенная для одной по сравнению с контрольной группой. Впервые было показано, что уровень 2 циркулирующих микроРНК (hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-21-5p) существенно снижен, а уровень hsa-miR-451a увеличен у пациентов с ИБС с хорошим КК. В данной работе не было выявлено циркулирующих микроРНК для различия пациентов с хорошо и плохо развитым КК.

## Литература/References

- Li Y, Xue J-Y, Chen S, et al. LncRNA PVT1 is a novel mediator promoting the angiogenesis response associated with collateral artery formation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;151:106294. doi:10.1016/j.biocel.2022.106294.
- Hakimzadeh N, Nossent AY, van der Laan AM, et al. Circulating MicroRNAs Characterizing Patients with Insufficient Coronary Collateral Artery Function. *PLoS One.* 2015;10:e0137035. doi:10.1371/journal.pone.0137035.
- Zhu L-P, Zhou J-P, Zhang J-X, et al. MiR-15b-5p Regulates Collateral Artery Formation by Targeting AKT3 (Protein Kinase B-3). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:957-68. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308905.
- Elsman P, van 't Hof AWJ, de Boer MJ, et al. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J.* 2004;25:854-8. doi:10.1016/j.ehj.2004.03.005.
- Wang J, Yan Y, Song D, et al. Reduced Plasma miR-146a Is a Predictor of Poor Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4285942. doi:10.1155/2016/4285942.
- Schirmer SH, Fledderus JO, Bot PTG, et al. Interferon-beta signaling is enhanced in patients with insufficient coronary collateral artery development and inhibits arteriogenesis in mice. *Circ Res.* 2008;102:1286-94. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.171827.
- Fazmin IT, Achercouk Z, Edling CE, et al. Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. *Biomolecules.* 2020;10. doi:10.3390/biom10101354.
- Hans FP, Moser M, Bode C, et al. MicroRNA regulation of angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20:253-62. doi:10.1016/j.tcm.2011.12.001.
- Bergami M, Fabin N, Cenke E, et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Curr Top Med Chem.* 2023;23:454-69. doi:10.2174/1568026623666221221124530.
- Fei Y, Hou J, Xuan W, et al. The relationship of plasma miR-503 and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Life Sci.* 2018;207:145-51. doi:10.1016/j.lfs.2018.06.001.
- Nie X, Su L, Zhou Y, et al. Association between plasma levels of microRNA-126 and coronary collaterals in patients with coronary artery disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014;42:561-5.
- Han H, Qu G, Han C, et al. MiR-34a, miR-21 and miR-23a as potential biomarkers for coronary artery disease: a pilot microarray study and confirmation in a 32 patient cohort. *Exp Mol Med.* 2015;47:e138. doi:10.1038/emmm.2014.81.
- Zhou Q, Gallagher R, Ufret-Vincenty R, et al. Regulation of angiogenesis and choroidal neovascularization by members of microRNA-23~27~24 clusters. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:8287-92. doi:10.1073/pnas.1105254108.
- Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: a systems view. *Sci Rep.* 2018;8:1419. doi:10.1038/s41598-018-19581-x.
- Kura B, Kalocayova B, Devaux Y, et al. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi:10.3390/ijms21030700.
- Chang W-T, Lin Y-W, Huang P-S, et al. Deletion of MicroRNA-21 Impairs Neovascularization Following Limb Ischemia: From Bedside to Bench. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:826478. doi:10.3389/fcvm.2022.826478.
- Liu J, Wang Y, Akamatsu Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials. *Prog Neurobiol.* 2014;115:138-56. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.11.004.
- Wu F, Yang Z, Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;386:549-53. doi:10.1016/j.bbrc.2009.06.075.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:587-92. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6.
- Khoo V, Shen L, Zhao L, et al. Determination of the severity of underlying lesions in acute myocardial infarction on the basis of collateral vessel development. *Coron Artery Dis.* 2014;25:493-7. doi:10.1097/MCA.000000000000115.
- Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
- Wang J, Yan Y, Song D, et al. The association of plasma miR-155 and VCAM-1 levels with coronary collateral circulation. *Biomark Med.* 2017;11:125-31. doi:10.2217/bmm-2016-0282.
- Zhelankin AV, Vasiliev SV, Stonogina DA, et al. Elevated Plasma Levels of Circulating Extracellular miR-320a-3p in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi:10.3390/ijms21103485.
- Li S, Lee C, Song J, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture. *Oncotarget.* 2017;8:48145-56. doi:10.18632/oncotarget.18308.
- Wong LM, Phoon LQ, Wei LK. Epigenetics Modifications in Large-Artery Atherosclerosis: A Systematic Review. *J Stroke*

- Cerebrovasc Dis. 2021;30:106033. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106033.
26. Blondal T, Jensby Nielsen S, Baker A, et al. Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods*. 2013;59:S1-6. doi:10.1016/j.ymeth.2012.09.015.
27. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*. 2001;25:402-8. doi:10.1006/meth.2001.1262.
28. Nik Mohamed Kamal NNSB, Shahidan WNS. Non-Exosomal and Exosomal Circulatory MicroRNAs: Which Are More Valid as Biomarkers? *Front Pharmacol*. 2019;10:1500. doi:10.3389/fphar.2019.01500.
29. de Gonzalo-Calvo D, Pérez-Boza J, Curado J, et al. Challenges of microRNA-based biomarkers in clinical application for cardiovascular diseases. *Clin Transl Med*. 2022;12:e585. doi:10.1002/ctm2.585.
30. Li J, Li K, Chen X. Inflammation-regulatory microRNAs: Valuable targets for intracranial atherosclerosis. *J Neurosci Res*. 2019;97:1242-52. doi:10.1002/jnr.24487.
31. Chu T, Xu X, Ruan Z, et al. miR-146a contributes to atherosclerotic plaque stability by regulating the expression of TRAF6 and IRAK-1. *Mol Biol Rep*. 2022;49:4205-16. doi:10.1007/s11033-022-07253-z.
32. Xiong X-D, Cho M, Cai X-P, et al. A common variant in pre-miR-146 is associated with coronary artery disease risk and its mature miRNA expression. *Mutat Res*. 2014;761:15-20. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.01.001.
33. Chang T-Y, Tsai W-C, Huang T-S, et al. Dysregulation of endothelial colony-forming cell function by a negative feedback loop of circulating miR-146a and -146b in cardiovascular disease patients. *PLoS One*. 2017;12:e0181562. doi:10.1371/journal.pone.0181562.
34. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M. Role of MicroRNAs in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:632392. doi:10.3389/fcvm.2021.632392.
35. Huang S-F, Zhao G, Peng X-F, et al. The Pathogenic Role of Long Non-coding RNA H19 in Atherosclerosis via the miR-146a-5p/ANGPTL4 Pathway. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:770163. doi:10.3389/fcvm.2021.770163.
36. Gao W, Li R, Yu J, et al. LncRNA SCIRT is downregulated in atherosclerosis and suppresses the proliferation of human aortic smooth muscle cells (HAOSMCs) by sponging miR-146a in cytoplasm. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:324. doi:10.1186/s13019-021-01700-x.
37. Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. *Biomolecules*. 2021;11. doi:10.3390/biom11070962.
38. Rizzacasa B, Morini E, Mango R, et al. MiR-423 is differentially expressed in patients with stable and unstable coronary artery disease: A pilot study. *PLoS One*. 2019;14:e0216363. doi:10.1371/journal.pone.0216363.
39. Pereira-da-Silva T, Napoleão P, Costa MC, et al. Circulating miRNAs Are Associated with the Systemic Extent of Atherosclerosis: Novel Observations for miR-27b and miR-146. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11. doi:10.3390/diagnostics11020318.
40. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008;15:261-71. doi:10.1016/j.devcel.2008.07.002.
41. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*. 2010;107:810-17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.226357.
42. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2010;107:677-84. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.215566.
43. Wang X, Lian Y, Wen X, et al. Expression of miR-126 and its potential function in coronary artery disease. *Afr Health Sci*. 2017;17:474-80. doi:10.4314/ahs.v17i2.22.
44. Ren J, Zhang J, Xu N, et al. Signature of circulating microRNAs as potential biomarkers in vulnerable coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8:e80738. doi:10.1371/journal.pone.0080738.
45. Xue S, Liu D, Zhu W, et al. Circulating MiR-17-5p, MiR-126-5p and MiR-145-3p Are Novel Biomarkers for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2019;10:123. doi:10.3389/fphys.2019.00123.
46. Su M, Niu Y, Dang Q, et al. Circulating microRNA profiles based on direct S-Poly(T)Plus assay for detection of coronary heart disease. *J Cell Mol Med*. 2020;24:5984-97. doi:10.1111/jcmm.15001.
47. Zhu Y, Yang T, Duan J, et al. MALAT1/miR-15b-5p/MAPK1 mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway. *Aging*. 2019;11:1089-109. doi:10.18632/aging.101766.
48. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, et al. Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics. *Transl Res*. 2020;5:60-7. doi:10.18053/jctres.05.201902.002.
49. Weber M, Baker MB, Patel RS, et al. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:532915. doi:10.4061/2011/532915.
50. Faccini J, Ruidavets J-B, Cordelier P, et al. Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease. *Sci Rep*. 2017;7:42916. doi:10.1038/srep42916.
51. Huică I, Iancu I, Botezatu A, et al. Circulating miR-21 and TGF- $\beta$ 1 expression levels in patients with cardiovascular diseases. *Transl Res*. 2015;20:132. doi:10.21614/JTMR-20-3-44.

# Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры

Вайсман Д. Ш., Енина Е. Н.

ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить особенности динамики и структуры показателей смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации (РФ) и ряде её регионов.

**Материал и методы.** В исследовании проанализированы динамика структуры смертности и достоверность показателей смертности от ИБС в РФ и в ряде регионов до и в период пандемии COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Для анализа использованы статистические справочники Минздрава России, таблицы C52 Росстата за 2019-2022гг. В исследовании применялись статистический и аналитический методы, для обработки данных — электронные таблицы "MSOffice Excel 2019", правильность кодирования причин смерти определялась экспертным путем.

**Результаты.** В 2019-2022гг в РФ и исследуемых регионах было отмечено отсутствие общей тенденции вследствие территориальных различий в динамике показателей смертности от ИБС и удельного веса их острых и хронических форм. При экспертной оценке в исследуемых регионах РФ выявлены ошибки оформления медицинских свидетельств о смерти. Снижение удельного веса острых форм ИБС отмечалось в РФ в целом, а также в Самарской, Калининградской, Тульской областях, рост — в Белгородской и Томской областях. Снижение удельного веса хронических форм ИБС было отмечено в Тульской области, а рост — в РФ в целом, Самарской, Калининградской, Томской и Белгородской областях. При экспертной оценке в изучаемых регионах выявлены особенности в оформлении свидетельств о смерти: доля свидетельств с тремя заполненными строками части 1 пункта 22 колеблется в пределах от 11,1 до 30,3%.

**Заключение.** Высокий показатель смертности от ИБС в исследуемых регионах связан преимущественно с ошибками при выборе хронических форм ИБС в качестве первоначальной причины смерти. Различия в показателях смертности от ИБС в ряде регионов связаны с неправильным выбором, чаще всего, её хронических форм в качестве первоначальной причины смерти до и после пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** статистика смертности, причины смерти, МКБ-10, ишемическая болезнь сердца, кодирование, выбор первоначальной причины смерти, региональные различия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 11/03-2024

Рецензия получена 31/03-2024

Принята к публикации 16/05-2024



**Для цитирования:** Вайсман Д. Ш., Енина Е. Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):3975. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3975. EDN GRQJEM

## Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federation and a number of regions: dynamics and structure specifics

Vaisman D. Sh., Enina E. N.

Central Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the dynamics and structure of coronary artery disease (CAD) mortality rates in the Russian Federation (RF) and a number of regions.

**Material and methods.** The study analyzed the dynamics of the mortality structure and the reliability of CAD mortality rates in the Russian Federation and a number of regions before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. For the analysis, statistical data of the Russian Ministry of Health and Rosstat C52 tables for 2019-2022 were used. The study used statistical and analytical methods. MSOffice Excel 2019 was used for data processing. The correct coding of death causes was determined by expert analysis.

**Results.** In the Russian Federation and the regions studied in 2019-2022, there was no general trend due to territorial differences in the dynamics of CAD mortality rates and the proportion of acute and chronic CAD forms. An expert assessment in the studied Russian regions revealed errors in the preparation of medical certificate of cause of death. A decrease in the proportion of acute CAD types was noted in the Russian Federation as a whole, as well as in the Samara, Kaliningrad, and Tula regions, and an increase in the Belgorod and Tomsk regions. A decrease in the proportion of chronic CAD forms was noted in the Tula region, and an increase in the Russian Federation as a whole, Samara,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dv55@mail.ru

[Вайсман Д. Ш. — д.м.н., г.н.с. отдела общественного здоровья и демографии, ORCID: 0000-0002-3370-0965, Енина Е. Н. — с.н.с. отдела общественного здоровья и демографии, ORCID: 0000-0002-9876-5102].

Kaliningrad, Tomsk and Belgorod regions. An expert assessment in the studied regions revealed the following peculiarities in death certificates: the proportion of certificates with three completed lines of part 1 of paragraph 22 ranges from 11,1 to 30,3%.

**Conclusion.** The high CAD mortality rate in the studied regions is associated mainly with errors in the selection of chronic CAD forms as the initial cause of death. Differences in mortality rates from CAD in a number of regions are associated with the incorrect selection, most often, of chronic forms as the initial cause of death before and after the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** mortality statistics, causes of death, ICD-10, coronary artery disease, coding, choice of initial cause of death, regional differences.

**Relationships and Activities:** none.

Vaisman D.Sh.\* ORCID: 0000-0002-3370-0965, Enina E.N. ORCID: 0000-0002-9876-5102.

\*Corresponding author:  
dv55@mail.ru

**Received:** 11/03-2024

**Revision Received:** 31/03-2024

**Accepted:** 16/05-2024

**For citation:** Vaisman D.Sh., Enina E.N. Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federation and a number of regions: dynamics and structure specifics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):3975. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3975. EDN GRQJEM

БСК — болезни системы кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца (хронические формы ишемической болезни сердца), COVID-19 — COrona Virus Disease 2019.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Динамика показателей и структура смертности от острых и хронических форм ишемической болезни сердца могут иметь региональные различия.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Правильное кодирование причин смерти влияет на структуру и показатель смертности.
- Определены причины, повлиявшие на структуру причин смерти от различных форм ишемической болезни сердца: соблюдение правил оформления медицинских свидетельств о смерти, построение правильной логической последовательности и выбор первоначальной причины смерти в соответствии с правилами МКБ-10.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The dynamics and structure of mortality from acute and chronic coronary artery disease forms may have regional differences.

#### What might this study add?

- Correct coding of causes of death affects the structure and rate of mortality.
- The following factors affecting the structure of causes of death from various coronary artery disease forms were identified: correct preparation of medical certificate of cause of death, forming up the correct logical sequence and choosing the initial cause of death in accordance with the ICD-10 rules.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Это сосудистые заболевания сердца, которые подразделяются на острые и хронические формы. Эти формы вносят различный вклад в статистику заболеваемости и смертности. Изучение показателей и особенностей формирования статистики заболеваемости и смертности остается актуальным в связи с высокой распространенностью и смертностью от данной патологии среди всех возрастных групп взрослого населения. Это является важным аспектом разработки целевых мероприятий по достижению целевых показателей ожидаемой продолжительности жизни населения в Российской Федерации (РФ).

В 2022г в РФ было зарегистрировано >7,6 млн пациентов с диагнозом ИБС, что охватывает ~5,2% населения страны [1].

В структуре заболеваемости в РФ в 2022г удельный вес ИБС от всех болезней составил 3,0%, а от болезней системы кровообращения (БСК) — 20,1%. На хронические формы ИБС (ХИБС) приходится большая часть патологии среди взрослого населения, в структуре заболеваемости всех ИБС в 2022г в РФ они составили 63,3%.

ИБС также является одной из основных причин смерти во всем мире. В структуре причин смерти в 2022г в РФ ИБС составили 23,8% от всех причин смерти и 54,2% в структуре причин смерти от БСК (1-е место в структуре БСК). В РФ в 2022г было зарегистрировано >180 тыс. пациентов с острым (ОИМ) инфарктом миокарда (ИМ), из них умерло >50 тыс. чел., что составляет 27,6% от всех заболевших ОИМ. В структуре причин смерти от ИБС в 2022г в РФ преобладали ХИБС (81,7%).

Структура причин смерти от различных форм ИБС зависит от правильного оформления меди-

Таблица 1

Динамика показателей смертности от ИБС в РФ и некоторых регионах  
(на 100 тыс. населения) и доля острых и хронических форм в структуре всех ИБС

| Годы | РФ                      |              |      |                   |      | Самарская область |              |      |                   |      |
|------|-------------------------|--------------|------|-------------------|------|-------------------|--------------|------|-------------------|------|
|      | Все ИБС                 | Острые формы | %    | Хронические формы | %    | Все ИБС           | Острые формы | %    | Хронические формы | %    |
| 2019 | 301,4                   | 59,8         | 19,8 | 241,6             | 80,2 | 221,1             | 31,6         | 14,3 | 189,5             | 85,7 |
| 2020 | 347,3                   | 63,6         | 18,3 | 283,7             | 81,7 | 325,4             | 37,0         | 11,4 | 284,4             | 88,6 |
| 2021 | 348,1                   | 63,4         | 18,2 | 284,7             | 81,4 | 280,2             | 26,7         | 9,5  | 253,5             | 90,5 |
| 2022 | 307,4                   | 55,9         | 18,2 | 251,5             | 81,8 | 253,9             | 25,5         | 10,0 | 228,4             | 90,0 |
| Годы | Калининградская область |              |      |                   |      | Тульская область  |              |      |                   |      |
|      | Все ИБС                 | Острые формы | %    | Хронические формы | %    | Все ИБС           | Острые формы | %    | Хронические формы | %    |
| 2019 | 280,5                   | 30,3         | 10,8 | 250,2             | 89,2 | 342,7             | 36,6         | 10,7 | 306,1             | 89,3 |
| 2020 | 323,2                   | 37,3         | 8,4  | 285,9             | 88,5 | 353,0             | 37,4         | 10,6 | 315,6             | 89,4 |
| 2021 | 374,0                   | 30,1         | 8,0  | 343,9             | 92,0 | 365,3             | 37,7         | 10,3 | 327,6             | 89,7 |
| 2022 | 352,6                   | 28,3         | 8,0  | 324,3             | 92,0 | 307,5             | 31,3         | 10,2 | 276,2             | 89,8 |
| Годы | Белгородская область    |              |      |                   |      | Томская область   |              |      |                   |      |
|      | Все ИБС                 | Острые формы | %    | Хронические формы | %    | Все ИБС           | Острые формы | %    | Хронические формы | %    |
| 2019 | 457,9                   | 36,6         | 8,0  | 421,3             | 92,0 | 289,9             | 83,5         | 28,8 | 206,4             | 71,2 |
| 2020 | 476,2                   | 39,5         | 8,3  | 436,7             | 91,7 | 342,9             | 91,9         | 26,8 | 251,0             | 73,2 |
| 2021 | 536,4                   | 51,2         | 9,5  | 485,2             | 90,5 | 367,3             | 105,2        | 28,6 | 262,1             | 71,4 |
| 2022 | 550,9                   | 43,5         | 7,9  | 507,4             | 92,1 | 305,2             | 85,0         | 27,9 | 220,2             | 72,1 |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

цинских свидетельств о смерти (МСС), построения правильной логической последовательности и выбора первоначальной причины смерти (ППС) в соответствии с правилами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [2].

Цель работы — изучить особенности динамики и структуры показателей смертности от ИБС в РФ в целом и в ряде её регионов.

## Материал и методы

Для анализа статистической информации по РФ в целом использованы статистические справочники Минздрава России "Заболеваемость населения России", "Медико-демографические показатели" за 2019–2021гг, таблицы С52 Росстата за 2019–2022гг и формы федерального статистического наблюдения № 14 "Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях" за 2019–2022гг.

Кроме того, была использована автоматизированная система, обеспечивающая автоматический выбор ППС с помощью таблиц решений АСМЕ (Automated Classification of Medical Entities)<sup>1</sup>. Для анализа структуры причин смерти от ИБС были взяты данные из следующих регионов 4-х федеральных округов: Центральный федеральный округ — Белгородская и Тульская области; Северо-

Западный федеральный округ — Калининградская область; Приволжский федеральный округ — Самарская область и Сибирский федеральный округ — Томская область.

Для проверки правильности оформления МСС, построения логической последовательности и выбора ППС в анализируемых регионах была проведена экспертная оценка баз данных умерших пациентов за период с июля по декабрь 2020г. В работе применялись статистический, аналитический методы исследования, метод описательной статистики, для обработки данных — электронные таблицы "MSOffice Excel 2019" и программа Statistica10, правильность кодирования МСС определялась экспертным путем.

Данные обрабатывались в среде Excel-2010 (Microsoft).

## Результаты

В РФ в период 2019–2022гг отмечался рост показателя смертности от ИБС с 301,4 в 2019г до 307,4 в 2022г на 100 тыс. населения (темпы прироста составил 2,0%). Причем в первые два года пандемии COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) наблюдался резкий рост показателей смертности (2020г — 347,3; 2021г — 348,1/100 тыс. населения) по сравнению с 2019г.

В первый год начала пандемии (2020) был отмечен рост показателей смертности от ИБС в РФ в целом; такая же картина наблюдалась во всех исследуемых регионах: Самарской, Калининградской, Тульской, Белгородской и Томской областях (темпы прироста составил 47,2; 15,2; 3,0; 4,0; 18,3%, соответственно). В 2020г был отмечен рост удельного веса острых форм в структуре смертности от ИБС в РФ

<sup>1</sup> Улучшение качества и использования информации о рождении, смерти и причинах смерти: руководство для стандартизованного анализа ситуации в странах / ВОЗ. Европейское региональное бюро. 2012. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352820/9789289002844-rus.pdf> (15 May 2024).

Таблица 2

Динамика доли показателей отдельных форм ИБС (на 100 тыс. населения) в структуре ХИБС (%)

| Годы | РФ                      |             |      |             |      |       |      | Самарская область |             |      |             |      |       |     |
|------|-------------------------|-------------|------|-------------|------|-------|------|-------------------|-------------|------|-------------|------|-------|-----|
|      | 125                     | 125.0-125.1 | %    | 125.2-125.8 | %    | 125.9 | %    | 125               | 125.0-125.1 | %    | 125.2-125.8 | %    | 125.9 | %   |
| 2019 | 241,6                   | 149,2       | 61,7 | 86,2        | 35,7 | 6,2   | 2,6  | 189,4             | 123,6       | 65,3 | 65,0        | 34,3 | 0,8   | 0,4 |
| 2020 | 283,7                   | 167,4       | 59,0 | 110,0       | 38,8 | 6,3   | 2,2  | 288,5             | 172,8       | 59,9 | 115,3       | 40,0 | 0,3   | 0,1 |
| 2021 | 284,7                   | 174,4       | 61,3 | 104,3       | 36,6 | 6,0   | 2,1  | 253,4             | 167,2       | 66,0 | 85,2        | 33,6 | 1,0   | 0,4 |
| 2022 | 251,5                   | 151,1       | 60,1 | 94,6        | 37,6 | 5,8   | 2,3  | 228,4             | 149,8       | 65,6 | 77,6        | 34,0 | 0,9   | 0,4 |
| Годы | Калининградская область |             |      |             |      |       |      | Тульская область  |             |      |             |      |       |     |
|      | 125                     | 125.0-125.1 | %    | 125.2-125.8 | %    | 125.9 | %    | 125               | 125.0-125.1 | %    | 125.2-125.8 | %    | 125.9 | %   |
| 2019 | 250,3                   | 170,8       | 68,2 | 77,1        | 30,8 | 2,4   | 1,0  | 306,1             | 229,0       | 74,8 | 77,1        | 25,2 | 0     | 0   |
| 2020 | 295,9                   | 222,1       | 75,1 | 72,3        | 24,4 | 1,5   | 0,5  | 315,7             | 237,2       | 75,1 | 78,5        | 24,9 | 0     | 0   |
| 2021 | 343,8                   | 264,1       | 76,8 | 70,3        | 20,4 | 9,5   | 2,8  | 327,7             | 256,0       | 78,1 | 71,6        | 21,8 | 0,1   | 0   |
| 2022 | 324,3                   | 222,5       | 68,6 | 65,9        | 20,3 | 36,0  | 11,1 | 276,3             | 203,2       | 73,5 | 73,1        | 26,5 | 0     | 0   |
| Годы | Белгородская область    |             |      |             |      |       |      | Томская область   |             |      |             |      |       |     |
|      | 125                     | 125.0-125.1 | %    | 125.2-125.8 | %    | 125.9 | %    | 125               | 125.0-125.1 | %    | 125.2-125.8 | %    | 125.9 | %   |
| 2019 | 421,3                   | 371,1       | 88,1 | 49,5        | 11,7 | 0,7   | 0,2  | 206,3             | 118,3       | 57,3 | 86,8        | 42,1 | 1,2   | 0,6 |
| 2020 | 436,7                   | 376,8       | 86,3 | 59,1        | 13,5 | 0,8   | 0,2  | 251,0             | 95,7        | 38,1 | 153,0       | 61,0 | 2,3   | 0,9 |
| 2021 | 485,2                   | 414,0       | 85,3 | 69,6        | 14,3 | 1,7   | 0,4  | 262,1             | 104,8       | 40,0 | 155,4       | 59,3 | 1,9   | 0,7 |
| 2022 | 507,4                   | 444,2       | 87,5 | 61,3        | 12,1 | 1,8   | 0,4  | 220,2             | 123,9       | 56,3 | 94,8        | 43,1 | 1,5   | 0,7 |

Примечание: ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

в целом, Самарской, Белгородской, Тульской и Томской областях, в Калининградской области наблюдалось снижение удельного веса острых форм ИБС по сравнению с 2019г. За период 2019–2022г снижение показателя смертности от ИБС наблюдалось только в Тульской области, а в РФ в целом, Самарской, Калининградской, Белгородской и Томской областях отмечен его рост (таблица 1).

В МКБ-10 ИБС (I20–I25) подразделяются на острые формы, коды I20–I24 (коды I20.0–I20.8 и I24.0 в статистике смертности не применяются) и ХИБС (код I25).

В РФ в целом доля острых форм в структуре всех форм ИБС в период до пандемии (2019г) составила 19,8%, а затем приобрела тенденцию к снижению и в 2022г составила 18,2%. Доля хронических форм, наоборот, в период до пандемии составила 80,2%, а затем зарегистрирован ее прирост на 1,6% (таблица 1). В Самарской, Белгородской, Калининградской и Томской областях сложилась тенденция, аналогичная РФ в целом. В Тульской области было отмечено снижение показателя смертности от ИБС с 342,7 в 2019г до 307,5/100 тыс. населения в 2022г (темпы убыли составил 10,3%). В структуре ХИБС во всех исследуемых регионах преобладали атеросклеротическая болезнь сердца, так описанная, атеросклеротический кардиосклероз (I25.0; I25.1) и постинфарктный кардиосклероз (I25.8). В РФ в целом наибольшую долю составили атеросклеротическая болезнь сердца и атеросклеротический кардиосклероз: 61,7% в 2019г с тенденцией к снижению до

60,1% в 2022г. В то же время доля постинфарктного кардиосклероза и других ХИБС имела тенденцию к росту с 35,7% в 2019г до 37,6% в 2022г.

Аналогичная РФ в целом картина наблюдалась только в Белгородской и Тульской областях. В Калининградской и Самарской областях отмечался рост доли атеросклеротической болезни сердца и атеросклеротического кардиосклероза и снижение доли постинфарктного кардиосклероза и других ХИБС. В Томской области наблюдался рост доли всех форм хронических ИБС (таблица 2).

В РФ в целом в 2019г в структуре смертности от ИБС доля мужчин составила 50,8%, женщин — 49,2%. В структуре смертности от острых форм ИБС доля мужчин — 57,9%, женщин — 42,1%, а от хронических форм — 45,9 и 54,1%, соответственно.

В РФ в целом в 2019г общий показатель смертности от ИБС составил 301,4, из них хронических форм — 241,6/100 тыс. населения, или 80,2%.

Нами была проведена выборочная экспертная оценка качества кодирования и выбора ППС за июль–декабрь 2020г: Белгородская область — 13351 МСС, Калининградская область — 7129 МСС, Самарская область — 3396 МСС, Тульская область — 14354 МСС, Томская область — 8074 МСС. Оценка проводилась по следующим параметрам: удельному весу заполненных 3-х строк МСС, правильно построенной логической последовательности и правильному выбору ППС. Были использованы базы данных умерших от всех причин, включая все формы ИБС.

Анализ полноты заполнения части 1 свидетельств показал, что заполнены все 3 строки в Белгородской области в 4050 (30,3%) случаях из 13351 МСС; Калининградской — в 2037 (28,6%) случаях из 7129 МСС; Самарской — в 3396 (11,1%) из 30486 МСС; Тульской — в 3862 (26,9%) случаях из 14354 МСС; Томской — в 932 (11,5%) из 8074 МСС.

ХИБС, выбранные в качестве ППС, в Белгородской области — 1474 (11%) случаев, Калининградской — 129 (1,8%) случаев; Самарской — 485 (2%), Тульской — 3862 (26,9%) случаев МСС, Томской — 148 (1,8%) случаев.

## Обсуждение

В РФ в целом доля острых форм в структуре всех форм ИБС в период до пандемии (2019г) составляла 19,8%. В период пандемии была выявлена тенденция к ее снижению, и в 2022г она составила 18,2%. Доля ХИБС, наоборот, в исследуемом периоде выросла с 80,2 до 81,8%. В Самарской, Белгородской, Калининградской и Томской областях сложилась тенденция, аналогичная РФ в целом.

Эти данные подтверждает Заратьянц О. В. [3], который обращает внимание, что до 80% среди причин смерти в группе ИБС в России составляет атеросклеротический или диффузный мелкоочаговый кардиосклероз.

По данным Никулиной Н. Н. [4], "почти половина (48,3%) всей сердечно-сосудистой смертности пришлось на ХИБС. При этом подавляющее большинство случаев зарегистрированной смертности от ХИБС наступило вне медицинских учреждений (96,4%) и в отсутствие медицинского работника (96,2%), что предопределило дефицит объективной информации о клинической картине и обстоятельствах смерти".

На необходимость достоверной информации о причинах смерти обращает внимание Кучук С. А. и др. [5], которые считают, что "одним из элементов, негативным образом, влияющим на достоверность статистических показателей, является неверная формулировка и кодирование причин смерти".

Самородская И. В. и др. [6] полагают, что "в настоящее время нет четких диагностических критериев и определения, что такое ИБС, особенно как ППС. Такая размытость критериев предполагает достаточно свободную трактовку причины смерти "от ИБС", способствует значительным различиям в показателях смертности от ИБС между странами и регионами". Данное обстоятельство действительно присутствует, однако специалистами кардиологами диагностические критерии до сих пор не выработаны.

Нечеткие критерии ряда заболеваний в терминах МКБ-10 предоставляют специалистам, заполняющим свидетельства о смерти, трактовать эти причины в зависимости от научной школы, накопленного опыта и сложившейся практики кодирования [7].

Бойцов С. А. и др. [8] считают, что "никто не отменял классификацию ИБС, разработанную Всемирной организацией здравоохранения (1979г, модифицированную ВКНЦ и принятую АМН СССР в 1984г), но ею невозможно пользоваться, т.к. такие клинические диагнозы не соответствуют терминам и кодам МКБ-10, в которую к тому же ежегодно вносятся уточнения и дополнения".

Следует отметить, что некоторые клинические классификации в настоящее время устарели, другие противоречат МКБ-10 и не приведены в соответствие с ней, что необходимо для обеспечения единой методики сбора, кодирования и обработки статистической информации.

Все клинические формулировки собраны в 3-м томе МКБ-10, который и должен использоваться практическими врачами при оформлении первичной медицинской документации, кодировании и выборе ППС.

Следует обращать внимание на соответствие формулировок, используемых врачами в диагнозе, клиническим формулировкам 3-го тома МКБ-10. Для обеспечения единой государственной статистики недопустимо использование терминов, отсутствующих в МКБ-10, однако такие термины даже включены в методические рекомендации [9]. Этими рекомендациями утверждаются "свои" правила кодирования и выбора ППС, отличные от МКБ-10.

К наиболее часто встречающимся острым формам ИБС в статистике смертности относятся ОИМ (код I21) и острая коронарная недостаточность (код I24.8). С одной стороны, эти заболевания могут выбираться в качестве ППС, если они являются самостоятельными заболеваниями. С другой — при сочетании с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, бронхиальной астмой, COVID-19 и некоторыми другими заболеваниями эти острые формы ИБС считаются осложнениями и должны быть записаны в МСС в качестве непосредственной или промежуточной причины.

В структуре ХИБС (код I25) Росстат выделяет три группы нозологий.

Первая группа — атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная (код I25.0) и атеросклеротическая болезнь сердца (код I25.1). Рубрика I25.1 имеет также клиническую формулировку "кардиосклероз", на которую не все авторы обращают внимание.

Так, Заратьянц О. В. [3] указывает, что атеросклеротический или диффузный мелкоочаговый кардиосклероз — понятие, которое вообще отсутствует в современных международных клинических классификациях ИБС и МКБ-10.

В методических рекомендациях Департамента здравоохранения г. Москвы [9] утверждается, что "в отечественной практике получил необоснованное распространение диагноз "атеросклеротиче-

ский кардиосклероз" или "диффузный мелкоочаговый кардиосклероз". Ни одна классификация ИБС, ни отечественная, ни зарубежная, не выделяет такую форму ИБС как нозологическую единицу". Тем не менее в МКБ-10 в 3-м томе присутствует клинический термин "кардиосклероз" с кодом I25.1.

Бойцов С. А. и др. [10] указывает, что "наиболее распространенной причиной смерти являлась "Атеросклеротическая болезнь сердца", которая не имеет четких критериев прижизненного и посмертного диагноза. Термин "АБС" в России приравнивался к понятию атеросклеротический (диффузный мелкоочаговый) кардиосклероз, который считался морфологическим субстратом стенокардии или ХИБС без постинфарктного кардиосклероза. Но пациент не может умереть от диффузного мелкоочагового кардиосклероза (или АБС) и такой нозологической единицы нет в классификации ИБС".

Однако МКБ-10 не содержит запрета на выбор кардиосклероза в качестве первоначальной причины смерти.

Вторая группа нозологий — заболевания с кодами I25.2-I25.8. Они включают различные формы:

- перенесенный в прошлом ИМ (код I25.2), который не используется в статистике смертности;
- аневризма сердца (I25.3);
- аневризма коронарной артерии (I25.4);
- ишемическая кардиомиопатия (I25.5);
- бессимптомная ишемия миокарда (I25.6), которая не используется в статистике смертности;
- постинфарктный кардиосклероз (I25.8).

К сожалению, эти хронические формы Росстатом не разделены, поэтому выделить превалирующую долю одной из них не представляется возможным.

Третья группа включает ХИБС неуточненную (I25.9). Данное заболевание не должно выбираться в качестве ППС, однако, такие случаи имеют место, и их доля составляла в РФ в исследуемый период — 2,1-2,6%.

Выбор ХИБС в качестве ППС должен проводиться только при наличии тяжелых смертельных осложнений, которые обязательно должны быть записаны в правильной логической последовательности.

С начала пандемии у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), наблюдались разнообразные осложнения [11], одним из которых является ОИМ.

Козлов И. А. и др. [12] указывают на следующие виды сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, которые широко варьируются: аритмии, повреждение миокарда и миокардит, сердечная недостаточность и кардиомиопатия, острый коронарный синдром и ИМ, кардиогенный шок и остановка сердца, венозные тромбоэмболии.

Если ОИМ развивается при COVID-19, то при летальном исходе, в соответствии с правилами

МКБ-10, он должен рассматриваться как осложнение COVID-19, а не как самостоятельное заболевание [13, 14], поэтому доля острых форм ИБС должна уменьшиться, что и наблюдалось. Так, в РФ в целом в период до и после пандемии COVID-19 отмечено снижение доли острых форм ИБС с 19,8 до 18,2% (таблица 1). Отмечено и снижение числа госпитализированных пациентов с ОИМ и повторным ИМ в течение 2019-2021гг с 200 до 173 тыс.

Официальной статистики частоты ОИМ, развившегося как осложнение COVID-19 при летальном исходе, не существует. Это связано с тем, что ОИМ записывается в МСС в качестве непосредственной причины смерти, а Росстат публикует статистику смертности только по первоначальной причине смерти — COVID-19. По данным Драпкиной О. М. и др. [15], ОИМ выбирается в качестве осложнений различных заболеваний в 22,1% случаев.

Анализ данных за период пандемии предполагает изменение структуры смертности [16], что требует дальнейшего наблюдения. Поскольку при летальных исходах при выборе ППС предпочтение отдается острым заболеваниям, каким является COVID-19, следует предполагать, что показатели причин смерти от всех форм ИБС должны уменьшиться.

В РФ в период 2019-2022гг доля острых форм, как и предполагалось, уменьшилась с 12,4 до 11,1%, а доля ХИБС увеличилась. Для объяснения такой ситуации необходимо провести экспертную оценку первичной медицинской документации умерших пациентов на предмет соблюдения правил выбора ППС.

Одна из острых форм ИБС — ОИМ записывается в качестве осложнения других заболеваний, что соответствует правилам МКБ-10, но не регистрируется в официальной статистике как основное заболевание или ППС.

Следует отметить, что несоблюдение правил МКБ-10, когда любой ОИМ выбирается в качестве ППС, ведет к необоснованному увеличению показателя смертности от ОИМ.

Экспертная оценка МСС установила, что во всех регионах зарегистрированы случаи построения логической последовательности с указанием сразу 2-х хронических заболеваний в части 1 МСС; выбора ХИБС причиной развития острого состояния (например, острой язвы желудка с кровотечением) или хронического заболевания (например, сахарный диабет); атеросклеротический кардиосклероз (I25.1) записывается как причина сразу 2-х форм сердечной недостаточности: застойной сердечной (I50.0) и левожелудочковой (I50.1), а также отмечены случаи неправильного выбора ППС. В Белгородской области регистрируются случаи оформления МСС с указанием неуточненных состояний в качестве непосредственной причины и имеют место "шаблонные" диагнозы, одинаковые во многих МСС.

Таким образом, в изучаемых регионах удельный вес МСС с 3-мя заполненными строками части 2 п. 22 МСС колеблется в пределах от 11,1 до 30,3%. Следует отметить, что заполнение всех 3-х строк еще не свидетельствует о правильно построенной логической последовательности и, соответственно, о правильном выборе ППС.

Достоверная и полная статистика смертности является основой для взвешенной демографической политики в области здоровья и смертности населения [17]. Для обеспечения единой методики сбора, кодирования и обработки статистической информации все клинические классификации должны быть приведены в соответствие с МКБ-10, однако в настоящее время не все клинические формулировки собраны в 3-м томе МКБ-10, который должен использоваться практическими врачами при оформлении первичной медицинской документации, в т.ч. при кодировании и выборе ППС. Следует обращать внимание на соответствие формулировок, используемых врачами в диагнозе, клиническим формулировкам 3-го тома МКБ-10. Для обеспечения единой государственной статистики недопустимо использование терминов, отсутствующих в МКБ-10. Однако в практической медицине врачами в первичной медицинской документации используются формулировки диагнозов, отсутствующие в 3-м томе МКБ-10.

Статистика причин смерти формируется определенным способом. Всемирная организация здравоохранения обращает внимание, что "правильное определение ППС и ее кодирование в соответствии с правилами и процедурами МКБ не является тривиальной задачей; для этого необходимы определенные знания и навыки"<sup>2</sup>.

В МКБ-10 с обновлениями 2016г отмечает-ся, что "инструкции могут отражать важность для общественного здоровья, а не то, что считается правильным с чисто медицинской точки зрения. Инструкции всегда должны быть применимы, независимо от того, могут ли они считаться с медицинской точки зрения правильными, или нет". "Если причинная взаимосвязь представляется крайне маловероятной, следует обратиться к признанным на международном уровне таблицам принятия решений по кодированию смертности (АСМЕ)"<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> Улучшение качества и использования информации о рождении, смерти и причинах смерти: руководство для стандартизованного анализа ситуации в странах. ВОЗ. Европейское региональное бюро. 2012. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352820/9789289002844-rus.pdf> (15. May 2024).

<sup>3</sup> International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, Fifth edition, WHO. Geneva. 2016. v. 2. ISBN 978 92 4 154916 5 [https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2\\_en\\_2016.pdf](https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2016.pdf) (15 May 2024).

Следует отметить, что неправильное построение логических последовательностей, использование "шаблонных" диагнозов и неуточненных причин смерти искажает статистику смертности. Множество ошибок, допускаемых при построении логической последовательности и выборе ППС, связано с незнанием правил МКБ-10 и недостаточным обучением медицинских работников.

## **Заключение**

В РФ в период 2019-2022гг отмечался рост показателя смертности от ИБС, причем в первые два года пандемии COVID-19 наблюдался резкий рост показателя смертности по сравнению с 2019г. В период 2019-2022гг в ряде регионов РФ отмечены территориальные различия в динамике показателей смертности от ИБС. Так, за этот период рост показателя смертности от ИБС наблюдался в Самарской, Калининградской, Белгородской и Томской областях, а в Тульской области отмечена его убыль.

В РФ в целом и ряде регионов не наблюдалось общих тенденций при формировании структуры показателя смертности от острых форм ИБС и ХИБС: во всех исследуемых регионах отмечалось как снижение удельного веса, так и его рост. Снижение удельного веса острых форм ИБС отмечалось в РФ в целом, Самарской, Калининградской, Тульской областях, рост — в Белгородской и Томской областях. Снижение удельного веса ХИБС было отмечено в Тульской области, а рост — в РФ в целом, Самарской, Калининградской, Томской и Белгородской областях.

При экспертной оценке в изучаемых регионах выявлены территориальные различия в оформлении МСС: удельный вес свидетельств с 3-мя заполненными строками части 1 п. 22 МСС колеблется в пределах от 11,1 до 30,3%. Формирование неполной логической последовательности патогенеза смерти снижает эффективность разработки мероприятий, направленных на предотвращение развития смертельных осложнений, а также не исключает ошибки выбора ППС. Высокий показатель смертности от ИБС в исследуемых регионах связан преимущественно с ошибками при выборе ХИБС в качестве ППС.

В первый год начала пандемии COVID-19 при экспертной оценке в некоторых регионах выявлены отдельные случаи неправильного выбора ППС при сочетании COVID-19 с ИБС (острыми и хроническими формами ИБС), не соответствующие правилам МКБ-10.

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

## Литература/References

- Kotova EG, Kobjakova OS, Starodubov VI, et al. Morbidity of the entire population of Russia in 2022: statistical materials. M.: FGBU "CNIIOIZ" Minzdrava Rossii, 2023. 146 p. (In Russ.) Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2022 году: статистические материалы. М.: ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России, 2023. 146 с. ISBN: 978-5-94116-072-3.
- Weissman DS. Guide to the use of the International Classification of Diseases in the practice of a doctor: in 2 volumes. 2nd ed. Moscow, Russian Research Institute of Health, 2022. Tom 1-2. 514 с. (In Russ.) Вайсман Д.Ш. Руководство по использованию Международной классификации болезней в практике врача: в 2-х томах. 2-е изд. Москва, ФГБУ ЦНИИОИЗ, 2022. Том 1-2. 514 с. ISBN: 978-5-94116-068-6.
- Zayratyants OV. Increasing the reliability of data on causes of death — an important condition for achieving the target indicators of mortality reduction from individual causes. Forensic Medicine. 2018;4(3):4-9. (In Russ.) Зайратьянц О.В. Повышение достоверности данных о причинах смерти — важное условие для достижения целевых показателей снижения смертности от отдельных причин. Судебная медицина. 2018;4(3):4-9. doi:10.19048/2411-8729-2018-4-3-4-9.
- Nikulina NN. Cardiovascular mortality: analyzing the quality of diagnosis and statistical accounting of causes of death. Saratov Scientific and Medical Journal. 2011;7(1):091-6. (In Russ.) Никулина Н.Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):091-6.
- Kuchuk SA, Maksimov AV. Problems of formation of reliable statistical reporting of causes of death. Forensic Medicine. 2016;21(3):17-9. (In Russ.) Кучук С.А., Максимов А.В. Проблемы формирования достоверной статистической отчетности причин смерти. Судебная медицина. 2016;21(3):17-9. doi:10.19048/2411-8729-2016-2-3-1.
- Samorodskaya IV, Chernyavskaya TK, Kakorina EP. Ischemic heart disease: analysis of medical death certificates. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4637. (In Russ.) Самородская И.В., Чернявская Т.К., Какорина Е.П. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4637. doi:10.15829/1560-4071-2022-4637.
- Samorodskaya IV. Coding of causes of death as a factor influencing the indicators of population mortality from individual causes. Physician. 2021;32(5):21-7. (In Russ.) Самородская И.В. Кодирование причин смерти как фактор, влияющий на показатели смертности населения от отдельных причин. Врач. 2021;32(5):21-7. doi:10.29296/25877305-2021-05-04.
- Boytsov SA, Samorodskaya IV, Weissman DSh. Statistical, clinical and morphologic classification of ischemic heart disease — is there a possibility of unification? Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):63-71. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Вайсман Д.Ш. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения? Российский кардиологический журнал. 2017;(3):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
- Rules of formulation of pathologic-anatomical diagnosis, selection and coding by ICD-10 of causes of death. Methodical Recommendations No. 50. Class IX Diseases of the circulatory system. Part 2. Ischemic Heart Disease (IHD). Moscow. Department of Health of the city of Moscow. 2019. 65 p. (In Russ.) Зайратьянц О.В., Васильева Е.Ю., Михалева Л.М. и др. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Методические рекомендации № 50. Класс IX Болезни системы кровообращения. Часть 2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Москва. Департамент здравоохранения г. Москвы. 2019. 65 с. ISBN: 978-5-906748-06-5. EDN BJKDET.
- Boytsov SA, Golukhova EZ, Drapkina OM. Population mortality from various diseases of the circulatory system in Moscow and St. Petersburg in 2015 and 2018. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4048. (In Russ.) Бойцов С.А., Голухова Е.З., Драпкина О.М. Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4048. doi:10.15829/1560-4071-2021-4048.
- Starodubov VI, Stupak VS, Manoshkina EM. Trends in morbidity and hospital mortality from neoplasms before and during the new coronavirus infection COVID-19. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;6:612-21. (In Russ.) Стародубов В.И., Ступак В.С., Маношкина Е.М. Тенденции заболеваемости и больничной летальности от новообразований до и во время новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вестник РАМН. 2021;6:612-21. doi:10.15690/vramn1648.
- Kozlov IA, Tyurin IN. Cardiovascular complications of COVID-19. Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology. 2020;4:14-22. (In Russ.) Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;4:14-22. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22.
- Kuznetsova AM, Sleptsova SS. New coronavirus infection COVID-19 and acute myocardial infarction: a clinical case. Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Series: Medical Sciences. 2023;1(30):58-65. (In Russ.) Кузнецова А.М., Слепцова С.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и острый инфаркт миокарда: клинический случай. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские Науки. 2023;1(30):58-65. doi:10.25587/SVFU.2023.30.1.003.
- Davydova LA, Ostapchenko DA, Tsarenko SV. Acute myocardial infarction as a complication of coronavirus infection (clinical observation). General resuscitation. 2022;5(18):18-23. (In Russ.) Давыдова Л.А., Остапченко Д.А., Царенко С.В. Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). Общая реаниматология. 2022;5(18):18-23. doi:10.15360/1813-9779-2022-5-18-23.
- Drapkina OM, Samorodskaya IV, Vajsman DSh. Possibilities and problems of analyzing mortality from myocardial infarction based on medical death certificates (on the example of the Tula region). Kardiologiya. 2019;59(7):5-10. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Вайсман Д.Ш. Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области). Кардиология. 2019;59(7):5-10. doi:10.18087/cardio.2019.7.n417.
- Stupak VS, Zubko AV, Enina EN. Health care of Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic problems and solution of priority tasks. Preventive Medicine. 2022;25(11):21-7. (In Russ.) Ступак В.С., Зубко А.В., Енина Е.Н. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач. Профилактическая медицина. 2022;25(11):21-7. doi:10.17116/profmed2022251121.
- Yumaguzin VV, Vinnik MV. Assessment of the quality of mortality statistics by cause in the regions of Russia. Monitoring of public opinion: economic and social changes. 2023;2:282-303. (In Russ.) Юмагузин В.В., Винник М.В. Оценка качества статистики смертности по причинам в регионах России. Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2023;2:282-303. doi:10.14515/monitoring.2023.2.2368.

# Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности для коррекции симптомов депрессии, тревоги, эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Осмоловская Ю.Ф.<sup>1</sup>, Петрухина А.А.<sup>1</sup>, Аксенова Ю.О.<sup>1</sup>, Жиров И.В.<sup>1,2</sup>,  
Бениашвили А.Г.<sup>3</sup>, Морозова М.А.<sup>3</sup>, Терещенко С.Н.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ "Научный центр психического здоровья". Москва, Россия

**Цель.** Изучить эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности (ВР) для коррекции симптомов депрессии, тревоги, эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов с ХСН в возрасте от 21 до 83 лет. Случайным образом выделена основная группа из 58 человек, каждому из которых проведен курс из 5 ежедневных сессий релаксационной программы в технологии ВР. Пациенты контрольной группы проходили сеансы ВР, содержащие отвлекающие визуальные образы без релаксационной программы. Всем пациентам во время исследования проводилась оценка психоэмоционального статуса с использованием опросников, чувствительных к когнитивной и эмоциональной сферам.

**Результаты.** После прохождения пяти ежедневных сессий ВР с релаксационной программой у пациентов с ХСН отмечается снижение напряжения ( $p=0,031$ ) и улучшение сна ( $p=0,002$ ), а через 2 дня после завершения курса ВР — улучшение самочувствия ( $p=0,006$ ), настроения ( $p=0,001$ ), сна ( $p=0,003$ ) и снижение напряжения ( $p=0,005$ ). Кроме того, у пациентов основной группы отмечалась положительная динамика по шкалам повседневной деятельности ( $p=0,004$ ), боли/дискомфорта ( $p=0,007$ ), тревоги/депрессии ( $p=0,016$ ) и общего состояния здоровья ( $p=0,009$ ).

**Заключение.** Применение релаксационного сценария в технологии ВР эффективно для снижения напряжения, улучшения психо-

эмоционального статуса и когнитивного функционирования у пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, психоэмоциональный статус, когнитивные нарушения, виртуальная реальность.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 19/02-2024

Рецензия получена 11/03-2024

Принята к публикации 26/04-2024



**Для цитирования:** Осмоловская Ю. Ф., Петрухина А. А., Аксенова Ю. О., Жиров И. В., Бениашвили А. Г., Морозова М. А., Терещенко С. Н. Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности для коррекции симптомов депрессии, тревоги, эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):3960. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3960. EDN TNZCAO

## Effectiveness of a virtual reality relaxation to correct symptoms of depression, anxiety, emotional and cognitive disorders in patients with heart failure

Osmolovskaya Yu. F.<sup>1</sup>, Petrukhina A. A.<sup>1</sup>, Aksenova Yu. O.<sup>1</sup>, Zhiron I. V.<sup>1,2</sup>, Beniashvili A. G.<sup>3</sup>, Morozova M. A.<sup>3</sup>, Tereshchenko S. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow;

<sup>3</sup>Mental Health Research Center. Moscow, Russia

**Aim.** To study the effectiveness of virtual reality (VR) relaxation to correct symptoms of depression, anxiety, emotional and cognitive disorders in patients with heart failure (HF).

**Material and methods.** The study included 100 patients with HF aged 21 to 83 years. A main group of 58 people was randomly selected, each of whom received a course of 5 daily VR sessions of a relaxation

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bonisana@mail.ru

[Осмоловская Ю. Ф. — к.м.н., зав. 8 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-7827-2618, Петрухина А. А. — к.м.н., м.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4570-3258, Аксенова Ю. О. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-6546-2535, Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Бениашвили А. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психофармакологии, ORCID: 0000-0002-5149-3760, Морозова М. А. — д.м.н. профессор, зав. лабораторией психофармакологии, ORCID: 0000-0002-7847-2716, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129].

program. Patients in the control group underwent VR sessions containing distracting visual images without a relaxation program. During the study, mental status of all patients was assessed using questionnaires sensitive to the cognitive and emotional areas.

**Results.** After completing five daily VR sessions with a relaxation program, patients with HF noted a decrease in stress ( $p=0,031$ ) and improved sleep ( $p=0,002$ ), and 2 days after completing the VR course — improved well-being ( $p=0,006$ ), mood ( $p=0,001$ ), sleep ( $p=0,003$ ) and decreased stress ( $p=0,005$ ). In addition, patients in the main group had improved daily activities ( $p=0,004$ ), pain/discomfort ( $p=0,007$ ), anxiety/depression ( $p=0,016$ ) and general well-being ( $p=0,009$ ).

**Conclusion.** VR relaxation is effective for reducing stress, improving mental status and cognitive functioning in patients with HF.

**Keywords:** heart failure, mental status, cognitive impairment, virtual reality.

**Relationships and Activities:** none.

Osmolovskaya Yu. F. ORCID: 0000-0002-7827-2618, Petrukina A. A. ORCID: 0000-0002-4570-3258, Akseanova Yu. O.\* ORCID: 0000-0002-6546-2535, Zhiron I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Beniashvili A. G. ORCID: 0000-0002-5149-3760, Morozova M. A. ORCID: 0000-0002-7847-2716, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

\*Corresponding author: bonisana@mail.ru

**Received:** 19/02-2024

**Revision Received:** 11/03-2024

**Accepted:** 26/04-2024

**For citation:** Osmolovskaya Yu. F., Petrukina A. A., Akseanova Yu. O., Zhiron I. V., Beniashvili A. G., Morozova M. A., Tereshchenko S. N. Effectiveness of a virtual reality relaxation to correct symptoms of depression, anxiety, emotional and cognitive disorders in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):3960. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3960. EDN TNZCAO

АД — артериальное давление, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ВР — виртуальная реальность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, КССС — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, ТМТ — Trail Making Test, EQ-5D — опросник качества жизни.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Депрессия, тревога, эмоциональные и когнитивные нарушения негативно влияют на исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Управление стрессом облегчает симптомы депрессии, уменьшает тревогу и улучшает качество жизни у пациентов с ХСН.
- Методы релаксации и медитации используются в качестве стратегии совладания со стрессом и его последствиями.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Методика релаксации в технологии виртуальной реальности снижает напряжение, улучшает психоэмоциональный статус и когнитивное функционирование у пациентов с ХСН.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Depression, anxiety, emotional and cognitive impairment negatively influence outcomes in patients with heart failure (HF).
- Stress management alleviates symptoms of depression, reduces anxiety and improves quality of life in patients with HF.
- Relaxation and meditation techniques are used as strategies for coping with stress and its effects.

#### What might this study add?

- Relaxation techniques in virtual reality technology reduce stress, improve mental status and cognitive functioning in HF patients.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин высокой смертности населения в мире. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) вследствие своей распространенности и неблагоприятного прогноза рассматривается в настоящее время в качестве значимой проблемы как для клинической практики, так и для системы здравоохранения [1].

В настоящее время значительную роль в поддержании и прогрессировании многих заболеваний отводят психосоциальным факторам. Многими авторами выявлена взаимосвязь между когнитивными нарушениями и такими заболеваниями как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий (ФП) [2, 3].

Следует отметить, что аффективные расстройства как диагностическая категория при ХСН не оказывают решающего влияния на прогноз и течение заболевания. Однако широкое распространение негативных эмоциональных переживаний у этой категории больных — это дополнительный фактор риска снижения психоэмоционального функционирования и уменьшения переносимости физической активности у больных с ХСН [4]. У пациентов с ССЗ депрессия диагностируется в 50% случаев наблюдений, а при ХСН этот показатель достигает 61% [5].

ХСН, являясь тяжелым хроническим заболеванием, приводит к существенным ограничениям и изменениям в привычном образе жизни больного. У многих пациентов вследствие этого развива-

ется состояние психологического дистресса. Психологический дистресс включает в себя негативные эмоциональные переживания, такие как тревога и депрессия. Депрессивные переживания и тревожность, сопровождающиеся соматическими симптомами, часто являются дополнительными факторами дезадаптации [6]. Эмоциональные нарушения негативно влияют на качество жизни, усиливают дезадаптацию больных, ухудшают их комплаентность, увеличивают число повторных госпитализаций и в итоге повышают риск преждевременной смерти. Сочетание в клинической картине у больных с ХСН, ФП и депрессивных нарушений ассоциировано с большей частотой госпитализаций, повторных сердечно-сосудистых событий и повышением частоты смертельных исходов [7]. Данные метаанализов, изучавших предполагаемые связи между депрессией и исходами ХСН, четко продемонстрировали, что наличие депрессивного расстройства приводит к 2-кратному увеличению риска смерти или декомпенсации клинической симптоматики у пациентов с установленной ХСН [8]. Влияние стресса и депрессии на исходы у пациентов с ССЗ, включая пациентов с ХСН, в настоящее время изучены достаточно хорошо. Управление стрессом облегчает симптомы депрессии, уменьшает тревогу и улучшает качество жизни у пациентов с ХСН [9].

Использование психофармакотерапии имеет известные ограничения, обусловленные широким спектром нежелательных побочных эффектов (когнитивные нарушения, поведенческая токсичность, влияние на внутрисердечную проводимость, моторику желудочно-кишечного тракта и многое другое) [10]. Отдельно стоит отметить сложности назначения данной категории препаратов больным с ХСН, исходно имеющим склонность к гипотонии, а также другие изменения, резко ограничивающие их назначение пациентам данной группы. Хотя фармакологические вмешательства часто воспринимаются как наиболее удобные методы облегчения симптомов, этого часто бывает недостаточно для достижения всех терапевтических целей. Исследования, посвященные стратегиям управления поведенческими и когнитивными нарушениями при ХСН, указывают на потенциальное положительное влияние релаксации, медитации и управляемого воображения на симптомы, связанные с ХСН [11].

Хотя большинство методов релаксации выглядит достаточно просто, наилучшие результаты достигаются при супервизировании релаксационной практики профессионалом при условии стабильной приверженности методу, обеспечиваемой достаточной регулярностью в необходимом объеме [12]. Такую стандартизацию и воспроизводимость релаксационных техник можно обеспечить при помощи технологии виртуальной реальности (ВР). В настоящее

время технологии ВР все шире внедряются в клиническую практику и уже показали свою эффективность в терапии тревожных и других психических расстройств у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, проходящих стационарное лечение в онкологических, неврологических и гастроэнтерологических отделениях [13].

Имеются отечественные работы, посвященные применению технологий ВР у пациентов с ССЗ, в частности с ишемической болезнью сердца, для лечения когнитивных расстройств широкого спектра (инсульт, сосудистые когнитивные расстройства, кардиохирургические пациенты) [14]. Для снижения тревожности и стресса может быть перспективна экотерапия в виртуальной среде [15].

В России при участии специалистов ФГБНУ "Научный центр психического здоровья" разработана и одобрена к применению в клинической практике для лиц с различными проявлениями стрессовой реакции, тревоги и напряжения методика релаксации в технологии ВР "Flow"), интегрированная в кресло-капсулу. Данная технология, созданная с привлечением возможностей ВР, предлагает стандартизованный, воспроизводимый подход к облегчению последствий дистресса. Методика представляет собой практику направляемой (ведомой) релаксации, сочетающей методы телесной терапии, гипнотерапии, работы с негативными эмоциональными состояниями и образами [16].

Основной целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения релаксационного сценария в технологии ВР для коррекции психоэмоционального статуса у пациентов с ХСН.

## **Материал и методы**

В исследование было включено 100 испытуемых обоего пола в произвольной демографической пропорции (возраст 21-83 года) с различной этиологией ХСН (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии и т.д.). У 17% испытуемых был выявлен сахарный диабет 2 типа. Среды всех пациентов у 23% определялась пароксизмальная форма ФП, у 25% — постоянная форма. При помощи рандомизационной процедуры пациенты случайным образом были распределены в основную группу (n=58) с прохождением релаксационного ВР-сценария и контрольную группу (n=42), где больным предъявлялись визуальные образы в технологии ВР, не имеющие терапевтического действия.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (протокол № 283 от 31.10.2022г). До начала участия в исследовании все пациенты были ознакомлены с информационным листком программы и подписывали форму информированного согласия.

### **Критерии включения:**

— ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка II-IV функционального класса (ФК) по NYHA

(New York Heart Association) (фракция выброса левого желудочка <40%) на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН (кваротерапия) не <3 мес.;

— Возраст от 18 лет;

— Понимание инструкций и процедур исследования, готовность и способность пациента проходить ВР-сессии, заполнять опросники и шкалы.

#### Критерии не включения:

— Выраженные когнитивные, моторные и/или речевые нарушения, препятствующие пониманию инструкции и прохождению процедур исследования;

— Наличие установленного диагноза эпилепсии или история судорожных припадков в анамнезе;

— Нестабильная клиническая симптоматика ХСН и/или неадекватная терапия данного состояния.

**Дизайн исследования.** После предварительного согласия и ознакомления с программой пациенту предлагалось подписать информированное согласие на участие в исследовании. Далее участники программы случайным образом распределялись в одну из двух групп: основную, с прохождением релаксационной программы в технологии ВР, или в контрольную, пациенты которой не проходили релаксационных ВР-сессий.

Сеансы релаксационных сценариев в режиме ВР длились от 20 до 30 мин, проходили ежедневно в течение 5 дней подряд. Состояние оценивалось с помощью опросников, чувствительных к когнитивной и эмоциональной сферам. Для оценки когнитивных функций был использован нейропсихологический Trail Making Test (TMT) в двух формах (форма А — только цифровой вариант, форма В — цифровой и буквенный вариант), который позволяет оценить внимание пациента, а также его способность переключаться с одной задачи на другую [17]. Для правильного проведения теста и интерпретации полученных результатов специальная подготовка не требуется. Кроме того, оценивались физикальные показатели — пульс, артериальное давление (АД).

Для оценки выраженности тревоги и депрессии применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS — The hospital anxiety and depression scale) [18]. Психосоциальный статус оценивался с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) общего самочувствия, настроения, напряжения, сна, которая представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см с расположенными на ней двумя крайними значениями. Кроме того, с помощью опросника качества жизни (EQ-5D), (состоящего из 5 вопросов о субъективных ощущениях физического и психического здоровья человека) оценивались подвижность, способность ухода за собой, нарушения повседневной деятельности, выраженность боли, дискомфорта, уровень тревоги и депрессия и общего состояния здоровья [19]. Для оценки качества жизни использовался Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (KCCQ) [20]. Оценка проводилась до и после 1-й виртуальной сессии, после 5-й сессии и на 7-й день. На 7-й день оценивалось только когнитивное и психологическое состояние. Пациенты контрольной группы проходили те же процедуры, однако сеансы ВР содержали отвлекающие визуальные образы, несвязанные с релаксационной или дыхательной практикой.

**Содержание релаксационного сценария в технологии ВР.** После запуска программы пользователь оказывается

внутри виртуального пространства, оформленного как уютный кабинет. Здесь ему предлагается ответить на несколько вопросов об актуальном эмоциональном состоянии. Далее он должен выбрать локацию (пространство), внутри которого будет проходить практика и сам вариант практики. В рамках исследования для всех пациентов один раз в день на протяжении пяти дней предусмотрено прохождение сценария "Общая релаксация". После запуска пользователь "переносится" в пространство для практики. Закадровый голос направляет практику: дает вводные инструкции, предлагает перевести внимание на телесные процессы — дыхание, сердцебиение, ощущение опоры — и затем выполнить дыхательные упражнения и осознать текущие эмоциональные состояния. После завершения практики пользователь снова дает оценку своего актуального состояния и получает обратную связь об изменениях психологического состояния и динамике физиологических показателей.

**Технические характеристики устройства.** Программа релаксации представляет собой один из сценариев платформы "Flow" — программного обеспечения, интегрированного в релакс-капсулу для работы со стрессом в ВР. Продукт представляет собой кресло шарообразной формы с прикрепленным ВР-оборудованием. Чаша кресла поворачивается вокруг своей оси, основание неподвижно. В аппаратный комплекс входят шлем ВР Oculus Rift S со встроенной системой отслеживания, компьютер NZXT H1 650W с процессором i5 10600kf, трекер сердечного ритма Polar OH1, планшет Samsung Galaxy Tab A7 32GB LTE Gold (SM-T505N), модем Huawei e3372.

**Статистический анализ.** Полученные первичные данные анализировались при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0, версия для Windows (StatSoft Inc.), а также в приложении Microsoft Excel. Представление результатов описательной статистики и выбор методов их сравнения были проведены после проверки на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для выявления значимых различий между количественными переменными двух независимых выборок, распределение которых соответствовало нормальному закону, был использован t-критерий Стьюдента. Для выявления значимых различий между количественными и качественными переменными независимых выборок были применены U-критерий Манна-Уитни и точный критерий Фишера. Статистическая значимость в исследовании принята на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

В основной группе с прохождением релаксационного ВР-сценария (48 мужчин и 10 женщин) средний возраст пациентов составил  $59,3 \pm 12,6$  лет. Средний возраст участников контрольной группы (31 мужчина и 11 женщин) был  $58,4 \pm 14$  лет. Различия в возрасте между пациентами двух групп были статистически незначимы ( $p = 0,537$ ).

По результатам теста 6-минутный ходьбы, в основной группе у 26 (44,8%) человек определялся II ФК, у 31 (53,5%) человек — III ФК и у 1 (1,7%) — IV ФК, а в контрольной группе — у 22 (52,4%), 19 (45,2%) и 1 (2,4%), соответственно. При сравнении групп статистически значимых различий не выяв-

Таблица 1

Исходные данные в обеих группах,  $M \pm SD$ 

| Показатель                             | Основная группа | Контрольная группа | p     |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------|-------|
| АД систолическое (мм рт.ст.)           | 110,3±15,8      | 109,5±12,6         | 0,784 |
| АД диастолическое (мм рт.ст.)          | 69,9±8,4        | 71,8±8,9           | 0,373 |
| ЧСС (уд./мин)                          | 74,3±13,8       | 79,1±15,7          | 0,064 |
| EQ-5D подвижность (балл)               | 2,33±0,5        | 2,21±0,6           | 0,462 |
| EQ-5D уход за собой (балл)             | 2,7±0,5         | 2,45±0,7           | 0,163 |
| EQ-5D повседневная деятельность (балл) | 2,25±0,5        | 2±0,5              | 0,075 |
| EQ-5D боль/дискомфорт (балл)           | 2,3±0,6         | 2,21±0,7           | 0,658 |
| EQ-5D тревога/депрессия (балл)         | 2,58±0,5        | 2,26±0,7           | 0,047 |
| EQ-5D состояние здоровья (балл)        | 57,9±16,5       | 59,12±19           | 0,733 |
| КССQ физические ограничения (балл)     | 55,4±14,7       | 54,2±16,4          | 0,709 |
| КССQ частота (балл)                    | 62,4±25,4       | 61±25,8            | 0,786 |
| КССQ тяжесть (балл)                    | 57,4±21,5       | 55,7±22,3          | 0,701 |
| КССQ изменение со временем (балл)      | 46,7±25,2       | 48,6±31,9          | 0,966 |
| КССQ самоэффективность (балл)          | 66±22,6         | 59,2±23,9          | 0,122 |
| КССQ социальная сфера (балл)           | 49,7±29,3       | 50,5±22,5          | 0,861 |
| КССQ качество жизни (балл)             | 50,1±22,4       | 48,6±21,4          | 0,732 |
| HADS тревога (балл)                    | 4,6±2,7         | 4,6±3,3            | 0,975 |
| HADS депрессия (балл)                  | 5,2±2,9         | 5,4±2,9            | 0,795 |
| ВАШ самочувствие (см)                  | 6,1±2,5         | 6,5±2              | 0,423 |
| ВАШ настроение (см)                    | 6,8±2,5         | 6,7±2              | 0,982 |
| ВАШ напряжение (см)                    | 5,4±2,5         | 5,5±2,2            | 0,768 |
| ВАШ сон (см)                           | 6,5±3,2         | 5,8±3,3            | 0,272 |

Примечание: АД — артериальное давление, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ЧСС — частота сердечных сокращений, КССQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, EQ-5D — опросник качества жизни.

лено, группы были сопоставимы по всем изученным клиническим параметрам ( $p=0,448$ ).

При анализе качества жизни по опроснику EQ-5D на первом визите пациенты основной группы продемонстрировали более высокий балл по шкале тревоги и депрессии ( $p=0,047$ ), что, вероятнее всего, обусловлено преобладанием в группе пациентов с III ФК. Однако это может быть связано с тем, что пациенты, проходившие релаксационную терапию, имели возможность более адекватно оценивать свое состояние. По уровню качества жизни (определенному по опроснику КССQ) группы достоверно не различались.

При анализе психоэмоционального статуса и физикальных параметров (АД, частота сердечных сокращений) исходно по всем признакам обе группы сопоставимы, достоверных различий не выявлено (таблица 1).

Была изучена динамика физикальных показателей в группах в ходе исследования и проведено межгрупповое сравнение по средним значениям. Однократное прохождение ВР-сессии показало статистически значимое снижение диастолического АД ( $p=0,039$ ) в основной группе по сравнению с контрольной (таблица 2).

После завершающей 5-й сессии курса в основной группе выявлены статистически достоверные положительные изменения по ВАШ напряжения

( $p=0,031$ ) и сна ( $p=0,002$ ), а через 2 дня после завершения курса ВР — по всем 4-м параметрам ВАШ: самочувствия ( $p=0,006$ ), настроения ( $p=0,001$ ), напряжения ( $p=0,005$ ) и сна ( $p=0,003$ ) (таблица 2).

В контрольной группе значимой динамики по изученным показателям по сравнению с исходной оценкой не отмечалось. Кроме того, после прохождения 5 сессий ВР пациенты основной группы продемонстрировали более высокий балл по шкале самоэффективности КССQ ( $p=0,031$ ) и улучшение повседневной деятельности по шкале EQ-5D ( $p=0,029$ ) в отсроченном периоде (через 2 дня после завершения курса ВР). По другим показателям статистически значимых различий выявлено не было (таблица 2).

Одной из задач исследования было изучение динамики Trail Making Test (ΔТМТ) в основной и контрольной группах после завершения 5-дневного курса ВР и в отсроченном периоде. При анализе ΔТМТ-А различия показателей в основной группе между 5-м и 7-м днями исследования оказались статистически значимыми ( $p=0,024$ ). В контрольной группе статистически значимых различий ΔТМТ-А выявлено не было ( $p=0,978$ ). На рисунке 1 представлена динамика ΔТМТ-А по группам в ходе исследования. При анализе ΔТМТ-В статистически значимых результатов выявлено не было.

Проанализирована зависимость результатов ТМТ с наличием у пациентов нарушений ритма сердца

Таблица 2

Изменение показателей в основной и контрольной группах в ходе исследования,  $M \pm SD$ 

| Показатель                               | После прохождения 1-й сессии ВР |                    | После прохождения 5 сессий ВР |                    | Через 2 дня после завершения курса ВР |                    |
|------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|
|                                          | Основная группа                 | Контрольная группа | Основная группа               | Контрольная группа | Основная группа                       | Контрольная группа |
| АД диастолическое (мм рт.ст.) ↑          | 67,42±7,54<br>p=0,039           | 71,12±7,75         | 68,45±7,49<br>p=0,582         | 69,62±8,93         | 69,14±8,12<br>p=0,930                 | 69,25±7,70         |
| ЧСС (уд./мин)                            | 72,35±10,3<br>p=0,062           | 76,3±13,69         | 71,13±11,22<br>p=0,386        | 73,26±12,58        | 71,04±10,79<br>p=0,412                | 72,79±9,46         |
| EQ-5D повседневная деятельность (балл) ↑ | X<br>X                          | X                  | 2,26±0,62<br>p=0,067          | 2,0±0,54           | 2,31±0,61<br>p=0,029                  | 2,0±0,54           |
| КССQ самоэффективность (балл) ↑          | X<br>X                          | X                  | 72,5±18,90<br>p=0,031         | 63,69±20,63        | X<br>X                                | X                  |
| ВАШ самочувствие (см) ↑                  | 7,16±2,36<br>p=0,533            | 7,44±1,79          | 7,60±2,18<br>p=0,417          | 7,26±1,72          | 8,81±1,56<br>p=0,006                  | 7,91±1,55          |
| ВАШ настроение (см) ↑                    | 7,74±2,46<br>p=0,473            | 7,41±1,95          | 8,07±1,86<br>p=0,156          | 7,55±1,61          | 8,99±1,36<br>p=0,001                  | 7,85±1,63          |
| ВАШ напряжение (см) ↑                    | 7,05±1,95<br>p=0,097            | 6,39±1,93          | 7,27±2,07<br>p=0,031          | 6,37±1,86          | 7,82±1,68<br>p=0,005                  | 6,78±1,80          |
| ВАШ сон (см) ↑                           | X<br>X                          | X                  | 8,45±2,34<br>p=0,002          | 6,73±2,91          | 8,86±2,13<br>p=0,003                  | 7,33±2,70          |

Примечание: стрелки (↑) отображают направление положительной динамики показателя, крест (X) — параметр не определялся. АД — артериальное давление, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ЧСС — частота сердечных сокращений, КССQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, EQ-5D — опросник качества жизни.

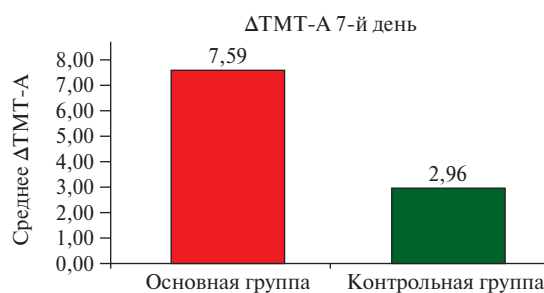
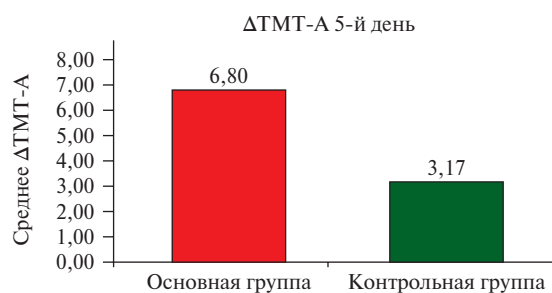


Рис. 1 Динамика ΔTMT-A по группам в ходе исследования. Примечание: TMT-A — Trail Making Test, форма A.

и сахарного диабета 2 типа. Статистически значимых различий в подгруппах получено не было. При изучении показателей HADS в динамике по группам статистически достоверных результатов также выявлено не было.

При изучении изменений показателей качества жизни по шкале EQ-5D по отношению к данным исходного измерения (дельты) в динамике в основной и контрольной группах получены следующие статистически значимые результаты: по завершении 5 сеансов релаксации в технологии ВР у пациентов основной группы согласно опроснику EQ-5D отмечалась положительная динамика по шкалам повседневной деятельности ( $p=0,004$ ), боли/дискомфорта ( $p=0,007$ ), тревоги/депрессии ( $p=0,016$ ) и общего состояния здоровья ( $p=0,009$ ). По отдаленным результатам через 2 дня после завершения курса ВР выявлены статистически значимые

результаты по шкалам подвижности ( $p=0,039$ ), повседневной деятельности ( $p=0,005$ ), боли/дискомфорта ( $p=0,044$ ) и состояния здоровья ( $p=0,018$ ). На рисунке 2 представлены величины изменений показателей по опроснику качества жизни (ΔEQ-5D) и значимость различий ( $p$ ) между ними в основной и контрольной группах в ходе исследования.

## Обсуждение

Как и в исследованиях некоторых других авторов [21], в изученной нами группе больных не было выявлено ни одного случая с выставленным диагнозом аффективных психических расстройств. Однако негативный эмоциональный фон наблюдался часто, особенно у больных с большей тяжестью заболевания. Это согласуется с данными других исследователей. Было показано, что у пациентов с выставленным диагнозом ХСН негативные эмоции в виде страха, пода-

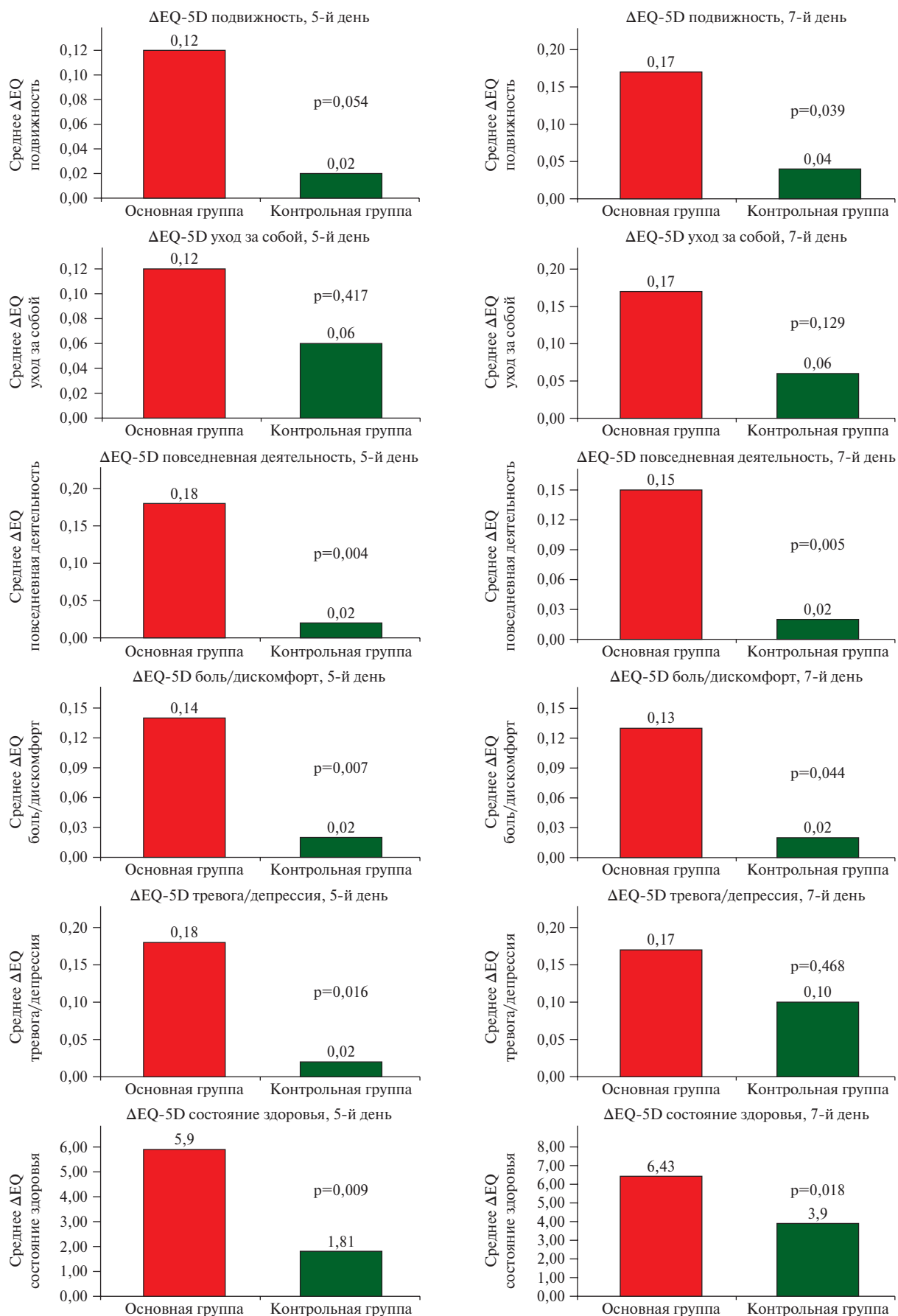


Рис. 2 Динамика показателей ΔEQ-5D по группам в ходе исследования.  
Примечание: EQ-5D — опросник качества жизни.

вленности, раздражительности и гнева занимают 94% эмоциональных переживаний больных. С течением заболевания и успехов лечения этот процент снижается до 46%, однако и эта величина остается достаточно высокой [22]. Также имеются указания на высокую распространенность сочетания эмоциональных и когнитивных нарушений у этих больных [23]. Такие нарушения могут негативно влиять на исходы и прогноз заболевания, т.к. снижают способность больных распознавать признаки ухудшения состояния или недооценивать их, а также полноценно участвовать в реабилитационных программах и соблюдать рекомендации врача, особенно в отношении физической нагрузки [24].

Таким образом, коррекция психоэмоциональных нарушений у этой категории больных необходима, однако психофармакологический способ здесь не является оптимальным ввиду существенного числа побочных эффектов, включая поведенческую токсичность, которая проявляется дневной сонливостью, демотивированностью, физической слабостью. Нелекарственные методы имеют большие преимущества в случае их эффективности. По данным литературы, использование технологий ВР является эффективным инструментом для применения у больных с ССЗ [25]. В настоящем исследовании были использованы оригинальные релаксационные сценарии, реализованные в условиях ВР.

Полученные результаты подтверждают эффективность метода у пациентов с ХСН для коррекции психоэмоционального статуса. Пациенты основной группы, проходившие ВР-сессии, демонстрировали отчетливую положительную динамику психологического состояния при сравнении с контролем. Были обнаружены позитивные изменения в виде снижения субъективного переживания, напряжения, улучшения эмоционального фона и субъективного ощущения качества сна после завершения 5 сессий ВР. По завершению периода наблюдения у пациентов основной группы сохранялась положительная динамика в виде улучшения самочувствия и настроения. Положительные психологические эффекты прохождения ВР-сессий также находили отражение в изменении диастолического АД после прохождения 1-й сессии ВР.

Считается, что фундаментальной этиологией функционального повреждения головного мозга при

ХСН является снижение церебрального перфузионного давления, вызванное снижением сердечного выброса и воспалением, усугубляемым окислительным стрессом [26]. В настоящем исследовании мы подтвердили тесную связь между динамикой ХСН и показателями когнитивного функционирования, в особенности такого их аспекта, как исполнительные функции, которые во многом определяют целенаправленность и гибкость поведения человека, а, следовательно, могут способствовать более высокому уровню комплаентности больных.

Для повышения эффективности лечения больных с ХСН в медицинской практике внедряются специальные программы, направленные на обучение больных, которые позволяют своевременно корректировать лечение, улучшают приверженность пациентов к приему лекарственных препаратов, повышают их способность к самоконтролю и самопомощи, что в большей степени снижает проявления тревожной и депрессивной симптоматики [27, 28]. Использование обучения и активного амбулаторного контроля дополнительно к основной медикаментозной терапии при ХСН позволяет сохранять достигнутую к 24 нед. ремиссию тревожно-депрессивной симптоматики в течение следующих 6 мес. у 89,6% пациентов с ХСН III-IV ФК [29]. Применение релаксационной программы в технологии ВР может стать эффективным инструментом для коррекции клинических симптомов и улучшения качества жизни, что требует дальнейшего изучения в долгосрочном периоде.

## Заключение

Релаксация как элемент терапевтической стратегии больных с ХСН показала свою эффективность. Использованная в исследовании оригинальная ВР-программа управляемой релаксации, сочетающая элементы различных хорошо проверенных методов, клинически значимо снижала напряжение, улучшала эмоциональный фон и когнитивное функционирование у этой категории больных. Релаксационное воздействие хорошо переносилось больными и не приводило к каким-либо побочным эффектам.

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

## Литература/References

- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.
- Ostroumova TM, Zakharov VV. Cognitive Impairment in Middle-Aged Patients with Arterial Hypertension. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(23):6-12. (In Russ.) Остроумова

- ва Т.М., Захаров В.В. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(23):6-12. doi:10.33978/2307-3586-2020-16-23-6-12.
3. Abasova LI, Babaev AM, Shiraliev RK. Prevention and correction of cognitive disorders in arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2009;49(11):51-5. (In Russ.) Абасова Л.И., Бабаев А.М., Ширалиева Р.К. Профилактика и коррекция когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2009;49(11):51-5.
4. Pogosova GV. Depression — a novel risk factor of ischemic heart disease and predictor of coronary death. *Kardiologiya*. 2002;42(4):86-90. (In Russ.) Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология*. 2002;42(4):86-90.
5. Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, et al. Clinical and epidemiological study of depression program in cardiology practice in patients with hypertension and coronary heart disease (KOORDINATA): results of a multicenter study. *Kardiologiya*. 2007;3:28-37. (In Russ.) Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результат многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;3:28-37.
6. Morozova MA, Alekseev AA, Rupchev GE. Psychological distress and its significance for practicing doctor (in example of neurological practice). *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;2:85-9. (In Russ.) Морозова М.А., Алексеев А.А., Рупчев Г.Е. Психологический дистресс и его значение для практикующего врача (на примере неврологической практики). *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016;2:85-9.
7. Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2009;120(2):134-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851675.
8. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, et al. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(4):175-84. doi:10.1097/HRP.000000000000162.
9. Antwi-Amoabeng D, Neelam V, Ulanja MB, et al. Association between Psychiatric Disorders and the Incidence of Heart Failure in Women. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(12):491. doi:10.3390/jcdd10120491.
10. Michelini S, Cassano GB, Frare F, et al. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(4):127-34. doi:10.1055/s-2007-979558.
11. Kwekkeboom KL, Bratzke LC. A Systematic Review of Relaxation, Meditation, and Guided Imagery Strategies for Symptom Management in Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(5):457-68. doi:10.1097/JCN.0000000000000274.
12. Neves A, Alves AJ, Ribeiro F, et al. The effect of cardiac rehabilitation with relaxation therapy on psychological, hemodynamic, and hospital admission outcome variables. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(5):304-9. doi:10.1097/HCR.0b013e3181b4ca27.
13. Ridout B, Kelson J, Campbell A, et al. Effectiveness of virtual reality interventions for adolescent patients in hospital settings: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021;23(6):e24967. doi:10.2196/24967.
14. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kukhareva IN. Clinical aspects of virtual reality technologies application in cognitive rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):32-6. (In Russ.) Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н. Клинические аспекты применения технологий виртуальной реальности в когнитивной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):32-6. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-32-36.
15. Razumnikova OM, Trubnikova OA. Use of virtual reality technologies to restore cognitive functions and quality of life: an application for cardiac patients with brain ischemia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4):133-48. (In Russ.) Разумникова О.М., Трубникова О.А. Технологии виртуальной реальности для восстановления когнитивных функций и качества жизни: применение для кардиологических пациентов с ишемией мозга. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4):133-48. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-133-148.
16. Lepilkina TA, Beniashvili AG, Cheremin RA, et al. Efficacy of a Relaxation Scenario in Virtual Reality for the Comorbid Symptoms of Anxiety and Asthenia in a General Hospital Setting: A Pilot Comparative Randomized Open-Label Study. *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(1):38-51. Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г., Черемин Р.А. и др. Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности в отношении коморбидных симптомов тревоги и астении в условиях соматического стационара: пилотное сравнительное рандомизированное открытое исследование. *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(1):38-51. doi:10.17816/CP221.
17. Arnett J, Labovitz SS. Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. *Psychol Assess*. 1995;7(2):220-1. doi:10.1037/1040-3590.7.2.220.
18. Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2023;26(4):7-14. (In Russ.) Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):7-14. doi:10.17116/profmed2023260417.
19. Aleksandrova EA, Gerry JC, Kind P, et al. Health-related quality of life population indicators using EQ-5D questionnaire. *Health Care of the Russian Federation*. 2018;62(6):295-303. (In Russ.) Александрова Е.А., Герри Дж.К., Кайнд П. и др. Популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем по опроснику EQ-5D. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018;62(6):295-303. doi:10.18821/0044-197X-2018-62-6-295-303.
20. Khairullin, RR, Ruzov VI, Frolova MV, et al. Diagnostic and prognostic value of the KCCQ questionnaire in chronic heart failure. *International Research Journal*. 2024;1(139):1-8. (In Russ.) Хайруллин Р.Р., Рузов В.И., Фролова М.В. и др. Диагностическая и прогностическая ценность опросника KCCQ при хронической сердечной недостаточности. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;1(139):1-8. doi:10.23670/IRJ.2024.139.152.
21. Freedland KE, Carney RM, Steinmeyer BC, et al. Left Ventricular Dysfunction and Depression in Hospitalized Patients with Heart Failure. *Psychosom Med*. 2021;83(3):274-82. doi:10.1097/PSY.0000000000000915.
22. Testa M, Cappuccio A, Latella M, et al. The emotional and social burden of heart failure: integrating physicians', patients', and caregivers' perspectives through narrative medicine. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):522. doi:10.1186/s12872-020-01809-2.
23. Sargent L, Flattery M, Shah K, et al. Influence of physiological and psychological factors on cognitive dysfunction in heart failure

- patients. Appl Nurs Res. 2020;56:151375. doi:10.1016/j.apnr.2020.151375.
24. Foster ER, Cunnane KB, Edwards DF, et al. Executive dysfunction and depressive symptoms associated with reduced participation of people with severe congestive heart failure. Am J Occup Ther. 2011;65(3):306-13. doi:10.5014/ajot.2011.000588.
25. Chen Y, Cao L, Xu Y, et al. Effectiveness of virtual reality in cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Nurs Stud. 2022;133:104323. doi:10.1016/j.ijnurstu.2022.104323.
26. Li T, Bao X, Li L, et al. Heart failure and cognitive impairment: A narrative review of neuroimaging mechanism from the perspective of brain MRI. Front Neurosci. 2023;17:1148400. doi:10.3389/fnins.2023.1148400.
27. Begrambekova YuL, Mareyev VYu, Drobizhev MYu. Schools for patients with heart failure. Is there a CHANCE to affect depression and anxiety? Secondary (Post-hoc) analysis of the CHANCE study (School and Outpatient Observation of Patients with Heart Failure). Journal of Heart Failure. 2016;17(6):433-42. (In Russ.) Беграмбекова Ю.Л., Мареев В.Ю., Дробижев М.Ю. Школы для пациентов с сердечной недостаточностью. Есть ли ШАНС повлиять на депрессию и тревогу? Вторичный (Post-hoc) анализ исследования ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных Сердечной недостаточностью). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):433-42. doi:10.18087/rhjf.2016.6.2281.
28. Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):41-66. doi:10.18087/rhjf.2017.1.2339.
29. Mareev VYu, Drobizhev MYu, Begrambekova YuL. Anxiety and Depression in Chronic Heart Failure. What Can a Cardiologist Do? Kardiologiiia. 2018;58(5):57-64. (In Russ.) Мареев В.Ю., Дробижев М.Ю., Беграмбекова Ю.Л. Тревножно-депрессивная симптоматика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: выбор тактики лечения. Кардиология. 2018;58(5):57-64. doi:10.18087/cardio.2018.5.10121.

## Особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике

Константинова Е. В.<sup>1,2</sup>, Денисова С. О.<sup>1</sup>, Щербацевич А. Д.<sup>1</sup>, Калинина М. И.<sup>3</sup>, Черников А. О.<sup>1,2</sup>, Рахими Н. А.<sup>1</sup>, Великоцкий А. А.<sup>2</sup>, Площенков Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ "ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова" ДЗМ. Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Сравнительный анализ двух групп пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в возрастных подгруппах 60 лет-74 года (пожилого возраста) и в возрасте  $\geq 75$  лет (старческого возраста); сопоставление частоты выполнения коронароангиографии (КАГ) с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и времени до выполнения вмешательства, оценка коморбидных состояний, ассоциированных с непроведением ЧКВ в реальной клинической практике в выделенных подгруппах пациентов.

**Материал и методы.** В исследование включены 580 пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет: 60-74 лет (пожилого возраста) и  $\geq 75$  лет (старческого возраста), — последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр городской клинической больницы г. Москвы за период с 01.01.2021 по 31.12.2022 с диагнозом ОКСбпST. Решение о выполнении КАГ с возможным ЧКВ принимали врачи стационара в рабочем порядке ежедневной клинической практики. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel 19.0.

**Результаты.** В группе пациентов старческого возраста выявлен сравнительно большая доля женщин, пациентов с окончательным диагнозом инфаркт миокарда, частота выявления анемии, хронической и острой сердечной недостаточности  $\geq$  II класса по Killip, фибрилляции предсердий и хронической болезни почек стадии  $\geq 3$ . КАГ/ЧКВ была выполнена в группе пациентов пожилого возраста в 91,5% случаев, что оказалось более частым в сравнении с пациентами старческого возраста, у которых вмешательство было выполнено в 85% случаев ( $p=0,015$ ). КАГ/ЧКВ в обеих группах выполнялись преимущественно в первые сутки от поступления в стационар. В группах с консервативной стратегией у пациентов 60-74 лет достоверно чаще наблюдалась анемия, в возрасте  $\geq 75$  лет — аортальный стеноз, в любом возрасте в группе с непроведением КАГ/ЧКВ значимо чаще отмечался летальный исход заболевания в стационаре.

**Заключение.** Пациенты с ОКСбпST пожилого и старческого возраста, включенные в исследование, подвергались преимущественно инвазивному лечению в первые сутки от момента госпитализации. Группы пациентов пожилого и старческого возраста различались по частоте реваскуляризации, коморбидной патологии и исходам заболевания в стационаре, но не различались по времени и тактике лечения. В подгруппах с интервенционным лечением чаще наблюдался благоприятный исход заболевания в стационаре.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, пациенты пожилого возраста, пациенты старческого возраста, чрескожное коронарное вмешательство, коморбидная патология, реальная клиническая практика, время до реваскуляризации, инвазивная стратегия, консервативная стратегия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 20/03-2024

Рецензия получена 22/04-2024

Принята к публикации 09/05-2024



**Для цитирования:** Константинова Е. В., Денисова С. О., Щербацевич А. Д., Калинина М. И., Черников А. О., Рахими Н. А., Великоцкий А. А., Площенков Е. В. Особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):3983. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3983. EDN JFCZDD

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: katekons@mail.ru

[Константинова Е. В. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного профессионального образования и профессионального развития, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4918-3795, Денисова С. О. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0002-5782-1064, Щербацевич А. Д. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0007-8089-2553, Калинина М. И. — аспирант 1 года кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9597-6716, Черников А. О. — старший лаборант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного профессионального образования и профессионального развития, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0009-0000-0492-9878, Рахими Н. А. — аспирант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного профессионального образования и профессионального развития, ORCID: 0009-0009-5664-8766, Великоцкий А. А. — врач — рентгенохирург, ORCID: 0009-0006-3655-1586, Площенков Е. В. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0007-4694-6140].

## Management features of elderly and senile patients with non-ST elevation acute coronary syndrome in clinical practice

Konstantinova E. V.<sup>1,2</sup>, Denisova S. O.<sup>1</sup>, Shcherbatsevich A. D.<sup>1</sup>, Kalinina M. I.<sup>3</sup>, Chernikov A. O.<sup>1,2</sup>, Rahimi N. A.<sup>1</sup>, Velikotsky A. A.<sup>2</sup>, Ploshchenkov E. V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; <sup>2</sup>Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow; <sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

**Aim.** Comparative analysis of two groups of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) in age subgroups 60-74 years (elderly patients) and 75 years and older (senile patients); comparison of the coronary angiography (CAG) performance rate with percutaneous coronary intervention (PCI) consideration and time to intervention; evaluation of comorbidities associated with PCI non-performance in clinical practice in the selected subgroups of patients.

**Material and methods.** The study included 580 patients aged 60 years and older (60-74 years (elderly patient group) and 75 years and older (senile patient group)), hospitalized at the regional vascular center of City Clinical Hospital in Moscow during the period from January 01, 2021 to December 31, 2022 with the diagnosis of NSTEMI-ACS. The decision to perform CAG with possible PCI was made by hospital physicians in the routine order of daily clinical practice. Statistical analysis was performed in Microsoft Excel 19.

**Results.** In the group of senile patients, there was a comparatively higher percentage of women, patients with a final diagnosis of myocardial infarction, prevalence of anemia, chronic and Killip class ≥II acute heart failure, atrial fibrillation, and stage ≥3 chronic kidney disease. CAG/PCI was performed in the elderly patient group in 91,5% of cases, which was more frequent compared to the senile patient group, where the intervention was performed in 85% of cases ( $p=0,015$ ). Mostly, CAG/PCI in both groups was performed within the first day of hospital admission. Anemia was significantly more common in patients aged 60-74 years in the conservative strategy groups, and aortic stenosis was more common in those aged 75 years and older. In any age group with non-performance of CAG/PCI, a significant frequency of in-hospital mortality was observed.

**Conclusion.** Patients with NSTEMI-ACS of elderly and senile age included in the study predominantly underwent invasive treatment within the first day

of hospitalization. The elderly and senile age patient groups differed in the prevalence of revascularization, comorbidities and in-hospital outcomes, and did not differ in the time and treatment strategy. The subgroups with interventional treatment more often had a favorable in-hospital outcome.

**Keywords:** non-ST elevation acute coronary syndrome, elderly patients, senile patients, percutaneous coronary intervention, comorbid pathology, clinical practice, time to revascularization, invasive strategy, conservative strategy.

**Relationships and Activities:** none.

Konstantinova E. V. \* ORCID: 0000-0003-4918-3795, Denisova S. O. ORCID: 0009-0002-5782-1064, Shcherbatsevich A. D. ORCID: 0009-0007-8089-2553, Kalinina M. I. ORCID: 0000-0001-9597-6716, Chernikov A. O. ORCID: 0009-0000-0492-9878, Rahimi N. A. ORCID: 0009-0009-5664-8766, Velikotsky A. A. ORCID: 0009-0006-3655-1586, Ploshchenkov E. V. ORCID: 0009-0007-4694-6140.

\*Corresponding author: katekons@mail.ru

**Received:** 20/03-2024

**Revision Received:** 22/04-2024

**Accepted:** 09/05-2024

**For citation:** Konstantinova E. V., Denisova S. O., Shcherbatsevich A. D., Kalinina M. I., Chernikov A. O., Rahimi N. A., Velikotsky A. A., Ploshchenkov E. V. Management features of elderly and senile patients with non-ST elevation acute coronary syndrome in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):3983. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3983. EDN JFCZDD

ИМбпST — инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, КАГ — коронароангиография(-и), ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъёма сегмента ST, ОКСнST — ОКС с подъёмом сегмента ST, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

## Введение

В последние годы происходят изменения в возрастной структуре населения с увеличением абсолютного и относительного числа лиц пожилого и старческого возраста. Так, в 2020г во всем мире насчитывалось 727 млн человек в возрасте ≥65 лет, что составляло 9,3% всего населения, по прогнозам к 2050г доля лиц >65 лет увеличится до 16% и превысит 1,5 млрд человек<sup>1</sup>.

Закономерно увеличивается число пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализирующихся в стационары по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). В последние годы соотношение между числом пациентов с ОКС с подъёмом

сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) и пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) неуклонно меняется в сторону увеличения пациентов с ОКСбпST [1].

Согласно зарубежным регистрам в структуре пациентов с ОКСпST больные в возрасте ≥75 лет составляют около трети, а в популяции пациентов с ОКСбпST их значительно больше [2, 3]. При этом в старших возрастных подгруппах отмечается самая высокая частота наступления летальных исходов, связанных с ОКС, что отражено в стратификационных шкалах для пациентов с ОКС [4].

Согласно действующим рекомендациям, пациентам с ОКСбпST с целью контроля симптомов и улучшения прогноза заболевания необходимо выполнение интервенционного вмешательства, срок выполнения которого определяется стратификацией риска конкретного пациента [5]. В реальной клинической практике на выполнение интервенционного вмешательства, особенно пациентам

<sup>1</sup> United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons (ST/ESA/SER.A/451). Available at: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/undesa\\_pd-2020\\_world\\_population\\_ageing\\_highlights.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Согласно действующим рекомендациям, пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) необходимо интервенционное вмешательство.
- Среди пациентов с ОКСбпST существенный процент составляют пациенты старших возрастных групп с коморбидной патологией.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Группа пациентов пожилого возраста с ОКСбпST отличается в реальной клинической практике от группы пациентов старческого возраста с ОКСбпST по частоте реваскуляризации, коморбидной патологии и исходам заболевания в стационаре.
- В подгруппах пациентов пожилого и старческого возрастов с интервенционным лечением чаще наблюдается благоприятный исход заболевания в стационаре.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- According to current guidelines, patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) require interventional intervention.
- Among patients with NSTEMI-ACS, a significant percentage consists of elderly and senile patients with comorbid conditions.

#### What might this study add?

- The group of elderly patients with NSTEMI-ACS differs in clinical practice from the group of elderly patients with NSTEMI-ACS in terms of the prevalence of revascularization, comorbidities and in-hospital outcomes.
- In subgroups of elderly and senile patients with interventional treatment, a favorable in-hospital outcome is more often observed.

с ОКСбпST могут влиять разнообразные организационные (наличие рентген-операционной), логистические факторы (занятость рентген-операционной), факторы, связанные с пациентом, особенно пожилого и старческого возраста (отказ от вмешательства, коморбидная патология) [6]. При этом популяция пациентов пожилого возраста ( $\geq 60$  лет) может отличаться от популяции пациентов старческого возраста ( $\geq 75$  лет). Проблема ведения пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста привлекает пристальное внимание российских врачей на протяжении нескольких последних лет, но многие вопросы остаются дискуссионными [7–10].

Цель настоящего исследования — провести сравнительный клинико-демографический анализ пациентов с ОКСбпST в возрастных подгруппах 60 лет–74 года (пожилого возраста) и в возрасте  $\geq 75$  лет (старческого возраста); сопоставить частоту выполнения коронароангиографии (КАГ) с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и время до выполнения вмешательства, и определить коморбидные состояния, ассоциированные с непроведением ЧКВ в реальной клинической практике в выделенных подгруппах пациентов.

## Материал и методы

В исследование включены 580 пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр Городской клинической больницы г. Москвы за период с 01.01.2021 по 31.12.2022 с диагнозом ОКСбпST. В исследование не включались пациенты  $< 60$  лет и пациенты, у которых в результате клинического поиска была диагностирована некорона-

рогенная патология: кардиомиопатия, тромбоэмболия легочной артерии и др.

Пациенты включались в исследование после подписания им или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных. Протокол и информированное согласие одобрены Локальным Этическим комитетом. Данный проект был разработан и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике.

За указанный период исследования пациенты включались в исследование последовательно по мере их госпитализации в стационар. При анализе полученных данных, все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 возрастные группы: группу пациентов 60–74 лет (пациенты пожилого возраста,  $n=340$ ), и группу пациентов 75 лет и старше (пациенты старческого возраста,  $n=240$ ).

При дальнейшем анализе полученных результатов в каждой возрастной группе пациентов были выделены две подгруппы в зависимости от проведения/непроведения пациенту КАГ с намерением выполнить ЧКВ. В группе пациентов пожилого возраста, в подгруппу пациентов с выполненным КАГ вошло 311 пациентов, а в подгруппу пациентов, которым КАГ не была выполнена, — 29 пациентов. В группе пациентов старческого возраста КАГ была выполнена у 204 больных (подгруппа с выполнением КАГ); и не была выполнена у 36 человек (подгруппа с непроведением КАГ).

Решение о выполнении КАГ с возможным ЧКВ принимали врачи (кардиологи, реаниматологи и сосудистые хирурги) в рабочем порядке ежедневной клинической практики.

КАГ и ЧКВ выполнялись с помощью ангиографического аппарата Toshiba Infinix CC. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD.

Таблица 1

## Клинико-демографические показатели пациентов с ОКСбпСТ (n=580) пожилого и старческого возраста

| Показатель                                 | 60-74 лет<br>n=340 | ≥75 лет<br>n=240 | p      |
|--------------------------------------------|--------------------|------------------|--------|
| Муж, n (%)                                 | 213 (62,6)         | 92 (38,3)        | <0,001 |
| Жен, n (%)                                 | 127 (37,4)         | 148 (61,7)       | <0,001 |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD             | 29,0±4,9           | 27,5±5,1         | 0,032  |
| АГ, n (%)                                  | 325 (95,6)         | 235 (97,9)       | 0,130  |
| СД, n (%)                                  | 124 (36,5)         | 88 (36,7)        | 0,962  |
| ФП, n (%)                                  | 70 (20,6)          | 74 (30,8)        | 0,005  |
| ИМ в анамнезе, n (%)                       | 92 (27)            | 81 (33,8)        | 0,083  |
| Инсульт в анамнезе, n (%)                  | 33 (9,7)           | 32 (13,3)        | 0,173  |
| Анемия, n (%)                              | 85 (25)            | 110 (45,8)       | <0,001 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%) | 113 (33,2)         | 197 (82,1)       | <0,001 |
| ФВ <40, n (%)                              | 65 (19,1)          | 65 (27,1)        | 0,024  |
| Симптомная ХСН, n (%)                      | 78 (22,9)          | 83 (34,6)        | 0,002  |
| Killip ≥II, n (%)                          | 31 (9,1)           | 43 (17,9)        | 0,002  |
| Аортальный стеноз, n (%)                   | 9 (2,6)            | 19 (7,9)         | 0,004  |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Ананию диагностировали при снижении уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин. Критериями диагностики аортального стеноза служили эхокардиографические признаки: площадь открытия AVA (aortic valve area) ≤2,0 см<sup>2</sup>, средний градиент ≥10 мм рт.ст.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel 19.0. Все количественные данные проверяли на предмет нормальности распределения. Так как совокупности имели нормальные распределения, их сравнение проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверность различий частотных (бинарных) показателей проводилась с использованием z-критерия Фишера. Уровень значимости был принят <0,05.

## Результаты

Среди включенных в исследование 580 пациентов с ОКСбпСТ лица в возрастной группе 60-74 года (пожилого возраста) составили 59% (340 пациентов) и пациенты в группе ≥75 лет (старческого возраста) — 41% (240 пациентов).

### Сравнительная характеристика групп пациентов с ОКСбпСТ пожилого и старческого возраста

Основные клинико-демографические показатели включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Сравнение гендерного состава пациентов с ОКСбпСТ в выделенных возрастных группах выявило значимое преобладание мужчин (62,6%) среди пациентов пожилого возраста, в то время как среди пациентов старческого возраста отмечалось значимое преобладание женщин (61,7%).

Среди всех включенных в исследование пациентов, средний возраст мужчин составлял 70,1±8,9 лет,

средний возраст женщин — 76,1±13,8 лет, при этом различия в возрасте между мужчинами и женщинами с ОКСбпСТ оказались статистически значимыми (p<0,001).

Сравнительный анализ пациентов с ОКСбпСТ пожилого и старческого возраста показал, что по частоте таких заболеваний как артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, группы больных разного возраста не различались.

В группе пациентов старческого возраста оказалось значимо больше пациентов с анемией, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в т.ч. с низкой фракцией выброса, аортальным стенозом, а также с наблюдавшейся при поступлении острой сердечной недостаточностью ≥II класса по Killip. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек (ХБП) ≥3 стадии значимо чаще наблюдалась у пациентов более старшей возрастной группы. Поскольку на расчет скорости клубочковой фильтрации влияет возраст пациента, была вычислена средняя концентрация креатинина в группах, которая составила у пациентов 60-74 лет 116,7 мкмоль/л, а у пациентов ≥75 лет — 122,9 мкмоль/л.

### Структура заключительных клинических диагнозов у пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных с ОКСбпСТ

У пациентов пожилого возраста ИМ без подъема ST (ИМбпСТ) был диагностирован в 65% случаев (рисунок 1), что было значимо меньше в сравнении с пациентами ≥75 лет, у которых этот диагноз был установлен в 77% случаев (p<0,001) (рисунок 2).

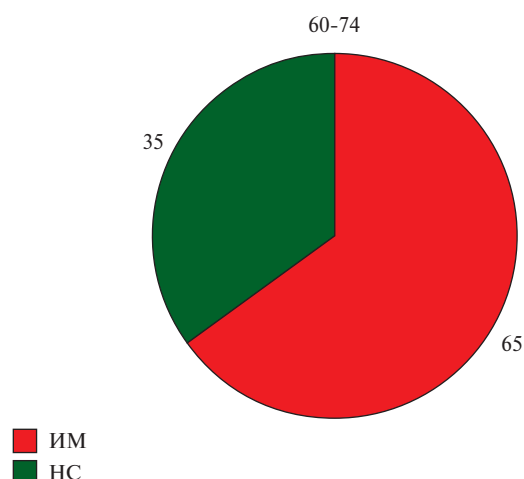


Рис. 1 Структура окончательных диагнозов в возрастной подгруппе 60-74 лет, %.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия.

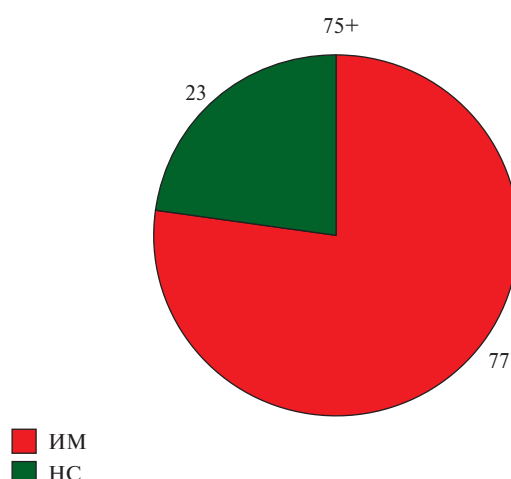


Рис. 2 Структура окончательных диагнозов в возрастной подгруппе ≥75 лет, %.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия.

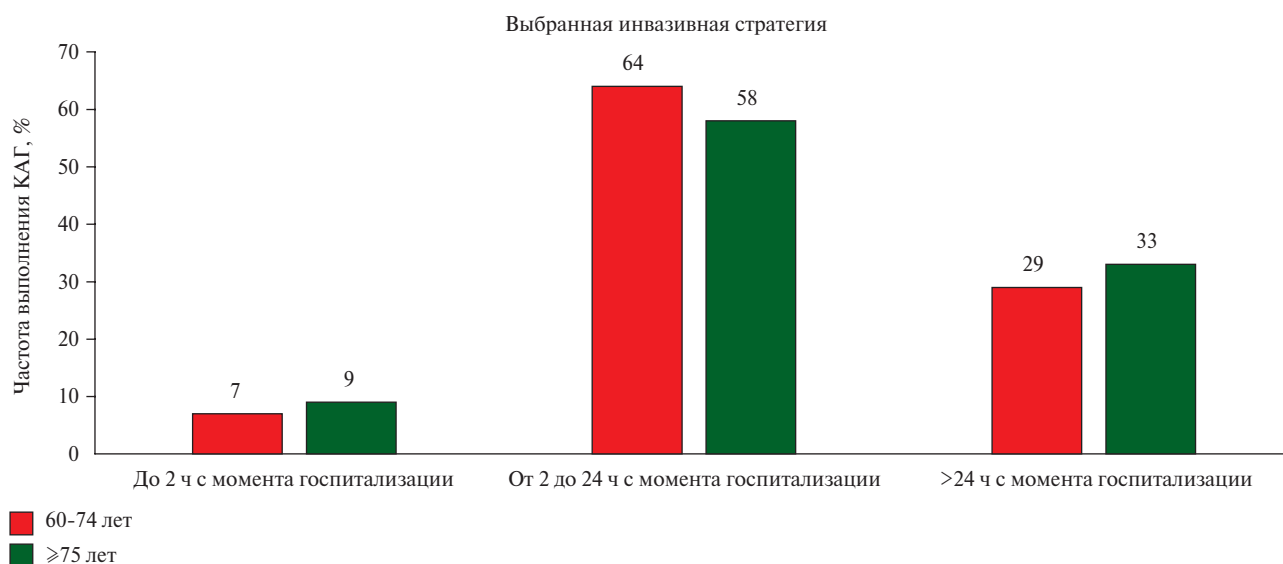


Рис. 3 Инвазивные стратегии в различных возрастных группах. Примечание: КАГ — коронароангиография.

### ЧКВ у пациентов с ОКСбпST пожилого и старческого возраста

За проанализированный период наблюдения при госпитализации с подтвержденным диагнозом ОКСбпST КАГ/ЧКВ было выполнено в группе пациентов пожилого возраста в 91,5% случаев, что оказалось более частым, в сравнении с пациентами старческого возраста, у которых вмешательство было выполнено в 85% случаев ( $p=0,015$ ).

Среднее время от момента госпитализации до проведения КАГ/ЧКВ значимо не различалось и составляло 27,5 ч и 28,0 ч, соответственно, у пациентов 60-74 лет и у пациентов ≥75 лет.

При анализе времени от момента госпитализации до КАГ установлено, что в обеих возрастных группах предпочтительной стратегией ведения пациентов с ОКСбпST являлась стратегия выполнения

КАГ в первые 24 ч с момента госпитализации. Так, пациентам пожилого возраста КАГ в первые 24 ч от госпитализации была выполнена в 71% случаев, из них у 7% пациентов КАГ была выполнена в первые 2 ч от момента поступления в стационар. В 67% случаев пациенты с ОКСбпST в возрасте ≥75 лет направлялись на ЧКВ в первые 24 ч с момента поступления, из них в 9% случаев в первые 2 ч (рисунок 3).

Среди всех пациентов с ОКСбпST, у которых КАГ выполнялось в течение первых 24 ч среднее время от момента КАГ/ЧКВ составило 9,9 ч в группе пациентов пожилого возраста, 10,3 ч в группе пациентов старческого возраста.

### Летальные исходы в стационаре у пациентов с ОКСбпST пожилого и старческого возраста

Среди включенных в исследование 340 пациентов с ОКСбпST пожилого возраста летальный исход

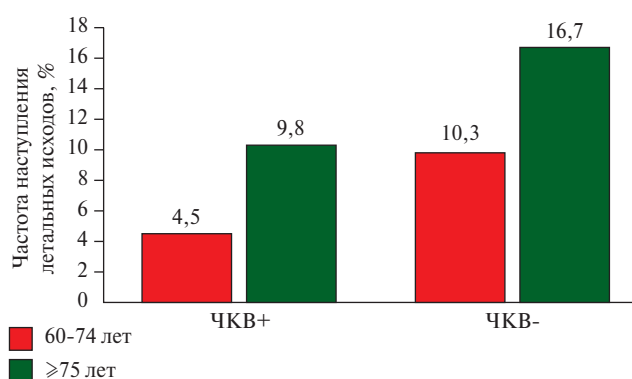


Рис. 4 Частота наступления летальных исходов в стационаре (%) в группах пациентов, выделенных в зависимости от стратегии: инвазивной (ЧКВ+) или неинвазивной (ЧКВ-).

Примечание: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

наблюдался у 17 пациентов, что составило 5%, среди 240 пациентов с ОКСбпСТ старческого возраста летальный исход наблюдался у 26 пациентов, что составило 10,8% ( $p=0,008$ ).

Среди пациентов пожилого возраста, у которых было выполнено КАГ/ЧКВ ( $n=311$ ), летальный исход в стационаре наступил у 14 (4,5%). Среди 29 пациентов пожилого возраста, которым не проводилось инвазивное вмешательство, летальный исход наступил у 3, что составило 10,3%. Среди пациентов  $\geq 75$  лет, у которых было выполнено КАГ/ЧКВ ( $n=204$ ), летальный исход в период госпитализации наступил у 20 больных, что составило 9,8%; у 36 пациентов этой возрастной группы КАГ/ЧКВ проведено не было, из них летальный исход заболевания в период госпитализации наступил у 6 (16,6%) (рисунк 4), однако различия не достигли статистической значимости.

#### Коморбидные состояния и выполнение ЧКВ

Каждую выделенную по возрасту пациентов группу больных с ОКСбпСТ разделили на две подгруппы, в зависимости от выполнения им КАГ/ЧКВ, и проанализировали распространенность коморбидных состояний в этих подгруппах (таблицы 2 и 3).

Сравнительно чаще анемия была у пациентов с невыполнением вмешательства. Также обращал на себя внимание тот факт, что процентное соотношение мужчин в подгруппе с выполненной КАГ/ЧКВ в этом возрасте было значимо больше: 64,6% в подгруппе с выполненным вмешательством и 41,4% в подгруппе консервативного ведения ( $p=0,013$ ).

В возрасте  $\geq 75$  лет частота выявления аортального стеноза у пациентов с ОКСбпСТ встречалась реже при инвазивной стратегии ведения пациентов.

При анализе всех пациентов, включенных в исследование ( $n=580$ ), обнаружили значимую разницу между пациентами с инвазивной и неинвазивной стратегией ведения по показателю распространенности аортального стеноза в подгруппах с разной тактикой ведения пациентов. При вы-

бранной инвазивной стратегии аортальный стеноз наблюдался у 3,9% пациентов, а при консервативной стратегии — у 12,3% ( $p=0,003$ ).

При анализе всех пациентов ( $n=580$ ) сохранялась и значимая разница по наличию анемии в подгруппах с разной стратегией ведения: анемия была выявлена в 31,3% случаев, среди тех пациентов, которым КАГ/ЧКВ была проведена и у 52,3% случаев у пациентов с консервативной стратегией ( $p=0,001$ ).

#### Обсуждение

Современные демографические процессы сопровождаются увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста и закономерно, что пациенты этого возраста составляют все более значимую долю среди больных с ОКСбпСТ, для которых и в целом свойственен более старший возраст в сравнении с пациентами с ОКСпСТ [1].

Пациенты с ОКСбпСТ, включенные в настоящее исследование (все  $\geq 60$  лет), последовательно госпитализировались в региональный сосудистый центр центрально расположенного стационара г. Москвы. Закономерно оказалось, что группа пациентов 60-74 лет оказалась более многочисленной, чем группа пациентов  $\geq 75$  лет. Что касается гендерного состава, абсолютное и относительное количество женщин было больше в более старшей возрастной группе.

При сравнении данных настоящего исследования с данными других аналогичных исследований, в т.ч. проведенных за рубежом, можно отметить общие гендерные и возрастные тенденции в изученной популяции пациентов. Так, данные крупного регистрового исследования, проведенного в Китае в 2014-2018гг, показали, что среди 82 тыс. пациентов с ОКС любого возраста, средний возраст мужчин составил  $61,1 \pm 12,4$ , а средний возраст женщин  $69,0 \pm 10,6$  года, соответственно; при этом, в возрасте  $> 75$  лет женщин было 32,6%, что было выше в сравнении с мужчинами, доля которых составила 15,4% [10]. В нашей работе на когорте пациентов ОКСбпСТ в возрастной группе  $\geq 75$  лет женщин было также практически в два раза больше, чем мужчин.

Согласно данным завершившихся ранее исследований, мужчины заболевают первым в жизни ИМ в среднем в более молодом возрасте — в 55-65 лет, тогда как женщины — в возрасте 65-72 года [11-13]. Наши данные показали, что среди популяции пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста сохраняется схожая тенденция к гендерным различиям, так что женщины с ОКСбпСТ в среднем старше, чем мужчины, даже в возрастном диапазоне  $\geq 60$  лет.

С возрастом закономерно возрастает значимость коморбидной патологии, которая может влиять на течение заболевания и тактику лечения [14, 15]. Согласно полученным в настоящем исследовании

Таблица 2

Коморбидная патология и выполнение КАГ/ЧКВ  
у пожилых пациентов (60–74 года) с ОКСбпST

| Показатель                                 | Проведено КАГ (n=311) | Не проведено КАГ (n=29) | p     |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------|
| ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> ) M±SD             | 29,1±4,8              | 27,6±8,6                | 0,329 |
| СД, n (%)                                  | 115 (37)              | 9 (31)                  | 0,525 |
| АГ, n (%)                                  | 298 (95,8)            | 27 (93,1)               | 0,496 |
| ФП, n (%)                                  | 62 (19,9)             | 8 (27,6)                | 0,33  |
| Аортальный стеноз, n (%)                   | 8 (2,6)               | 1 (3,4)                 | 0,779 |
| ФВ 40–49%, n (%)                           | 99 (31,8)             | 6 (20,7)                | 0,214 |
| ФВ <40, n (%)                              | 58 (18,6)             | 7 (24,1)                | 0,472 |
| ХСН, n (%)                                 | 66 (21,2)             | 12 (41,4)               | 0,014 |
| Креатинин, мкмоль/л, M±SD                  | 116,2±91,7            | 121,7±146,3             | 0,844 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%) | 104 (33,4)            | 9 (31)                  | 0,793 |
| ИМ в анамнезе, n (%)                       | 80 (25,7)             | 12 (41,4)               | 0,07  |
| Инсульт в анамнезе, n (%)                  | 31 (10)               | 2 (6,9)                 | 0,593 |
| Анемия, n (%)                              | 72 (23,1)             | 13 (44,8)               | 0,01  |
| Killip >2, n (%)                           | 31 (10)               | 0 (0)                   | 0,075 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Коморбидная патология и выполнение КАГ/ЧКВ  
у пациентов старческого возраста (≥75 лет) с ОКСбпST

| Параметр                                   | Проведено КАГ (n=204) | Не проведено КАГ (n=36) | p     |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------|
| ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> ) M±SD             | 27,3±5,2              | 28,6±5,7                | 0,232 |
| СД, n (%)                                  | 76 (37,3)             | 12 (33,3)               | 0,653 |
| АГ, n (%)                                  | 201 (98,5)            | 34 (94,4)               | 0,114 |
| ФП, n (%)                                  | 63 (30,9)             | 11 (30,6)               | 0,969 |
| Аортальный стеноз, n (%)                   | 12 (5,9)              | 7 (19,4)                | 0,006 |
| ФВ 40–49%, n (%)                           | 65 (31,9)             | 13 (36,1)               | 0,616 |
| ФВ <40, n (%)                              | 54 (26,5)             | 11 (30,6)               | 0,235 |
| ХСН, n (%)                                 | 66 (32,4)             | 17 (47,2)               | 0,084 |
| Креатинин, мкмоль/л, M±SD                  | 122,2±87,0            | 127,4±79,1              | 0,722 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%) | 166 (81,4)            | 31 (86,1)               | 0,494 |
| ИМ в анамнезе, n (%)                       | 66 (32,4)             | 15 (41,7)               | 0,276 |
| Инсульт в анамнезе, n (%)                  | 27 (13,2)             | 5 (13,9)                | 0,915 |
| Анемия, n (%)                              | 89 (43,6)             | 21 (58,3)               | 0,232 |
| Killip >2, n (%)                           | 37 (18,1)             | 6 (16,7)                | 0,653 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

довании данным, пациенты пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике имели высокую частоту наличия коморбидной патологии. Так, подавляющее число пациентов страдали артериальной гипертензией, более трети — сахарным диабетом без существенных различий между возрастными группами; частота наличия ХБП, анемии и фибрилляции предсердий выраженно преобладала у пациентов старческого возраста.

Обращала на себя внимание структура окончательных диагнозов у пациентов с ОКСбпST в настоящем исследовании. Значимо преобладал диа-

гноз "ИМбпST" в сравнении с диагнозом "нестабильная стенокардия", при этом диагноз ИМ чаще диагностирован у пациентов более пожилого возраста. Такие находки могут быть связаны с тем, что пациенты более молодого возраста раньше обращаются за медицинской помощью, на этапе до повреждения миокарда, а возможно и тем фактом, что распространённость ХБП и ХСН была более выраженной в более старшей возрастной группе.

В рекомендациях европейского кардиологического общества 2023г отмечается, что рутинная инвазивная стратегия рекомендуется всем паци-

ентам с подтверждённым диагнозом ОКСбпST [16]. Российские эксперты также отмечают, что ЧКВ является важнейшим видом лечения больных с ОКСбпST [17].

В настоящее время оценить частоту интервенционного лечения помогают специально спланированные исследования и регистры, в частности российский регистр РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта миокарда), в котором участвуют стационары, входящие в инфарктную сеть в Центральном, Уральском, Сибирском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах [18].

Частота выполнения КАГ/ЧКВ в настоящем исследовании составляла 85% для пациентов старческого возраста и 91,5% для пожилых пациентов, что сопоставимо с данными регистров стран с высоким уровнем медицинской помощи и мало отличается от последних данных шведского регистра SWEDENHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) [19]. Так, по данным регистра SWEDENHEART 2022 87% пациентам с ИМбпST <80 лет в течение первых 3 сут. была проведена КАГ. Несмотря на то, что в некоторых недавних регистрах было показано, что выполняемость КАГ/ЧКВ существенно возрастает за последние годы, это не всегда относится к пожилым пациентам. Так, врачи из Голландии, Hoedemaker NPG, et al. сообщают, что средняя частота выполнения КАГ/ЧКВ среди пациентов с ОКСбпST в первые сут. госпитализации составляла 74,3% [20].

Частота наступления летального исхода в стационаре в настоящем исследовании была статистически значимо ниже в группе пациентов с инвазивной стратегией по сравнению с группой пациентов с консервативной стратегией, что еще раз подтверждает целесообразность интервенционного лечения в группе ОКСбпST, независимо от возраста пациентов.

Всего среди 340 пациентов с ОКСбпST пожилого возраста летальный исход за время госпитализации наблюдался у 5% пациентов, а среди 240 пациентов с ОКСбпST старческого возраста летальный исход в стационаре наступил в 10,8% случаев ( $p=0,008$ ). Таким образом, частота летальных исходов в стационаре была достоверно выше среди пациентов старческого возраста, что связано, по-видимому, не только с меньшей частотой интервенционных вмешательств, но и с большей распространенностью коморбидной патологии, гериатрических синдромов, которые также могли снижать эффективность лечения и ухудшить прогноз пациента даже после успешного ЧКВ [21, 22].

Испанские врачи на основании собственного регистрового исследования 7000 пациентов с ОКСбпST >70 лет пришли к выводу, что реваскуляризация сни-

жает смертность в этой группе пациентов в течение 1 года независимо от сопутствующих заболеваний [23]. Однако польза от реваскуляризации постепенно снижается по мере увеличения бремени коморбидной патологии [23].

По нашим данным среднее время от момента госпитализации до проведения КАГ достоверно не зависело от возраста пациента и составило 27,6 ч в группе пациентов пожилого возраста и 28,1 ч в группе пациентов старческого возраста. Иными словами, для выбора тактики ведения пациента с ОКСбпST ≥60 лет возраст не имел решающего значения в повседневной клинической работе нашего ЧКВ-центра за два года наблюдения. Большинство включенных в анализ пациентов пожилого и старческого возраста получили интервенционное вмешательство в первые сутки от момента госпитализации, что, по-видимому, связано с несколькими факторами. Во-первых, как показали результаты нашего исследования, большинство пациентов имели заключительным диагнозом "инфаркт миокарда", диагностированный, (согласно действующим российским рекомендациям) при наличии повышения концентрации сердечного тропонина в крови, что в совокупности с возрастом пациентов относит их к пациентам "высокого риска" [5], которым необходимо выполнить интервенционное вмешательство в течение 24 ч, после госпитализации [5]. Во-вторых, в течение нескольких последних лет, в нашем стационаре активно проводится реваскуляризация пожилых пациентов с ОКС [9].

Полученные данные показали, что среди пациентов с ОКСбпST с невыполнением интервенционного вмешательства в группе пациентов пожилого возраста (60-74 лет) значимо чаще встречались больные с анемией, а в группе пациентов старческого возраста (≥75 лет) — пациенты с аортальным стенозом. Анализ этих данных, позволяет, по-видимому, полагать, что при наличии анемии у пациента пожилого возраста, потенциальная польза от интервенционного лечения весьма сомнительна, с учетом необходимости дальнейшего приёма антитромботической терапии; а при наличии аортального стеноза пациенты с ОКС были потенциальными кандидатами на выполнение операции шунтирования и операции протезирования аортального клапана.

Таким образом, наши данные показали, что с тактикой ведения пациента в стационаре ассоциирован не только возраст пожилого пациента, но и коморбидные состояния. Похожие данные мы получили в предыдущих исследованиях на эту тему [9]. Такие же мнения высказывали и другие авторы, опираясь на свой опыт и данные литературы [24].

**Ограничения исследования.** Работа представляет собой одноцентровое исследование, что могло отражаться в формировании единого мнения в выбо-

ре врачебной тактики ведения пациентов; выборка имеет сравнительно небольшой размер.

## Заключение

Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что количество пациентов с ОКСбпST становится все больше в сравнении с пациентами с ИМпST, что связано со многими причинами, включая старение населения. Пациенты с ОКСбпST имеют, как правило, большое число коморбидной патологии, особенно в старших возрастных группах.

Представленное в статье исследование суммирует 2-летний опыт работы кардиологической службы стационара г. Москвы по ведению пожилых пациентов, которые составляют практически половину от всех поступающих пациентов с ОКС в данный стационар [9]. Пациенты с ОКСбпST пожилого и старческого возраста, поступившие в Региональный сосудистый центр стационара, подвергались преимущественно инвазивному лечению, которое

выполнялось большинству из них в первые сутки от момента госпитализации, и его выполнение ассоциировалось с благоприятным исходом заболевания в стационаре. Группы пациентов пожилого и старческого возраста различались по частоте реваскуляризации, коморбидной патологии и исходам заболевания в стационаре, но не различались по времени и тактике лечения.

Поиск оптимальных подходов оказания помощи пациентам с ОКСбпST пожилого и старческого возраста остаётся актуальным вопросом. Повидимому, можно считать необходимым не только дальнейшее проведение специально спланированных рандомизированных исследований, но и дальнейшее проведение регистровых исследований и накопление данных реальной клинической практики.

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

## Литература/References

1. Damuji AA, Forman DE, Wang TY, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(3):e32-e62. doi:10.1161/CIR.0000000000001112.
2. De Luca L, Marini M, Gonzini L, et al. Contemporary trends and age-specific sex differences in management and outcome for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004202. doi:10.1161/JAHA.116.004202.
3. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart*. 2014;1:e000148. doi:10.1136/openhrt-2014-000148.
4. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55.
5. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
6. Gilyarov MYu, Konstantinova EV, Atabegashvili MR, et al. Comorbidities and Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;11(1):221-7. (In Russ.) Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р. и др. Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;11(1):221-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-10.
7. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Feoktistova KV, et al. Acute coronary syndrome in elderly: current status and unresolved issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):62-7. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Феоктистова К.В. др. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-62-67.
8. Duplyakova PD, Pavlova TV, Duplyakov DV. Analysis of outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction aged 90 years and older: a single center experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4S):5706. (In Russ.) Дуплякова П.Д., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Анализ исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в возрасте 90 лет и старше — опыт одного центра. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4S):5706. doi:10.15829/1560-4071-2023-5706.
9. Gilyarov MYu, Zheltoukhova MO, Konstantinova EV, et al. Treatment Characteristics of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients: Practice of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):164-70. (In Russ.) Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В. и др. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):164-70. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170.
10. Hao Y, Liu J, Liu J, et al. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2019;139(15):1776-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037655.
11. Staroverov II, Shakhovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:4-77. (In Russ.) Староверов И.И., Шахнович Р.М., Ги-

- ляров М. Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ). Евразийский кардиологический журнал. 2020;1:4-77. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.
12. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update u report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:146-56. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
13. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. American heart association cardiovascular disease in women and special population committee of the council and stroke nursing, and council on quality of care and outcomes research. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:916-47. doi:10.1161/CIR.0000000000000351.
14. Petrosyan Y, Kulski K, Barnsley J, et al. Evaluating quality of overall care among older adults with diabetes with comorbidities in Ontario, Canada: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e033291. doi:10.1136/bmjopen-2019-033291.
15. Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin KL, et al. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(3):250-61. doi:10.21037/cdt.2019.04.06.
16. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;00:1-107. doi:10.1093/ehjacc/zuad107.
17. Boytsov SA, Alekhan BG, Shakhnovich RM, et al. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(6):703-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Алехан Б.Г., Шахнович Р.М. и др. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(6):703-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-12-14.
18. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский регистр Острого инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.11.
19. Eggers KM, James SK, Jernberg T, et al. Timing of coronary angiography in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: long-term clinical outcomes from the nationwide SWEDEHEART registry. *EuroIntervention*. 2022;18:582-9. doi:10.4244/EIJ-D-21-00982.
20. Hoedemaker NPG, Damman P, Bosker HA, et al. Treatment patterns of non-ST-elevation acute coronary syndrome patients presenting at non-PCI centers in the Netherlands and possible logistical consequences of adopting same-day transfer to PCI centres: a registry-based evaluation. *Neth Heart J*. 2019;27:191-9. doi:10.1007/s12471-019-1229-2.
21. Dou Q, Wang W, Wang H, et al. Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):222. doi:10.1186/s12877-019-1242-8.
22. Man C, Xiang S, Fan Y. Frailty for predicting all-cause mortality in elderly acute coronary syndrome patients: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;52:1-6. doi:10.1016/j.arr.2019.03.003.
23. Sanchis J, Acuna JMG, Raposeiras S, et al. Comorbidity burden and revascularization benefit in elderly patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):756-72. doi:10.1016/j.rec.2020.06.015.
24. Gulyan RG, Ushanova AM, Rytova YuK, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in elderly patients and long-livers. Features of treatment. Literature review and case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4524. (In Russ.) Гулян Р.Г., Ушанова А.М., Рытова Ю.К. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST у пациентов старческого возраста и долгожителей. Особенности лечения. Обзор литературы и клинический случай. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4524. doi:10.15829/1560-4071-2021-4524.

## Ассоциации выраженности брахиоцефального атеросклероза с традиционными факторами риска и клинико-инструментальными характеристиками у пациентов с острым коронарным синдромом

Берштейн Л. А.<sup>1</sup>, Лунина М. Д.<sup>1</sup>, Евдокимов Д. С.<sup>1</sup>, Найденов Т. В.<sup>1</sup>, Гумерова В. Е.<sup>1</sup>, Кочанов И. Н.<sup>1</sup>, Иванов А. А.<sup>1</sup>, Болдуева С. А.<sup>1</sup>, Реснянская Е. Д.<sup>1</sup>, Збышевская Е. В.<sup>1</sup>, Евтушенко А. Е.<sup>2</sup>, Пилтакян В. Х.<sup>2</sup>, Сайганов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>СПб ГБУЗ "Городская Покровская больница". Санкт-Петербург, Россия

**Цель.** Охарактеризовать степень взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска и клинико-инструментальных характеристик с тяжестью сопутствующего брахиоцефального атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материал и методы.** Пациентам с ОКС любого типа, у которых при коронарографии было подтверждено наличие обструктивного поражения коронарных артерий (КА), выполнялось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) с количественной оценкой атеросклеротических бляшек (АСБ). Оценивались важнейшие клинические, анамнестические, эхокардиографические, ангиографические, лабораторные параметры, способствующие развитию атеросклероза и/или влияющие на сердечно-сосудистый прогноз. Если данный ОКС являлся дебютом ишемической болезни сердца, проводился ретроспективный расчет балла SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска").

**Результаты.** Обследовано 312 пациентов, возраст 64 (56, 72) года, 69,2% мужчин. Частота выявления АСБ БЦА составила 86% и была выше у пациентов с более тяжелым стенозом КА — 79,4, 87,0, 92,6% при 1-, 2- и 3-сосудистом их поражении, соответственно ( $p=0,027$ ). В то же время, у 20% пациентов с 2-/3-сосудистым поражением КА атеросклероз БЦА отсутствовал. Большинство традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и другие изученные эхокардиографические, ангиографические, лабораторные параметры, а у лиц с дебютом ишемической болезни сердца также балл и категория риска SCORE2, не продемонстрировали независимой ассоциации с тяжестью каротидного атеросклероза. Вариативность суммарной площади АСБ объяснялась основной на них многофакторной регрессионной моделью лишь в небольшой степени,  $R^2=13\%$ . Значимую независимую ассоциацию с суммарной площадью АСБ продемонстрировали возраст ( $\beta$  0,76, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,24-1,29,  $p=0,004$ ), скорость клубочковой фильтрации ( $\beta$  -0,44, 95% ДИ: -0,76 — -0,13,  $p=0,006$ );

анамнез заболевания периферических артерий ( $\beta$  19,50, 95% ДИ: 1,63-37,37,  $p=0,033$ ).

**Заключение.** У пациентов с ОКС только возраст, скорость клубочковой фильтрации и анамнез заболевания периферических артерий продемонстрировали независимую ассоциацию с атеросклеротической нагруженностью БЦА. Изученные переменные объясняли 13% вариативности суммарной площади каротидной АСБ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, атеросклеротическая бляшка сонных артерий, ультразвуковое исследование, количественный анализ, факторы сердечно-сосудистого риска, SCORE2.

**Отношения и деятельность.** Финансирование работы осуществлялось из средств государственного задания Минздрава России № 056-00074-23-00 на 2022-2023гг и плановый период 2024г в части прикладных научных исследований.

Поступила 04/04-2024

Рецензия получена 27/04-2024

Принята к публикации 07/07-2024



**Для цитирования:** Берштейн Л. А., Лунина М. Д., Евдокимов Д. С., Найденов Т. В., Гумерова В. Е., Кочанов И. Н., Иванов А. А., Болдуева С. А., Реснянская Е. Д., Збышевская Е. В., Евтушенко А. Е., Пилтакян В. Х., Сайганов С. А. Ассоциации выраженности брахиоцефального атеросклероза с традиционными факторами риска и клинико-инструментальными характеристиками у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4005. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4005. EDN XRRTUY

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: leonid.bershtein@szgmu.ru

[Берштейн Л. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-9444-159X, Лунина М. Д. — к.м.н., доцент кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9900-3767, Евдокимов Д. С. — ассистент кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Найденов Т. В. — к.м.н., ассистент кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9770-472X, Гумерова В. Е. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-2805-3748, Кочанов И. Н. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения (РХМДЛ), ORCID: 0000-0002-3499-1792, Иванов А. А. — врач отделения РХМДЛ, ORCID: 0009-0006-1130-4853, Болдуева С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Реснянская Е. Д. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7889-3679, Збышевская Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-2565-3548, Евтушенко А. Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9002-8530, Пилтакян В. Х. — врач-кардиолог, эндоваскулярный хирург отделения РХМДЛ, ORCID: 0000-0002-0330-7150, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ректор, ORCID: 0000-0002-9880-516X].

## Associations of the severity of carotid and subclavian atherosclerosis with the conventional risk factors, clinical and angiographic variables in patients with acute coronary syndrome

Bershtein L. L.<sup>1</sup>, Lunina M. D.<sup>1</sup>, Evdokimov D. S.<sup>1</sup>, Nayden T. V.<sup>1</sup>, Gumerova V. E.<sup>1</sup>, Kochanov I. N.<sup>1</sup>, Ivanov A. A.<sup>1</sup>, Boldueva S. A.<sup>1</sup>, Resnyanskaya E. D.<sup>1</sup>, Zbyshevskaya E. V.<sup>1</sup>, Evtushenko A. E.<sup>2</sup>, Piltakyan V. Kh.<sup>2</sup>, Sayganov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>City Pokrovskaya Hospital, Saint-Petersburg, Russia

**Aim.** To characterize the association between cardiovascular risk factors and clinical and paraclinical variables with the severity of concomitant carotid and subclavian atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** Patients with ACS of any type, having obstructive coronary artery disease (CAD) confirmed by coronary angiography, underwent an ultrasound of the carotid and subclavian arteries with quantitative plaque assessment. The most important clinical, echocardiographic, angiographic and laboratory variables that contribute to atherosclerosis and/or affect the cardiovascular prognosis were evaluated. In patients with ACS considered at the CAD onset, retrospective calculation of Systematic Coronary Risk Evaluation2 (SCORE2) score was performed.

**Results.** A total of 312 patients aged 64 (56, 72) years (male, 69,2%) were studied. The detection rate of carotid/subclavian plaque was 86% and was higher in patients with more severe CAD — 79,4, 87,0, 92,6% in patients with 1-, 2- and 3-vessel disease respectively ( $p=0,027$ ). However, 20% of patients with 2-/3-vessel CAD had no carotid/subclavian atherosclerosis. Most of the traditional cardiovascular risk factors and other studied echocardiographic, angiographic, laboratory variables, as well as SCORE2 in patients with CAD onset did not demonstrate independent association with the severity of carotid/subclavian atherosclerosis. The variability of the total plaque area (TPA) was explained by related multifactor regression model only to a small extent,  $R^2=13\%$ . Age ( $\beta$  0,76, 95% CI 0,24-1,29,  $p=0,004$ ), glomerular filtration rate ( $\beta$  -0,44, 95% CI -0,76 — -0,13,  $p=0,006$ ); peripheral artery disease ( $\beta$  19,50, 95% CI 1,63-37,37,  $p=0,033$ ) demonstrated a significant independent association with TPA.

**Conclusion.** In patients with ACS, only age, glomerular filtration rate and history of peripheral artery disease demonstrated the independent associations with carotid/subclavian atherosclerotic burden. Assessed variables explained 13% of TPA variability.

**Keywords:** acute coronary syndrome, carotid artery plaque, ultrasound examination, quantitative analysis, cardiovascular risk factors, SCORE2.

**Relationships and Activities.** The work was supported by state assignment of the Russian Ministry of Health № 056-00074-23-00 for 2022-2023 and the planning period of 2024 in applied research.

Bershtein L. L.\* ORCID: 0000-0002-9444-159X, Lunina M. D. ORCID: 0000-0002-9900-3767, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Nayden T. V. ORCID: 0000-0002-9770-472X, Gumerova V. E. ORCID: 0000-0003-2805-3748, Kochanov I. N. ORCID: 0000-0002-3499-1792, Ivanov A. A. ORCID: 0009-0006-1130-4853, Boldueva S. A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, Resnyanskaya E. D. ORCID: 0000-0001-7889-3679, Zbyshevskaya E. V. ORCID: 0000-0002-2565-3548, Evtushenko A. E. ORCID: 0000-0001-9002-8530, Piltakyan V. Kh. ORCID: 0000-0002-0330-7150, Sayganov S. A. ORCID: 0000-0002-9880-516X.

\*Corresponding author: leonid.bershtein@szgmu.ru

**Received:** 04/04-2024

**Revision Received:** 27/04-2024

**Accepted:** 07/07-2024

**For citation:** Bershtein L. L., Lunina M. D., Evdokimov D. S., Nayden T. V., Gumerova V. E., Kochanov I. N., Ivanov A. A., Boldueva S. A., Resnyanskaya E. D., Zbyshevskaya E. V., Evtushenko A. E., Piltakyan V. Kh., Sayganov S. A. Associations of the severity of carotid and subclavian atherosclerosis with the conventional risk factors, clinical and angiographic variables in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4005. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4005. EDN XRRTUY

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМснST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбнST — ИМ без подъема сегмента ST, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонная(ые) артерия(ии), СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПАСБ — суммарная площадь атеросклеротической бляшки, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТФР — традиционные факторы риска, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, сTnl — сердечный тропонин I, OR — odds ratio, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска"), SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

## Введение

Частота повторных сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома (ОКС) составляет в течение 1-го года от 7-9%, согласно данным рандомизированного исследования [1], до 34% в реальной клинической практике и достигает 48% в течение 3 лет [2]. Мероприятия вторичной профилактики после ОКС заключаются в достижении "целевых" значений традиционных (ТФР) факторов риска (ФР) атеросклероза (контроль артериальной гипертензии, холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), гликированного гемоглобина при сахарном диабете (СД), уровня физической активности, отказ от курения и т.д.), однако, судя по высокой частоте повторных

событий, ее результаты не оптимальны. Мы приняли исследование с целью изучить возможности альтернативного подхода, связанного с использованием изменения количественных параметров ультразвукового исследования (УЗИ) — суммарной высоты и площади каротидной атеросклеротической бляшки (АСБ) — у лиц, перенесших ОКС, в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Аналогичный подход к контролю и стабилизации атеросклероза изучается в первичной профилактике [3].

Дизайн исследования был опубликован ранее [4]. Настоящий кросс-секционный анализ является частью этого исследования. Целесообразность данного анализа обусловлена следующим. Ранее была

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Тяжесть атеросклеротической нагруженности сонных артерий у бессимптомных лиц не в полной мере объясняется профилем традиционных факторов риска. У пациентов с манифестированной ишемической болезнью сердца эта взаимосвязь мало изучена.

#### Что добавляют результаты исследования?

- У большинства пациентов с острым коронарным синдромом выявлено сопутствующее нестенозирующее поражение сонных артерий. С его тяжестью были независимо ассоциированы лишь немногие из факторов сердечно-сосудистого риска, клинических и ангиографических характеристик, а вариабельность суммарной площади атеросклеротической бляшки определялась ими в небольшой степени.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The carotid atherosclerotic burden variability in asymptomatic individuals is not fully explained by the traditional risk factors profile. In patients with manifested coronary artery disease, this relationship has not been sufficiently studied.

#### What might this study add?

- Most patients with acute coronary syndrome have concomitant non-stenotic carotid plaque. Its severity was independently associated with only few cardiovascular risk factors, clinical and angiographic characteristics, and the variability of the total plaque area was explained by them to a small extent.

продемонстрирована слабая ассоциация тяжести каротидного атеросклероза с риском, рассчитанным по шкалам, а также с профилем ТФР у бессимптомных лиц [5]. Аналогичные взаимосвязи у пациентов с манифестированной ишемической болезнью сердца (ИБС) мало изучены. Мы предположили, что, как и в случае бессимптомных лиц, тяжесть сопутствующего брахиоцефального атеросклероза у пациентов с ОКС может не в полной мере объясняться ТФР. Заслуживают изучения в этом аспекте и те ФР, которые традиционно не входили в расчетные шкалы, но в последние годы продемонстрировали свою значимость, в частности, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень физической активности [6, 7]. Подтверждение нашей гипотезы было бы аргументом в пользу добавления сосудистой визуализации к мероприятиям по контролю ТФР у лиц, перенесших ОКС — данное положение обосновывается в рамках основного исследования.

Кроме того, известно наличие взаимосвязи между клиническими, электро- и эхокардиографическими характеристиками ОКС и тяжестью коронарного атеросклероза [8-10], поэтому нас также интересовала возможная ассоциация этих характеристик и тяжести сопутствующего брахиоцефального атеросклероза.

Наконец, нас интересовала степень корреляции тяжести атеросклероза различных локализаций. Общепринято мнение, что атеросклероз сопровождается системным поражением различных артериальных бассейнов, но данные о соответствии тяжести каротидного и коронарного атеросклероза противоречивы [11]. В то же время, известно выраженное влияние наличия заболеваний периферических артерий (ЗПА) на встречаемость каротидно-

го атеросклероза у лиц без ИБС [12] и взаимосвязь тяжести каротидного атеросклероза с анамнезом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [13]. В связи с этим нами была проанализирована взаимосвязь каротидного и периферического атеросклероза у пациентов с ОКС.

Выполненный нами кросс-секционный анализ ассоциации между факторами кардиоваскулярного риска, переменными, характеризующими ОКС, наличием атеросклероза периферических артерий и выраженностью каротидного атеросклероза у пациентов с ОКС дает дополнительную информацию по этим вопросам. Его результаты представлены в настоящей статье.

Цель — охарактеризовать степень ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и клинико-инструментальных характеристик ОКС с тяжестью сопутствующего брахиоцефального атеросклероза.

## Материал и методы

Протокол основного исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 1 от 19.01.2022. Перед включением в исследование пациенты подписывают информированное согласие по стандартной процедуре. Критерии отбора и протокол подробно описаны ранее [4].

**Протокол кросс-секционной части исследования.** В исследование включали пациентов с ОКС любого типа, у которых при коронарографии было подтверждено наличие обструктивного поражения коронарных артерий (КА) [14, 15]. Критериями не включения были: фракция выброса левого желудочка <30%, планируемая операция коронарного шунтирования, непереносимость статинов, тяжелая коморбидная патология с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года.

Выполнялся количественный анализ данных коронарографии с оценкой числа артерий с гемодинамически

значимым ( $\geq 50\%$ ) стенозом и расчетом балла SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [16]. В ходе индексной госпитализации выполнялось УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА). При наличии каротидных АСБ проводился их количественный анализ. Оценивали ассоциации БЦА с ТФР, входящими в стандартные шкалы; рядом активно изучаемых ФР, в т.ч. СКФ, уровнем физической активности (ФА); клиническими характеристиками ОКС, ассоциированными с тяжестью коронарного атеросклероза, в т.ч. максимальным уровнем сердечного тропонина I (сTnI), числом отведений электрокардиограммы (ЭКГ) со смещением сегмента ST на ЭКГ, эхокардиографическими индексами систолической функции и объема поражения левого желудочка; наличием атеросклероза других локализаций и анамнеза ОНМК.

Забор крови для лабораторных анализов осуществлялся в момент поступления в стационар.

Пациентам, у которых данный ОКС является дебютом ИБС, также выполнялся ретроспективный расчет балла сердечно-сосудистого риска по SCORE2 по аналогии с подходом, предложенным ранее для шкал риска, используемых в первичной кардиоваскулярной профилактике [17, 18]. Для расчета использовался уровень систолического артериального давления, типичный для обследуемого пациента в стабильном состоянии (по данным анамнеза). Уровень ФА оценивался с помощью разработанного нами опросника [4].

**УЗИ сонных артерий (СА).** Подробный протокол УЗИ СА и примеры измерений были ранее опубликованы [4, 19]. Исследование экстракраниальных отделов БЦА проводилось на ультразвуковом сканере экспертного класса Philips Affiniti 50 (Нидерланды) с помощью линейного датчика с рабочим частотным диапазоном 5–12 МГц в В-режиме, режиме цветового доплеровского картирования кровотока и в спектральном доплеровском режиме. Обследовали общую СА (ОСА), бифуркацию ОСА и внутреннюю СА с обеих сторон на всем доступном для ультразвукового сканирования протяжении в продольном переднем и латеральном и поперечном сечениях. Также обследовали правую подключичную артерию с помощью конвексного датчика с частотным диапазоном 2–5 МГц, что было признано целесообразным с учетом данных о более раннем появлении АСБ в данной зоне, чем в бассейне СА, у лиц, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска. Это делает АСБ данной локализации наиболее чувствительным маркером субклинического атеросклероза [20]. Кроме того, имеются данные, что гемодинамически значимый стеноз подключичной артерии ассоциирован с ФР сердечно-сосудистых заболеваний и повышением риска сердечно-сосудистых событий [21].

Критерием наличия атеросклероза считалась визуализация АСБ, определяемой согласно Манхеймскому соглашению [22]. С целью количественной оценки измерялись два количественных параметра: 1) суммарная высота АСБ (Hsum), как сумма максимальных высот всех выявленных АСБ; 2) суммарная площадь АСБ (СПАСБ). Для расчета площади АСБ она обводилась по периметру [23, 24], после чего для расчета СПАСБ все значения площади АСБ выявленных бляшек суммировали.

Пациенты со стенозами  $>70\%$  по диаметру ESCT (The European Carotid Surgery Trial) [25] и тяжелым каль-

цинозом, препятствующим адекватному количественному анализу, в исследование не включались.

**Статистический анализ.** Статистический анализ выполнен с использованием программы Stata, в. 16.1, StataCorp LLC (США). Количественные переменные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75). Данные приводятся в виде абсолютных значений (n) и %.

Алгоритм анализа состоял в следующем. Был сформирован исходный список независимых переменных — потенциальных предикторов выраженности атеросклероза БЦА.

Для анализа потенциальных взаимосвязей также был отобран ряд параметров, характеризующих ОКС. Затем качественные переменные были подвергнуты однофакторному анализу: были рассчитаны меры центральной тенденции и проведены межгрупповые сравнения тестом Краскела-Уоллиса.

Далее для мультикатегориальных переменных, которые продемонстрировали статистическую значимость или тенденцию к ней на предыдущем этапе, а также для количественных переменных, была выполнена унивариантная линейная регрессия, чтобы определить, какая именно из подкатегорий мультикатегориальных переменных обладает статистической значимостью. Ряд значимых бинарных переменных также был подвергнут унивариантному регрессионному анализу, чтобы обеспечить полноценное графическое представление данных однофакторного анализа. Затем выполнялся мультивариантный регрессионный анализ, причем в мультивариантную модель включали все предикторы, которые были статистически значимы по итогам предшествующих предварительных анализов. Перед составлением мультивариантных моделей для исключения мультиколлинеарности использовался метод ранговой корреляции Спирмена. В мультивариантные модели для субпопуляции пациентов с дебютом ИБС включали переменные, показавшие независимые ассоциации с тяжестью брахиоцефального атеросклероза в общей группе пациентов.

Для улучшения качества регрессионных моделей переменные "тропонин (max)", умеренная и высокая ФА, "стаж курения" были лог-преобразованы (натуральный логарифм). Для переменных, содержащих ноль, было использовано 2-шаговое преобразование, при котором нулевые значения исходной переменной были заменены на минимальное значение переменной после преобразования за вычетом 0,1.

За статистически значимый уровень различия во всех случаях принимался  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Общая характеристика пациентов

Медиана возраста обследованных составила 64 (56, 72) года, доля мужчин 69,2%. 20,3% имели СД 2 типа, 30,4% — хроническую болезнь почек (ХБП)  $\geq 3$  стадии, 48,1% переносили инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМспST), 51,9% — ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) или нестабильную стенокардию (НС). Объем поражения миокарда был умеренным, медиана эхокардиографического индекса локальной сократимости 1,21 (0, 1,5), фракция выброса 60,8% (53,8, 65,1). Пациенты с 2–3-сосудистым

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов

| Показатель                                    | Me (Q25-Q75)/<br>n (%) | Показатель                                                                              | Me (Q25-Q75)/<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Число пациентов, n                            | 312                    | Дебют ИБС, n (%)                                                                        | 163 (52,2)             |
| Возраст, лет                                  | 64 (56-72)             | Тип ОКС, n (%)                                                                          |                        |
| Мужской пол, n (%)                            | 216 (69,2)             | ИМспST                                                                                  | 149 (48,1)             |
| Артериальная гипертензия, n (%)               | 173 (55,8)             | ИМбпST                                                                                  | 88 (28,4)              |
| ХС ЛНП, ммоль/л                               | 3,16 (2,45-3,99)       | НС                                                                                      | 73 (23,5)              |
| ХС ЛВП, ммоль/л                               | 1,12 (0,97-1,33)       | Число отведений ЭКГ с элевацией/депрессией<br>ST (для ИМспST/ИМбпST,<br>соответственно) | 3 (0-4)                |
| Курение, n (%)                                | 160 (51)               | Количество лейкоцитов, тыс./мкл                                                         | 9,3 (7,4-12)           |
| Стаж курения, пачка/лет                       | 0 (0-25)               | cTnI (max), пг/мл                                                                       | 1048 (148-4420)        |
| Балл SCORE2, % <sup>1</sup>                   | 17,2/12,9/23,1         | GRACE (ИМбпST), балл <sup>2</sup>                                                       | 115 (98-137)           |
| Риск по шкале SCORE2, n (%)                   |                        | Число сегментов с НЛС                                                                   | 2 (0-4)                |
| Низкий/умеренный                              | 1 (0,6)                | ИЛС                                                                                     | 1,21 (0-1,5)           |
| Высокий                                       | 18 (11,5)              | Площадь поражения, %                                                                    | 12,3 (0-25)            |
| Очень высокий                                 | 138 (87,9)             | ФВ, %                                                                                   | 60,8 (53,8-65,1)       |
| СД 2 типа, n (%)                              |                        | Гемодинамически значимый стеноз, число артерий, n (%)                                   |                        |
| Нет/на диете                                  | 248 (79,7)             | 1                                                                                       | 108 (34,6)             |
| ПСП                                           | 45 (14,5)              | 2                                                                                       | 110 (35,3)             |
| Инсулин                                       | 18 (5,8)               | 3                                                                                       | 94 (30,1)              |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>               | 71,2/57,5/84,7         | Стеноз ствола ЛКА, %                                                                    | 0/0/0                  |
| Стадия ХБП, n (%)                             |                        | Стеноз ПМЖА, %                                                                          | 85/50/99               |
| 1 стадия                                      | 50 (16,0)              | Стеноз ОА, %                                                                            | 50/0/90                |
| 2 стадия                                      | 167 (53,5)             | Стеноз ПКА, %                                                                           | 60/0/99                |
| 3а стадия                                     | 69 (22,1)              | Прием статинов до ОКС, n (%)                                                            | 82 (26,3)              |
| 3б стадия                                     | 20 (6,4)               | Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)                                               | 24 (7,7)               |
| 4 стадия                                      | 6 (1,9)                | Тревожно-депрессивные расстройства, n (%)                                               | 2 (0,6)                |
| Умеренная ФА, мин/нед.                        | 200/40/435             | ЗПА, n (%)                                                                              | 26 (8,3)               |
| Интенсивная ФА, мин/нед.                      | 20/2,5/70              | Индекс коморбидности Charlson, баллы                                                    | 3/2/5                  |
| ИБС, стенокардия напряжения в анамнезе, n (%) | 124 (39,7)             |                                                                                         |                        |
| ИМ в анамнезе, n (%)                          | 81 (26,0)              |                                                                                         |                        |

Примечание: <sup>1</sup> — у пациентов с дебютом ИБС, <sup>2</sup> — только для НС/ИМбпST. ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМспST — ИМ с подъемом сегмента ST, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НЛС — нарушение локальной сократимости, НС — нестабильная стенокардия, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПСП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФА — физическая активность, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, cTnI — сердечный тропонин I, GRACE — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2.

поражением составляли 65,4%. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

#### Клинико-инструментальные характеристики пациентов в зависимости от наличия АСБ БЦА

Частота выявления АСБ брахиоцефального бассейна в обследованной выборке в целом составила 86,1%; среди лиц с дебютом ИБС — у 80,1%, достоверно реже, чем при наличии анамнеза ИБС (91,9%),  $p=0,005$ .

Частота выявления АСБ БЦА зависела от типа ОКС: она выявлялась при НС в 97,3% случаев, при ИМбпST в 86,4%, при остром ИМспST в 80,3% ( $p=0,001$ ). При 1-, 2- и 3-сосудистом поражении КА АСБ БЦА выявлена у 79,4, 87,0 и 92,6% пациентов, соответственно ( $p=0,027$ ).

У пациентов с АСБ наблюдались достоверно более низкие значения cTnI, отношение шансов (odds ratio, OR) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,72-0,98,  $p=0,026$  и лейкоцитов, OR 0,91, 95% ДИ: 0,83-0,99,  $p=0,025$ , чем в отсутствие АСБ.

#### Ассоциации ФР атеросклероза, характеристик ОКС и ангиографических параметров с площадью брахиоцефальной АСБ

Между показателями Hsum и СПАСБ выявлена сильная линейная корреляция ( $R=0,92$ ,  $p<0,0001$ ), а изучавшиеся независимые переменные показали однородные ассоциации с ними. В связи с этим ниже будут представлены результаты только в отношении ассоциации изучавшихся переменных со СПАСБ. Ассоциации СПАСБ с факторными пе-

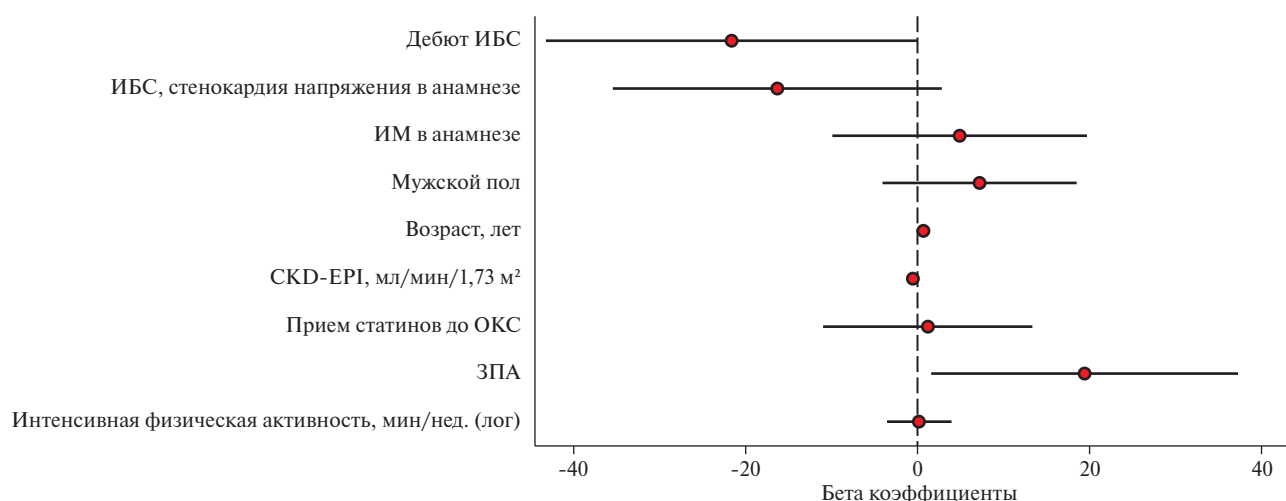


Рис. 1 Результаты мультивариантной регрессии для переменной "СПАСБ".

Примечание: ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СПАСБ — суммарная площадь атеросклеротической бляшки, СКД-ЕРІ — скорость клубочковой фильтрации.

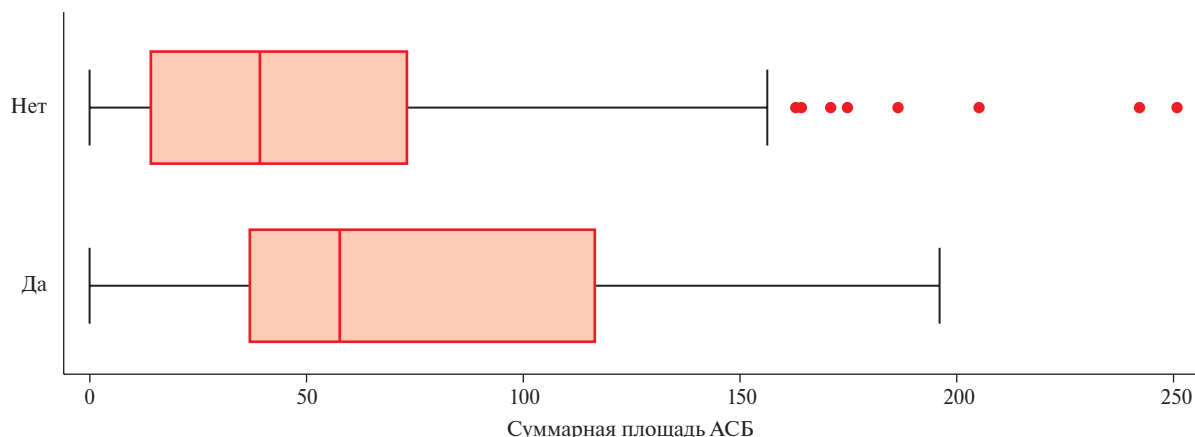


Рис. 2 СПАСБ в зависимости от наличия ЗПА.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЗПА — заболевание периферических артерий, СПАСБ — суммарная площадь АСБ.

ременными представлены в таблице 2, из которой следует, что с большей величиной СПАСБ ассоциировались анамнез ЗПА, ИМ в анамнезе, стенокардии напряжения, прием статинов до данного ОКС; у пациентов с дебютом ИБС СПАСБ была меньше.

В последующий однофакторный регрессионный анализ (таблица 3) были включены те мультикатегориальные переменные, для которых различия оказались статистически значимы, и часть значимых бинарных переменных (для корректного графического отражения результатов), а также количественные переменные.

У пациентов с ОКС значения СПАСБ были значимо ассоциированы с возрастом ( $\beta$  1,12, 95% ДИ: 0,69-1,55); СКФ ( $\beta$  -0,721, 95% ДИ: -0,99 — -0,45,); уровнем интенсивной ФА ( $\beta$  -3,87, 95% ДИ: -7,51 — -0,24), в последних двух случаях — обратная ассоциация ( $p < 0,01$  для всех случаев).

В модель мультивариантной регрессии (рисунок 1) были включены переменные, показавшие ста-

тистическую значимость в вышеописанных анализах. В мультивариантной модели значимость сохранили возраст ( $\beta$  0,76, 95% ДИ: 0,24-1,29,  $p = 0,004$ ); ЗПА ( $\beta$  19,50, 95% ДИ: 1,63-37,37,  $p = 0,033$ ); СКФ ( $\beta$  -0,44, 95% ДИ: -0,76 — -0,13,  $p = 0,006$ ), обратная ассоциация. Коэффициент детерминации модели  $R^2 = 0,13$ .

На рисунке 2 представлен график значений СПАСБ в зависимости от наличия наиболее мощного независимого фактора, ассоциирующегося с ней — ЗПА.

**Факторы, ассоциированные с СПАСБ, у лиц с дебютом ИБС.** С учетом выявленных в общей выборке ассоциаций были составлены регрессионные модели для пациентов с дебютом ИБС (таблица 4). Как отмечалось выше, с учетом высокой корреляции возраста и балла SCORE2, было выполнено сравнение моделей с последовательным включением переменных возраст, категория риска SCORE2, балл SCORE2.

В отношении площади АСБ влияние балла SCORE2 было недостоверным, а возраста — име-

Таблица 2

Ассоциации суммарной площади АСБ и ряда клинических параметров

|                                        |                               | n (%)       | СПАСБ, мм <sup>2</sup> , Ме (Q25-Q75) |
|----------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------------|
| Мужской пол                            | нет                           | 96 (30,8%)  | 38,5/17/76,8                          |
|                                        | да                            | 216 (69,2%) | 42,3/15/78                            |
|                                        | p                             |             | 0,960                                 |
| СД 2 типа                              | нет/на диете                  | 248 (79,7%) | 41/15,8/77                            |
|                                        | ПСП                           | 45 (14,5%)  | 44,5/14/88                            |
|                                        | инсулин                       | 18 (5,8%)   | 43,2/20,2/77,4                        |
|                                        | p                             |             | 0,715                                 |
| Артериальная гипертензия               | нет                           | 137 (44,2%) | 36,9/11,5/74,9                        |
|                                        | да                            | 173 (55,8%) | 44,5/19/81                            |
|                                        | p                             |             | 0,128                                 |
| Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе     | нет                           | 288 (92,3%) | 42,3/16/77,4                          |
|                                        | да                            | 24 (7,7%)   | 30,8/12,1/89,4                        |
|                                        | p                             |             | 0,685                                 |
| ЗПА                                    | нет                           | 286 (91,7%) | 39,2/14/73,4                          |
|                                        | да                            | 26 (8,3%)   | 57,5/36,9/117                         |
|                                        | p                             |             | 0,007                                 |
| Риск по шкале SCORE2                   | низкий/умеренный <sup>1</sup> | 1 (0,6%)    | 0/0/0                                 |
|                                        | высокий                       | 18 (11,5%)  | 27,3/0/47,2                           |
|                                        | очень высокий                 | 138 (87,9%) | 39,5/15,4/68,1                        |
|                                        | p                             |             | 0,193                                 |
| Прием статинов до ОКС                  | нет                           | 230 (73,7%) | 37,7/13,3/71,3                        |
|                                        | да                            | 82 (26,3%)  | 48,4/22,5/88                          |
|                                        | p                             |             | 0,028                                 |
| ИБС, стенокардия напряжения в анамнезе | нет                           | 188 (60,3%) | 37/14/68                              |
|                                        | да                            | 124 (39,7%) | 44,5/20,2/85,6                        |
|                                        | p                             |             | 0,032                                 |
| ИМ в анамнезе                          | нет                           | 231 (74,0%) | 34/13,5/67                            |
|                                        | да                            | 81 (26,0%)  | 53,4/30,7/93,5                        |
|                                        | p                             |             | 0,001                                 |
| Тип ОКС                                | ИМспST                        | 149 (48,1%) | 32,9/10/79                            |
|                                        | ИМбпST                        | 88 (28,4%)  | 40,1/17,5/78                          |
|                                        | НС                            | 73 (23,5%)  | 46,3/27/74,3                          |
|                                        | p                             |             | 0,066                                 |
| Дебют ИБС                              | нет                           | 149 (47,8%) | 44,8/19,9/87,5                        |
|                                        | да                            | 163 (52,2%) | 33,6/12,1/66,6                        |
|                                        | p                             |             | 0,006                                 |

Примечание: <sup>1</sup>анализ проводился без учета данных подгрупп ввиду малого числа наблюдений. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМспST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ПСП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет, СПАСБ — суммарная площадь АСБ, ТИА — транзиторная ишемическая атака, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2.

ло тенденцию к достоверности. Степень влияния СКФ была выше, чем у ЗПА, во всех моделях. Значения R<sup>2</sup> для приведенных моделей составляли 0,13, 0,12 и 0,14, соответственно.

## Обсуждение

У пациентов, перенесших ОКС, регистрируется значительное число повторных сердечно-сосудистых событий, что, наиболее вероятно, связано с отсутствием стабилизации атеросклеротического заболевания даже на фоне контроля ТФР согласно дей-

ствующим рекомендациям [26-28]. Альтернативный традиционному подход к вторичной кардиоваскулярной профилактике, основанный на сосудистой визуализации каротидного бассейна, представляется в этой связи перспективным, особенно с учетом ранее опубликованных противоречивых данных о взаимосвязи уровня ТФР и параметров атеросклеротической нагруженности указанных артерий [29, 30]. Таким образом, актуальным выглядит представленный в настоящей работе кросс-секционный анализ ассоциации показателей, являющихся ФР атеро-

Таблица 3

## Унивариантная регрессия: площадь АСБ

|                                        | β-коэффициент | Значение t-статистики | 95% ДИ  |        | p      |
|----------------------------------------|---------------|-----------------------|---------|--------|--------|
| Дебют ИБС                              | -16,72        | -3,244                | -26,860 | 0,001  | -6,580 |
| Тип ОКС-ИМбпST                         | 1,214         | 0,209                 | -10,230 | 0,835  | 12,660 |
| Тип ОКС-ИМспST                         | -8,135        | -1,553                | -18,440 | 0,121  | 2,174  |
| ИБС, стенокардия напряжения в анамнезе | 9,680         | 1,819                 | -0,790  | 0,070  | 20,150 |
| ИМ в анамнезе                          | 18,85         | 3,205                 | 7,279   | 0,001  | 30,420 |
| Мужской пол                            | -1,482        | -0,262                | -12,620 | 0,793  | 9,651  |
| cTnI (max), пг/мл (лог)                | -0,468        | -0,408                | -2,727  | 0,684  | 1,791  |
| Лейкоциты, тыс./мкл                    | -1,193        | -1,614                | -2,648  | 0,108  | 0,262  |
| Возраст, лет                           | 1,120         | 5,146                 | 0,692   | <0,001 | 1,548  |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>        | -0,721        | -5,294                | -0,989  | <0,001 | -0,453 |
| ХС ЛНП, ммоль/л                        | -4,467        | -1,907                | -9,076  | 0,058  | 0,143  |
| ХС ЛВП, ммоль/л                        | -5,966        | -0,709                | -22,520 | 0,479  | 10,590 |
| Прием статинов до ОКС                  | 12,28         | 2,077                 | 0,645   | 0,039  | 23,910 |
| Стаж курения, пачка/лет (лог)          | 1,129         | 0,680                 | -2,15   | 0,499  | 4,409  |
| Умеренная ФА, мин/нед. (лог)           | -1,488        | -0,930                | -4,639  | 0,353  | 1,663  |
| Интенсивная ФА, мин/нед. (лог)         | -3,874        | -2,100                | -7,512  | 0,037  | -0,236 |
| SCORE2, %                              | 1,036         | 2,858                 | 0,320   | 0,005  | 1,753  |

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМспST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФА — физическая активность, ХС — холестерин, cTnI — сердечный тропонин I, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2.

Таблица 4

## Мультивариантный регрессионный анализ у пациентов с дебютом ИБС. Предикторы СПАСБ

| Модель 1: Риск по шкале SCORE2 | β-коэффициент | Значение t-статистики | 95% ДИ  |        | p     |
|--------------------------------|---------------|-----------------------|---------|--------|-------|
| Риск по шкале SCORE2           | 3,655         | 0,390                 | -14,629 | 21,938 | 0,693 |
| СКФ                            | -0,676        | -4,090                | -1,002  | -0,349 | 0,000 |
| ЗПА                            | 23,788        | 2,090                 | 1,278   | 46,297 | 0,038 |
| Модель 2: SCORE2, %            |               |                       |         |        |       |
| SCORE2, %                      | 0,387         | 1,000                 | -0,375  | 1,149  | 0,317 |
| СКФ                            | -0,622        | -3,490                | -0,975  | -0,269 | 0,001 |
| ЗПА                            | 23,185        | 2,040                 | 0,757   | 45,612 | 0,043 |
| Модель 3: Возраст, лет         |               |                       |         |        |       |
| Возраст, лет                   | 0,576         | 1,830                 | -0,046  | 1,199  | 0,069 |
| СКФ                            | -0,530        | -2,870                | -0,895  | -0,165 | 0,005 |
| ЗПА                            | 22,640        | 2,010                 | 0,426   | 44,855 | 0,046 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЗПА — заболевание периферических артерий, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2.

склероза и/или влияющих на сердечно-сосудистый прогноз, с параметрами атеросклеротической нагрузки брахиоцефального русла у пациентов с ОКС, который выполнен нами в рамках протокола основного исследования [4]. С учетом известной взаимосвязи между клиническими, инструментальными характеристиками ОКС и тяжестью коронарного атеросклероза [8-10], была также проанализирована их возможная ассоциация с выраженностью сопутствующего брахиоцефального атеросклероза. В задачи анализа также входило выявление ассоциации брахиоцефального атеросклероза с атеро-

склерозом других (коронарного, периферического) артериальных бассейнов, что является актуальным и дискуссионным вопросом [11-13].

Исследованная нами выборка была близка по ряду основных характеристик к аналогичным выборкам в недавних крупных рандомизированных клинических исследованиях пациентов с ОКС [1, 31, 32]. Наши пациенты имели близкие показатели возраста, доли мужчин, анамнеза ИМ, частоты 2-/3-сосудистых поражений КА, однако в нашей выборке была выше доля курящих (51%), лиц с ИМспST (48%), выше частота манифестного атеросклероза

некоронарных бассейнов (анамнез ОНМК и ЗПА имело ~8% пациентов). Частота атеросклероза БЦА так же, как мы и ожидали, оказалась значительно выше среди наших пациентов, чем в аналогичных европейских выборках [33] — 86%.

**ФР атеросклероза, периферический атеросклероз и АСБ БЦА.** В анализах без коррекции совместных ассоциаций переменных, АСБ БЦА чаще встречалась у лиц более старшего возраста, при меньшем значении СКФ, меньшем уровне интенсивной ФА. АСБ БЦА чаще выявляли у лиц, которым были назначены статины до данного ОКС (очевидно, в силу более высокого расчетного риска у этих пациентов по оценке их лечащего врача), а также при наличии анамнеза ИБС и ЗПА. Вместе с тем, не выявлено связи площади АСБ БЦА с анамнезом артериальной гипертензии и СД 2 типа, уровнем ХС ЛНП и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), стажем курения, а у пациентов с дебютом ИБС — баллом и категорией риска SCORE2. Отсутствие независимого влияния на тяжесть каротидного атеросклероза ряда ТФР (курения, ХС, не входящего в состав ЛВП (ХСнеЛВП), артериальной гипертензии, СД), демонстрировалось ранее, в т.ч. в крупном Роттердамском исследовании [29]. Это обстоятельство объясняет наш интерес к визуализации АСБ БЦА с целью поиска альтернативных критериев адекватности терапии после ОКС. Следует отметить, что в нашей выборке, где изучались пациенты с ОКС, также была показана независимая взаимосвязь параметров АСБ лишь с небольшим числом ФР, а вариабельность площади АСБ, объясняемая ФР и другими изучавшимися переменными, составила лишь 13%, что соответствует полученным ранее данным [5].

При проведении многофакторных анализов независимую ассоциацию со СПАСБ БЦА продемонстрировали возраст, СКФ и наличие сопутствующего ЗПА. В нашем исследовании возраст оказался единственным ТФР, сохранявшим независимую ассоциацию со СПАСБ БЦА в мультифакторной модели, что аналогично данным Куо F, et al., где возраст обуславливал 14 из 19% вариабельности СПАСБ, зависевшей от ТФР [5]. Нам также удалось показать независимую ассоциацию СКФ и анамнеза ЗПА со СПАСБ.

Как известно, наличие ХБП 3-5 стадии переводит пациента даже без атеросклеротического заболевания в категорию высокого/очень высокого риска ССО, однако в традиционных шкалах риска СКФ не учитывается [34]. Полученные нами данные о сильной независимой ассоциации СКФ с тяжестью атеросклероза БЦА находятся в русле недавно разработанной концепции кардиоваскулярного почечно-метаболического синдрома. На ее основе Американской кардиологической ассоциа-

цией в 2023г была предложена новая шкала риска PREVENT (Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS), которая включает значение СКФ [6].

Высокая частота сочетанного атеросклероза различных артериальных бассейнов хорошо известна. В исследовании российской популяции >50% пациентов в целом и >64% мужчин в возрасте 60-64 лет, соответствующем возрасту участников нашей выборки, имели сочетание АСБ бедренной и каротидной локализации [35]. При обследовании 3,67 млн человек в рамках программы "Линия жизни" (США), у пациентов с ЗПА распространенность значимого (>50%) каротидного атеросклероза была в 6 раз выше, чем у лиц без ЗПА (18,8 vs 3,3%) [36]. Наличие манифестированного ЗПА, по нашим данным, было более сильно ассоциировано с брахиоцефальным атеросклерозом, чем ФР и СКФ.

По аналогии с предложенным ранее подходом [17, 18] у пациентов с дебютом ИБС нами был предпринят ретроспективный расчет риска по шкале SCORE2, предназначенной для использования в первичной профилактике. Известно, что на фоне ОКС происходит изменение показателей липидного спектра. С учетом этого для расчета использовались данные липидограммы от первых суток, когда ее изменения, связанные с развитием острого события, еще минимальны, и полученные результаты отражают исходные показатели [18, 37]. Кроме того, было показано, что на фоне ОКС происходит снижение уровня как общего ХС, так и ХС ЛВП [38]. В результате возможное влияние ОКС на изменение показателя ХСнеЛВП, используемого при расчете SCORE2, уменьшается. Таким образом, ретроспективный расчет SCORE2 позволял с достаточной точностью оценить, какой уровень риска определялся бы у обследованных лиц до клинической манифестации атеросклеротического заболевания.

Отмечено отсутствие независимого влияния балла SCORE2 на каротидный атеросклероз у лиц с дебютом ИБС. Ранее была показана слабая взаимосвязь балла по SCORE и каротидного атеросклероза и значительная частота субклинического атеросклероза у лиц низкого расчетного риска у российских пациентов [39, 40]. Использование модифицированной шкалы SCORE2 по сравнению со шкалой SCORE реклассифицирует большинство пациентов в группы высокого/очень высокого риска, что делает стратификацию риска затруднительной [40]. В нашем исследовании категория и балл риска SCORE2 не имели прогностической ценности в отношении СПАСБ.

**Анамнез ИБС и АСБ БЦА.** СПАСБ БЦА была больше у лиц, у которых данный ОКС не был дебютом ИБС. С большей величиной СПАСБ ассоциировались анамнез стенокардии напряжения и ИМ.

При наличии анамнеза ИБС у 91,9% пациентов выявляли АСБ БЦА. Для сравнения, ранее АСБ БЦА выявляли у 75% пациентов с ИБС, направленных на аортокоронарное шунтирование [41]. Кроме того, обращает на себя внимание высокая распространенность АСБ БЦА у лиц с дебютом ИБС — >80%, что существенно выше, чем в описанной выше популяции аналогичного возраста [35]. Это означает, что наличие (и, вероятно, выраженность) каротидной АСБ может являться маркером повышенного риска ОКС.

**Характеристики ОКС и АСБ БЦА.** Считается, что ОКС без подъема ST ассоциирован с более тяжелым поражением коронарного русла: частота 2/3-сосудистых поражений КА варьирует от 50% при ИМспST<sup>1</sup> до 70% при ОКС без подъема ST [42]. В настоящем исследовании частота выявления АСБ БЦА зависела от типа ОКС, достоверно чаще их обнаруживали при ОКС без подъема ST, что указывает на более тяжелое сопутствующее поражение БЦА у лиц с ОКС без подъема ST. В то же время, хотя частота сопутствующего поражения БЦА возрастала с увеличением числа гемодинамически значимых стенозов КА, у 20% пациентов с ОКС и 2/3-сосудистым поражением АСБ БЦА отсутствовали. Действительно, полного соответствия между поражением артерий коронарного и брахиоцефального бассейнов не наблюдается [11, 35, 43].

По нашим данным, у лиц с АСБ БЦА по сравнению с пациентами без АСБ наблюдался более низкий уровень сTnI и число лейкоцитов. Оба показателя отражают в данном случае объем поражения миокарда при остром ИМ, следовательно, наличие АСБ БЦА было ассоциировано с меньшим объемом поражения. Это представляется парадоксальным результатом с учетом увеличения тяжести поражения БЦА при увеличении числа КА с гемодинамически значимым стенозом (по нашим данным) и известной прямой корреляцией между тяжестью коронарного атеросклероза и уровнем тропонина при остром ИМ [8]. Тем не менее, при последующем анализе обратной зависимости между СПАСБ и уровнем сTnI и лейкоцитов показано не было.

Как указано выше, обследованная нами выборка была близка по ряду основных характеристик к аналогичным выборкам в недавних крупных рандомизированных клинических исследованиях пациентов с ОКС, что позволяет считать ее достаточно представительной. В то же время, наше исследование было одноцентровым, а численность

выборки — относительно небольшой. Ретроспективный расчет риска по SCORE2 осуществлялся с использованием показателей липидного спектра, полученных на фоне ОКС. Хотя ранние сроки лабораторного исследования минимизируют влияние ОКС, полученные показатели липидограммы могут отличаться от исходных. Это могло в незначительной степени повлиять на точность ретроспективного расчета риска. Указанные факторы являются ограничениями исследования.

## Заключение

Настоящий кросс-секционный анализ выполнен в рамках проспективного исследования, предпринятого для оценки параметров АСБ брахиоцефального русла в качестве независимых предикторов ССО у лиц, перенесших ОКС. Отмечена высокая частота выявления АСБ БЦА среди пациентов с ОКС (86%). Это позволяет рассчитывать на применение подхода к контролю эффективности вторичной профилактики, основанному на исследовании брахиоцефальных АСБ, у большого числа пациентов с ОКС. Важной находкой является высокая частота выявления АСБ БЦА у лиц с дебютом ИБС — 81%, что существенно выше, чем в российской популяции аналогичного возраста в целом.

Выявлена определенная корреляция сопутствующего поражения БЦА с числом КА с гемодинамически значимыми стенозами, тем не менее, отсутствие каротидного атеросклероза не исключало значимого, в т.ч. многососудистого поражения КА.

Из числа изучавшихся переменных значимую независимую взаимосвязь с параметрами каротидной АСБ продемонстрировали только возраст, СКФ и анамнез атеросклероза периферических артерий. Вариабельность СПАСБ, объясняемая ФР и другими изучавшимися предикторами, составила лишь 13%.

Настоящий анализ показал невысокую степень ассоциации между параметрами АСБ БЦА, факторами сердечно-сосудистого риска, клиническими и ангиографическими характеристиками у пациентов с ОКС. С практической точки зрения это свидетельствует в пользу предположения, которое легло в основу нашего проспективного исследования: характер динамики СПАСБ БЦА после ОКС может не полностью определяться контролем ФР и нести самостоятельную информацию об эффективности вторичной профилактики.

**Отношения и деятельность.** Финансирование работы осуществлялось из средств государственного задания Минздрава России № 056-00074-23-00 на 2022-2023гг и плановый период 2024г в части прикладных научных исследований.

<sup>1</sup> Tammis-Holland JE, Suleiman A. The Management of MVD in STEMI: The Science and Art of Decision-Making in STEMI. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/02/07/07/45/the-management-of-mvd-in-stemi> (20.03.2024).

## Литература/References

- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
- Okkonen M, Havulinna AS, Ukkola O, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events after the first acute coronary syndrome. *Ann Med*. 2021;53(1):817-23. doi:10.1080/07853890.2021.1924395.
- Pogorelova OA, Tripoten MI, Melnikov IS, et al. Qualitative and quantitative ultrasound parameters of carotid atherosclerotic plaques in patients with moderate cardiovascular risk according to the SCORE scale: 7-year prospective follow-up study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3732. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Мельников И.С. и др. Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3732. doi:10.15829/1728-8800-2023-3732. EDN: RUPHYG.
- Berstein LL, Boldueva SA, Kochanov IN, et al. Assessment of carotid atherosclerotic plaque parameters changes to control the efficacy of secondary prevention after acute coronary syndrome: rationale and design of the study. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;1(50):19-27. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Болдуева С.А., Кочанов И.Н. и др. Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;1(50):19-27. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0002.
- Kuo F, Gardener H, Dong C. Traditional Cardiovascular Risk Factors Explain the Minority of the Variability in Carotid Plaque. *Stroke* 2012;43:1755-60.
- Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(24):1982-2004. doi:10.1161/CIR.0000000000001191.
- Valenzuela PL, Ruilope LM, Santos-Lozano A, et al. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. *Eur Heart J*. 2023;44(21):1874-89. doi:10.1093/eurheartj/ehad170.
- Samman-Tahhan A, Sandesara P, Hayek SS, et al. High-Sensitivity Troponin I Levels and Coronary Artery Disease Severity, Progression, and Long-Term Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e007914. doi:10.1161/JAHA.117.007914.
- Stepien K, Nowak K, Skorek P, et al. Baseline indicators of coronary artery disease burden in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Minerva Cardioangiol*. 2019;67(3):181-90. doi:10.23736/S0026-4725.19.04838-2.
- Liu S, Moussa M, Wassef AW, et al. The Utility of Systolic and Diastolic Echocardiographic Parameters for Predicting Coronary Artery Disease Burden as Defined by the SYNTAX Score. *Echocardiography*. 2016;33(1):14-22. doi:10.1111/echo.12995.
- Bytçi I, Shenouda R, Wester P, Henein MY. Carotid Atherosclerosis in Predicting Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(4):e224-37. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315747.
- Del Brutto VJ, Dong C, Cullison K, et al. Internal Carotid Artery Angle Variations are Poorly Explained by Vascular Risk Factors: The Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(8):106540. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106540.
- Gologorsky RC, Lancaster E, Tucker LY, et al. Natural History of Asymptomatic Moderate Carotid Artery Stenosis in a Large Community-Based Cohort. *Stroke*. 2022;53(9):2838-46. doi:10.1161/STROKEAHA.121.038426.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
- Ikram S, Pachika A, Schuster H, et al. Single-Center Retrospective Study of Risk Factors and Predictive Value of Framingham Risk Score of Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *South Med J*. 2018;111(4):226-9. doi:10.14423/SMJ.0000000000000785.
- Mortensen MB, Falk E. Real-life evaluation of European and American high-risk strategies for primary prevention of cardiovascular disease in patients with first myocardial infarction. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005991. doi:10.1136/bmjopen-2014-005991.
- Bershtein LL, Boldueva SA, Kochanov IN, et al. Variability of Measurement and Feasibility of Assessing Changes in Brachiocephalic Atherosclerotic Plaque After Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2023;63(9):20-8. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Болдуева С.А., Кочанов И.Н. и др. Вариабельность измерений и возможность оценки динамики параметров атеросклеротической бляшки брахиоцефальных артерий после острого коронарного синдрома. *Кардиология*. 2023;63(9):20-8. doi:10.18087/cardio.2023.9.n2460.
- Rodríguez Lucci F, Schvartz E, Lagos R, et al. Detection of Subclinical Atherosclerosis in Subclavian Arteries of Subjects with Vascular Risk Factors and Normal Carotid Ultrasound. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(9):2418-22. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.034.
- Aboyans V, Kamineni A, Allison MA, et al. The epidemiology of subclavian stenosis and its association with markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2010;211(1):266-70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.013.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Spence JD. Measurement of carotid plaque burden. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(5):291-8. doi:10.1097/MOL.0000000000000706.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Stolbushkin OV, et al. Total area of atherosclerotic plaques in the carotid arteries as an independent predictor of multivessel coronary artery disease in patients with stable ischemic heart disease. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;4(41):28-34. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С.,

- Столбушкин О.В. и др. Суммарная площадь атеросклеротических бляшек в сонных артериях как независимый предиктор многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;4(41):28-34. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0004.
25. von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, et al. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. Stroke. 2012;43(3): 916-21. doi:10.1161/STROKEAHA.111.636084.
26. Maron DJ, Boden WE. Why optimal medical therapy should be a universal standard of care. J Am Coll Cardiol. 2015;66(7):774-6. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.018.
27. Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2020; 60(11):110-6. (In Russ.) Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2020;60(11):110-6. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1370.
28. Gurevich VS, Koziolova NA, Ezhov MV, et al. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2022;1(46):31-9. (In Russ.) Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В. и др. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;1(46):31-9. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003.
29. Selwaness M, Hameeteman R, Van 't Klooster R, et al. Determinants of carotid atherosclerotic plaque burden in a stroke-free population. Atherosclerosis. 2016;255:186-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.030.
30. Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Factors associated with carotid plaque burden in the adult general population. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5): 4379. (In Russ.) Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Факторы, ассоциированные с атеросклеротической нагрузкой каротидного бассейна у взрослого неорганизованного населения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4379. doi:10.15829/1560-4071-2021-4379.
31. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
32. Baine KR, Alemayehu W, Armstrong PW, et al. Long-Term Outcomes of Complete Revascularization With Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(13):1557-67. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.034.
33. Fiche J, de Labriolle A, Giraudeau B, et al. Reducing risk of stroke in patients with acute coronary syndrome: is screening for asymptomatic carotid disease useful? Heart Vessels. 2008;23(6):397-402. doi:10.1007/s00380-008-1065-6.
34. Bakulin GG, Serezhina EK, Obrezan AG. Issues of using cardiovascular risk scales in clinical practice in patients with cardiovascular pathology. Cardiology: news, opinions, training. 2023; 11(3):43-52. (In Russ.) Бакулин Г.Г., Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Актуальные вопросы применения в клинической практике шкал кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2023; 11(3):43-52. doi:10.33029/2309-1908-2023-11-3-43-52.
35. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
36. Razzouk L, Rockman CB, Patel MR, et al. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis — Data from Life Line Screening. Atherosclerosis. 2015;241(2):687-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.029.
37. Rott D, Klempfner R, Goldenberg I, Leibowitz D. Cholesterol Levels Decrease soon after Acute Myocardial Infarction. Isr Med Assoc J. 2015;17(6):370-3.
38. Wattanasuwan N, Khan IA, Gowda RM, et al. Effect of acute myocardial infarction on cholesterol ratios. Chest. 2001; 120(4):1196-9. doi:10.1378/chest.120.4.1196.
39. Bershtein LL, Golovina AE, Katamadze NO, et al. Evaluating of the accuracy of cardiovascular events predicting using SCORE scale and ultrasound visualization of atherosclerotic plaque in patients of multi-disciplinary hospital in Saint-Petersburg: medium-term monitoring data. Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):20-5. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Головина А.Е., Катамдзе Н.О. и др. Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2019;(5):20-5. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-20-25.
40. Tregubov AV, Tregubova AA, Alekseeva IV, et al. Comparison of the results of cardiovascular risk assessment using the SCORE and SCORE2 scales. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;3(48):41-7. (In Russ.) Трегубов А.В., Трегубова А.А., Алексеева И.В. и др. Опыт применения шкал SCORE и SCORE2 для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у жителей Российской Федерации. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;3(48):41-7. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0005.
41. Sahadevan M, Chee KH, Tai MS. Prevalence of extracranial carotid atherosclerosis in the patients with coronary artery disease in a tertiary hospital in Malaysia. Medicine (Baltimore). 2019;98(15):e15082. doi:10.1097/MD.00000000000015082.
42. Desperak P, Hawranek M, Gąsior P, et al. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Cardiol J. 2019;26(2):157-68. doi:10.5603/CJ.a2017.0110.
43. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA, et al. Visual Scale as a Non-Invasive Method for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(4):46-52. (In Russ.) Жаткина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А. и др. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. 2021;61(4):46-52. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1481.

# Стратификация риска хирургических и сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии: прогностическая значимость рекомендуемых шкал

Мурашко С.С.<sup>1,2</sup>, Бернс С.А.<sup>3</sup>, Пасечник И.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" УД Президента РФ. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить прогностическую значимость применяемых в настоящее время шкал и индексов для стратификации риска развития любых хирургических и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, подвергающихся некардиальным хирургическим вмешательствам.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование у пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства в 2018 и 2020 гг. Хирургические послеоперационные осложнения (ПО) оценивали согласно классификации Clavien-Dindo. К ССО относили любые сердечно-сосудистые события — AnyCVE (Any Cardio-Vascular Events): MACE (Major Adverse Cardiac Events); динамику ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ); развитие острой или декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (CH); аритмии; развитие эпизодов гипотонии или гипертензии; делирий; кровотечения; тромбоэмболические осложнения (ТЭО). Стратификация риска ПО проведена с использованием рекомендуемых прогностических шкал и индексов. Прогностическую значимость шкал и индексов определяли на основании ROC-анализа с оценкой площади под кривой (AUC).

**Результаты.** Стратификация риска ПО проведена у 2937 пациентов. Прогностическая ценность шкал и индексов: шкала POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity) — AUC 0,990, 0,808, 0,825, 0,841, 0,808, 0,793, 0,701, 0,776, 0,744 в прогнозировании вероятности развития Clavien-Dindo 5, 4 ст., CH, делирия, ТЭО, MACE, ЭКГ ST-T, аритмий, кровотечений; шкала SORT (Surgical Outcome Risk Tool) — AUC 0,973, 0,740, 0,890, 0,763, 0,721, 0,716, 0,700 в прогнозировании Clavien-Dindo 5, 4 ст., делирия, MACE, CH, аритмии, ТЭО, соответственно; ASA (American Association of Anaesthetists) — AUC 0,648, 0,600, 0,658 в отношении CH, ЭКГ ST-T, аритмий; индекс коморбидности Charlson — AUC 0,819, 0,950, 0,789, 0,788, 0,706, 0,771, 0,898 в прогнозировании Clavien-Dindo 4, 5 ст., MACE, CH, ЭКГ ST-T, аритмии, делирия; шкала хирургического риска, ассоциированная с риском развития кардиальных осложнений, — AUC 0,989, 0,887, 0,728 для Clavien-Dindo 3, 5 ст., MACE; индекс rRCRI

(реконструированный Revised Cardiac Risk Index) — AUC 0,916 и 0,979, 0,762, 0,741, 0,737 в прогнозировании Clavien-Dindo 3, 5 ст., CH, аритмии, делирия; NSQIP MICA (National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest) — AUC 0,705, 0,757, 0,718 для аритмии, делирия, ТЭО; общий сердечно-сосудистый риск согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) 2022 — AUC 0,942, 0,726, 0,701, 0,748, 0,785 для Clavien-Dindo 5 ст., MACE, ЭКГ ST-T, аритмий, делирия; шкала Caprini — AUC 0,718 и VTE-Bleed (Venous ThromboEmbolism and Bleeding) — AUC 0,722 в прогнозировании ТЭО; упрощенный индекс BIMS (Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery) — AUC 0,729 для стратификации кровотечений. В оценке вероятности развития в целом хирургических осложнений Clavien-Dindo и AnyCVE ни одна из шкал не показала прогностической ценности >0,7.

**Заключение.** Для стратификации AnyCVE требуется усовершенствование имеющихся и разработка новых прогностических инструментов.

**Ключевые слова:** прогностические шкалы, сердечно-сосудистые осложнения, некардиальная хирургия, послеоперационные осложнения.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 16/04-2024

Рецензия получена 08/05-2024

Принята к публикации 14/06-2024



**Для цитирования:** Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н. Стратификация риска хирургических и сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии: прогностическая значимость рекомендуемых шкал. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4016. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4016. EDN MCKFPK

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murashkos@mail.ru

[Мурашко С.С.\* — к.м.н., зам. главного врача, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-7124-1918, Бернс С.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Пасечник И.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-8121-4160].

## Risk stratification of surgical and cardiovascular complications in non-cardiac surgery: prognostic value of recommended scales

Murashko S. S.<sup>1,2</sup>, Berns S. A.<sup>3</sup>, Pasechnik I. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>United Hospital with a Polyclinic. Moscow; <sup>2</sup>Central State Medical Academy. Moscow; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the prognostic value of current scales and indices for risk stratification of any surgical and cardiovascular complications (CVC) in patients undergoing non-cardiac surgical interventions.

**Material and methods.** This single-center cohort retrospective study was conducted in patients who underwent non-cardiac surgery in 2018 and 2020. Surgical postoperative complications (POCs) were assessed according to the Clavien-Dindo classification. CVCs included any cardio-vascular events (CVEs), major adverse cardiac events (MACE), ST-T abnormalities on the electrocardiogram (ECG), decompensated heart failure (HF), arrhythmias, episodes of hypotension or hypertension, delirium, bleeding, thromboembolic events (TEEs). Risk stratification of POCs was carried out using recommended prognostic scales and indices. Their prognostic significance was assessed using ROC analysis with assessment of the area under the curve (AUC).

**Results.** POC risk stratification was performed in 2937 patients. There was following prognostic value of scales and indices: Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM) score — AUC of 0,990, 0,808, 0,825, 0,841, 0,808, 0,793, 0,701, 0,776, 0,744 in predicting Clavien-Dindo grade 5, 4, HF, delirium, TEEs, MACE, ST-T abnormalities, arrhythmias, bleeding, respectively; Surgical Outcome Risk Tool (SORT) — AUC of 0,973, 0,740, 0,890, 0,763, 0,721, 0,716, 0,700 in predicting Clavien-Dindo grade 5, 4, delirium, MACE, HF, arrhythmia, TEEs, respectively; American Society of Anesthesiologists (ASA) — AUC of 0,648, 0,600, 0,658 for HF, ST-T abnormalities, arrhythmias, respectively; Charlson comorbidity index — AUC of 0,819, 0,950, 0,789, 0,788, 0,706, 0,771, 0,898 in predicting Clavien-Dindo grade 5, 4, MACE, HF, ST-T abnormalities, arrhythmias, delirium; surgical risk score associated with the risk of cardiac events — AUC of 0,989, 0,887, 0,728 for Clavien-Dindo grade 3, 5, MACE, respectively; reconstructed Revised Cardiac Risk Index (rRCRI) — AUC of 0,916 and 0,979, 0,762, 0,741, 0,737 in predicting Clavien-Dindo grade 3, 5, HF, arrhythmia, delirium, respectively; National Surgical Quality

Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest (NSQIP MICA) — AUC of 0,705, 0,757, 0,718 for arrhythmia, delirium, TEEs, respectively; total cardiovascular risk according to 2022 European Society of Cardiology (ESC) guidelines — AUC of 0,942, 0,726, 0,701, 0,748, 0,785 for Clavien-Dindo grade 5, MACE, ST-T abnormalities, arrhythmias, delirium, respectively; Caprini score — AUC of 0,718 and Venous ThromboEmbolic and Bleeding (VTE-Bleed) — AUC of 0,722 in predicting TEEs; simplified Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery (BIMS) index — AUC of 0,729 for stratification of bleeding. In assessment of total risk of Clavien-Dindo surgical complications and any CVEs, none of the scales showed a predictive value of >0,7.

**Conclusion.** Any CVE stratification requires improvement of current tools and development of novel prognostic tools.

**Keywords:** prognostic scores, cardiovascular events, non-cardiac surgery, postoperative complications.

**Relationships and Activities:** none.

Murashko S. S.\* ORCID: 0000-0001-7124-1918, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Pasechnik I. N. ORCID: 0000-0002-8121-4160.

\*Corresponding author: murashkos@mail.ru

**Received:** 16/04-2024

**Revision Received:** 08/05-2024

**Accepted:** 14/06-2024

**For citation:** Murashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N. Risk stratification of surgical and cardiovascular complications in non-cardiac surgery: prognostic value of recommended scales. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4016. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4016. EDN MCKFPK

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ПО — послеоперационные осложнения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, AnyCVE — Any CardioVascular Events, MACE — Major Adverse Cardiac Events, ACS NSQIP — the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, ASA — American Association of Anaesthetists, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под кривой), BIMS — Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery, ESC — the European Society of Cardiology, NSQIP MICA — the National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest, cTn — сердечный тропонин, POSSUM — Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity, RCRI или rRCRI — Revised Cardiac Risk Index, SORT — Surgical Outcome Risk Tool, VTE-Bleed — Venous ThromboEmbolic and Bleeding.

## Введение

Хирургические вмешательства выполняются ежегодно ~5% мирового населения, 85% из них составляют некардиальные операции [1]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) занимают одну из лидирующих позиций в структуре послеоперационных осложнений (ПО) и являются предметом множества исследований, посвященных стратификации риска их развития [2]. Частота развития осложнений в течение 7 дней после некардиальных операций составляет 16,8%, из них 2,8% являются летальными, по данным проспективного когортного исследования исходов после плановых оперативных вмешательств у 44814 пациентов из 27 стран мира [3]. Среди ведущих причин послеоперационных летальных исходов выделяют: крупные кро-

воотечения (15,6%), повреждение миокарда (13%) и сепсис (4,5%) [4]. Общепринятого стандартного определения или классификации послеоперационных ССО на сегодняшний день не существует. Наиболее часто для описания конечных точек, относящихся к сердечно-сосудистым событиям при различных методах лечения, в т.ч. в некардиальной хирургии, используется термин MACE (Major Adverse Cardiovascular Events). В понятие термина MACE наряду с основными исходами (острый инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть), исследователи включают также нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность (СН), нарушения ритма сердца и проводимости, тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и др. [5]. Оперативные вмешательства

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- В настоящее время нет прогностических инструментов для оценки риска развития любых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после некардиальных операций.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Проведена стратификация риска широкого спектра послеоперационных хирургических и любых ССО (AnyCVE — Any Cardio-Vascular Events) с использованием рекомендованных в настоящее время шкал и индексов.
- Впервые проведена оценка прогностической значимости наиболее широко используемых шкал и индексов в предсказании вероятности развития любых ССО (AnyCVE).
- Прогностическая ценность рекомендованных шкал и индексов в оценке риска любых ССО (AnyCVE), не только MACE (Major Adverse Cardiac Events), преимущественно не выше хорошего качества, что свидетельствует о необходимости усовершенствования имеющихся и разработки новых прогностических инструментов.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Currently, there are no prognostic tools to assess the risk of any cardiovascular events (CVEs) after non-cardiac surgery.

#### What might this study add?

- Risk stratification of a wide range of postoperative surgical and any CVE was carried out using current scales and indices.
- For the first time, the prognostic value of the most widely used scales and indices for any CVEs was assessed.
- The prognostic value of the recommended scales and indices in assessing the risk of any CVEs, not only major adverse cardiac events, is mostly not higher than good quality, which indicates the need to improve existing and develop novel prognostic tools.

у кардиологических пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию, сопряжены с повышенным риском геморрагических и ТЭО. Thiele RH, et al. (2019) указывают на более широкое понимание MACE благодаря использованию сердечного тропонина (сTn) для диагностики миокардиального повреждения, мозгового натрийуретического пептида для диагностики СН, применению магнитно-резонансной томографии для выявления послеоперационных бессимптомных инсультов и рассматривают ПО как исход дисфункции органов (сердца, головного мозга, почек, органов желудочно-кишечного тракта и т.д.) вследствие ишемии, кровотечения, тромбозов [6]. В исследовании NeuroVISION (Detection and Neurological Impact of CerebroVascular Events In Noncardiac Surgery Patients: a COhort EvaluationN Study) продемонстрировано, что применение магнитно-резонансной томографии позволило выявить бессимптомные послеоперационные инсульты у 7% прооперированных, из них у 42% пациентов в течение года отмечалось снижение когнитивных способностей, а в послеоперационном периоде был достоверно повышен риск развития послеоперационного делирия (hazard ratio, отношение рисков 2,24, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06–4,73,  $p=0,030$ ) [7].

В поиске моделей стратификации риска ПО большое внимание уделяется созданию унифицированных прогностических шкал и индексов, удобных в использовании врачами и позволяющих на-

глядно информировать пациента о возможных рисках оперативного вмешательства [8]. Европейское общество кардиологов (The European Society of Cardiology — ESC) разработало и рекомендует использовать алгоритм периоперационного ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, основанный на оценке общего сердечно-сосудистого риска (ССР), который включает риск, связанный с пациентом, и риск хирургического вмешательства [1]. Российское кардиологическое общество при некардиальных операциях также рекомендует оценивать ССР, связанный с состоянием пациента и особенностями хирургического вмешательства, и использовать унифицированные прогностические шкалы, модели и индексы [9]. Среди рекомендуемых прогностических инструментов, выделяют модели, оценивающие широкий спектр ПО — калькулятор Американского колледжа хирургов (the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program — ACS NSQIP), оценку физиологической и операционной тяжести для подсчета смертности и заболеваемости (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity — POSSUM), шкалу риска исхода в хирургии (Surgical Outcome Risk Tool — SORT). Для оценки ССО рекомендуется использование пересмотренного индекса сердечного риска (Revised Cardiac Risk Index — RCRI или rRCRI), универсальной шкалы для оценки ССР перед несердечными и сердечными операциями (the National Surgical

Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest — NSQIP MICA или Gupta MICA) [9]. Широко используемыми в клинической практике являются шкала (классификация) оценки тяжести физического состояния больного перед оперативным вмешательством Американской Ассоциации Анестезиологов (American Association of Anaesthetists — ASA), шкала (классификация) оценки хирургического риска кардиоваскулярных осложнений в зависимости от типа оперативного вмешательства, индекс RCRI, шкала индивидуальной оценки риска венозных ТЭО Caprini.

Следует отметить, что рекомендованные и используемые разнообразные прогностические инструменты демонстрируют широкую вариабельность предсказательной ценности, различия в прогнозе риска достигают до 29% несовпадений [9, 10].

Цель исследования — оценить прогностическую значимость применяемых в настоящее время шкал и индексов для стратификации риска развития любых хирургических и ССО у пациентов, подвергающихся некардиальным хирургическим вмешательствам.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование по стратификации риска послеоперационных госпитальных осложнений с использованием рекомендуемых прогностических шкал и индексов у всех пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства в 2018 и 2020 гг. Данные о клинико-демографических характеристиках пациентов и особенностях оперативных вмешательств получены из бумажной формы стационарной истории болезни пациентов, оперированных в 2018 г, и из электронной базы данных медицинской информационной системы "IC: Медицина. Больница" пациентов, оперированных в 2020 г.

Критериями исключения из исследования были случаи оперативного вмешательства офтальмологического профиля в связи с узким спектром хирургического вмешательства и короткими сроками стационарного наблюдения (1–2 сут.) и эндокринологического профиля в связи с малым количеством оперативных вмешательств данного профиля.

У всех пациентов был проведен анализ частоты фактического развития любых хирургических ПО согласно классификации Clavien-Dindo и любых сердечно-сосудистых ПО AnyCVE (Any Cardio-Vascular Events); стратификация риска ПО с использованием рекомендуемых шкал и индексов и оценка их прогностической значимости в предсказании вероятности развития любых хирургических и ССО.

Хирургические ПО, к которым относились любые негативные события, возникшие после операции на госпитальном этапе, согласно классификации Clavien-Dindo распределялись по 5 группам [11]. Осложнения 1 ст. включали любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требовали хирургического, эндоскопического и радиологического вме-

шательства. Проводилась стандартная консервативная терапия (жаропонижающие, анальгетики, диуретики, противорвотные средства, растворы электролитов, антибактериальная терапия раневой инфекции). Осложнения 2 ст. требовали расширения объема медикаментозной терапии, переливания крови и парентерального питания. Осложнениями 3а и 3б ст. считалась необходимость повторных вмешательств (оперативных, эндоскопических или радио-логических) без или с общей анестезии, соответственно. Осложнения 4 ст. подразделялись на 4а, когда имелась недостаточность функции одного органа, и 4б при полиорганной недостаточности. Осложнениям 5 ст. соответствовал летальный исход.

ССО рассматривались как любые отклонения деятельности сердечно-сосудистой системы от нормальных значений на госпитальном этапе (AnyCVE) [12] и включали: MACE — сердечно-сосудистую смерть, ИМ, острое, либо преходящее нарушение мозгового кровообращения, динамику ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ) (расценивалось как миокардиальное повреждение в случае повышения уровня сТn и как ЭКГ-изменения ST-T в отсутствие повышения уровня сТn); СН — развитие острой или декомпенсацию хронической СН; аритмии — нарушения ритма и проводимости сердца, включая пароксизмы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии, частой желудочковой экстрасистолы  $\geq 3$  класса по Лауну, впервые зарегистрированные нарушения проводимости или прогрессирование ранее имеющейся степени нарушений проводимости сердца; артериальное давление (АД) — развитие эпизодов гипотонии (снижение систолического АД (САД)  $< 90$  мм рт.ст.) или гипертонии (повышение САД  $> 160$  мм рт.ст.); делирий — послеоперационный делирий, под которым понималось острое изменение психического статуса в виде дезориентации в пространстве и времени, снижение внимания, нарушение сна и бодрствования; кровотечения — кровопотеря  $> 500$  мл; ТЭО — включали тромбоз глубоких вен и/или тромбоз легочной артерии.

Для стратификации общего хирургического риска ПО мы использовали шкалы POSSUM, SORT; для оценки риска развития ССО — шкалу хирургического риска, ассоциированного с риском развития кардиальных осложнений (далее — хирургическая шкала кардиального риска), индекс rRSRI, NSQIP MICA, оценку общего ССР согласно Европейским клиническим рекомендациям ESC 2022 г (далее — ESC, 2022); для оценки состояния пациента использовали классификацию ASA, Индекс коморбидности Charlson; для оценки риска ТЭО и кровотечения — шкалу Caprini, классификацию инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений (далее — шкала риска кровотечений), шкалу риска кровотечения у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по поводу риска ТЭО (Venous ThromboEmbolism and Bleeding — VTE-Bleed), индекс риска кровотечения, независимого связанного со смертью после некардиальных операций (Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery — BIMS).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивались

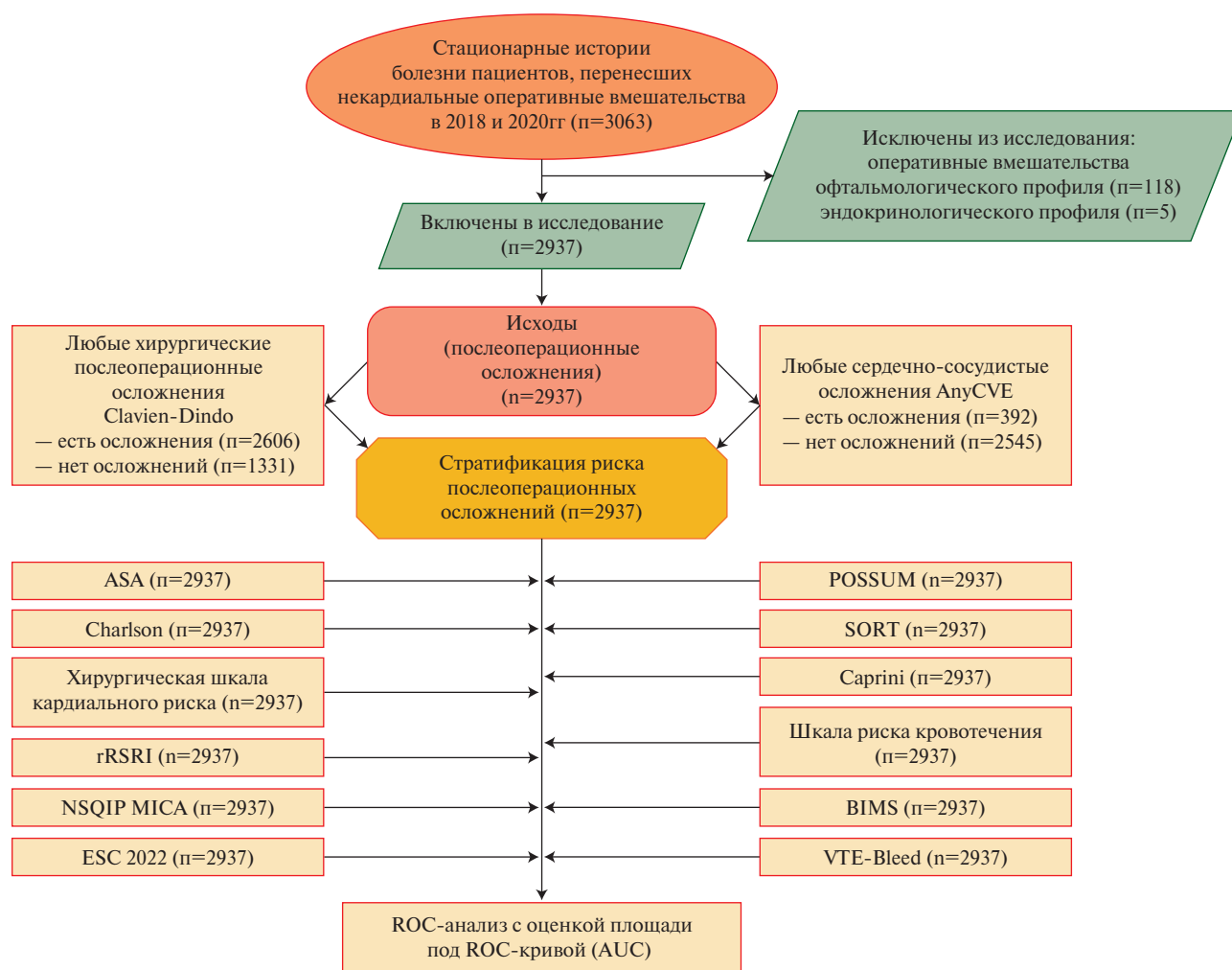


Рис. 1 Протокол исследования.

Примечание: AUC — Area Under the ROC Curve, AnyCVE — Any CardioVascular Events, ASA — American Association of Anaesthetists, BIMS — Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery, NSQIP MICA — the National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest, POSSUM — Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity, RCRI или rRCRI — Revised Cardiac Risk Index, SORT — Surgical Outcome Risk Tool, VTE-Bleed — Venous ThromboEmbolism and Bleeding.

на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых  $< 50$ ) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых  $> 50$ ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости исследуемых шкал и индексов при стратификации определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение (отрезная точка) (cut-off) определялась по наивысшему значению индекса Юдена. Прогностическая ценность полученной модели оценивалась с помощью определения площади под ROC-кривой (AUC). Результат  $AUC < 0,61$  свидетельствовал о плохом качестве модели,  $0,61-0,70$  — о среднем качестве,  $0,71-0,80$  отражал хорошую прогно-

стическую ценность модели,  $0,81-0,90$  — очень хорошую прогностическую ценность, результат  $\geq 0,91$  оценивал модель, как обладающую отличной прогностической ценностью [13]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из 3063 стационарных историй болезни пациентов  $> 18$  лет, перенесших некардиальные вмешательства в 2018 и 2020гг, в исследование было отобрано 2937. Исключены 118 случаев оперативных вмешательств офтальмологического профиля и 5 случаев эндокринологического профиля (рисунок 1). Время наблюдения соответствовало длительности госпитализации, Me времени наблюдения составила 7 дней (Q25-Q75 — 3-11 дней).

Клинико-демографическая характеристика исследуемой когорты пациентов представлена в таблице 1. Возраст участников исследования варьи-

Таблица 1

Характеристика  
участников исследования

| Показатель                             | Me (Q25-Q75)/n, % |
|----------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет                           | 59 (45-68)        |
| Пол                                    |                   |
| Ж                                      | 1514 (51,5)       |
| М                                      | 1423 (48,5)       |
| ХНИЗ                                   | 1486 (50,6)       |
| Болезни системы кровообращения         | 1318 (88,7)       |
| Хронические бронхолегочные заболевания | 248 (16,3)        |
| Сахарный диабет II типа                | 339 (22,8)        |
| Онкологические заболевания             | 236 (15,9)        |
| Длительность госпитализации, дней      | 7 (3-11)          |
| Срочность операции                     |                   |
| — планово                              | 2710 (92,3)       |
| — экстренно                            | 227 (7,7)         |
| Область операции                       |                   |
| Абдоминальная                          | 374 (12,7)        |
| Гинекология                            | 500 (17,0)        |
| Урология                               | 535 (21,6)        |
| Травматология-ортопедия                | 495 (16,9)        |
| Нейрохирургия                          | 429 (14,6)        |
| Колопроктология                        | 69 (2,3)          |
| Эндоскопия                             | 294 (10,0)        |
| Кожа                                   | 39 (1,3)          |
| Сосуды                                 | 102 (3,5)         |
| Вид анестезии                          |                   |
| ТВА                                    | 964 (32,8)        |
| Местная                                | 263 (9,0)         |
| Регионарная                            | 514 (17,5)        |
| КОА                                    | 1102 (37,5)       |
| Сочетанная                             | 94 (3,2)          |

Примечание: КОА — комбинированная общая анестезия, Me — медиана, ТВА — тотальная внутривенная анестезия, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

ровал от 18 до 98 лет, значимых различий по полу отмечено не было. Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) имели 50,6% пациентов, среди ХНИЗ преобладали хронические болезни системы кровообращения (88,7%). По данным национального обсервационного многоцентрового исследования Федерации анестезиологов и реаниматологов (Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии — STOPRISK), сопутствующие заболевания имели 56,3% пациентов, причем преобладали гипертоническая болезнь (48,2%), хроническая СН (20,7%), ишемическая болезнь сердца (19,3%) [14]. Оперативные вмешательства в нашем исследовании выполнены в плановом порядке в 92,3% случаев, по области вмешательства представлены широким спектром, анестезиологическое пособие обеспечивалось с преимущественным использованием комбинированной общей анестезии — в 37,5% случаев и тотальной внутривенной анестезии — 32,8%.

Все случаи наблюдения были проанализированы на наличие послеоперационных хирургических и ССО. Частота выявленных в нашем исследовании послеоперационных осложнений соответствует мировым показателям. Любые хирургические осложнения по классификации Clavien-Dindo были зафиксированы в 54,7% случаев, из них хирургические осложнения 1 ст. — в 33,9%, 2-5 ст. — в 20,8% (рисунок 2). По литературным данным частота хирургических ПО составляет 27,7%, варьируя от 10,7 до 71,4% [15]; частота развития MACE в последние десятилетия стремительно снижается и в настоящее время составляет 0,5-1,4% [16, 17]. Развитие MACE

Послеоперационные осложнения (%)

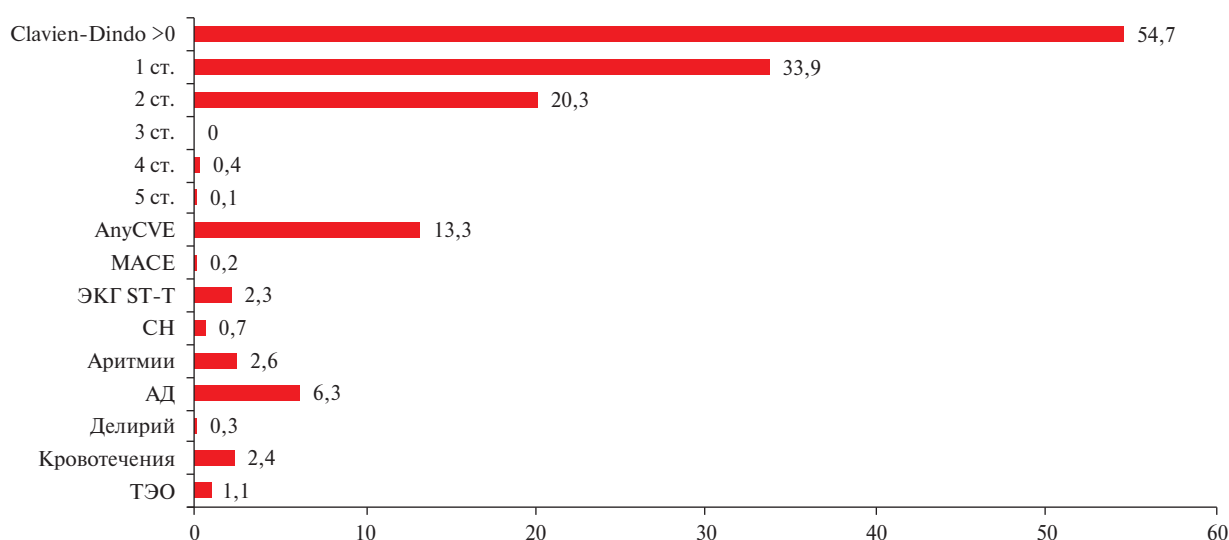


Рис. 2 Послеоперационные осложнения (%).

Примечание: АД — эпизоды гипотонии или гипертонии, СН — сердечная недостаточность, ст. — степень, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ЭКГ — электрокардиограмма, AnyCVE — Any CardioVascular Events, MACE — Major Adverse Cardiac Events.

Таблица 2

Сравнительная характеристика прогностической ценности шкал и индексов по данным ROC-анализа и значениям AUC

| Шкала/Индекс                           | Clavien-Dindo 3 | Clavien-Dindo 4 | Clavien-Dindo 5 | MACE  | CH    | ЭКГ ST-T | Аритмии | Делирий | ТЭО   | Кровотечения |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|----------|---------|---------|-------|--------------|
| POSSUM                                 | —               | 0,808           | 0,990           | 0,793 | 0,825 | 0,701    | 0,776   | 0,841   | 0,800 | 0,744        |
| SORT                                   | —               | 0,740           | 0,973           | 0,763 | 0,721 | 0,675    | 0,716   | 0,890   | 0,700 | 0,622        |
| ASA                                    | —               | —               | —               | —     | 0,648 | 0,600    | 0,658   | —       | —     | —            |
| Charlson                               | —               | 0,819           | 0,950           | 0,798 | 0,788 | 0,706    | 0,771   | 0,898   | 0,694 | 0,598        |
| Хирургическая шкала кардиального риска | 0,989           | —               | 0,887           | 0,728 | —     | 0,592    | 0,606   | 0,589   | 0,569 | 0,607        |
| rRSRI                                  | 0,916           | 0,762           | 0,979           | 0,652 | 0,762 | 0,636    | 0,741   | 0,737   | 0,620 | 0,555        |
| NSQIP MICA                             | —               | 0,645           | —               | —     | 0,680 | 0,664    | 0,705   | 0,757   | 0,718 | 0,610        |
| ESC 2022                               | —               | 0,655           | 0,942           | 0,726 | 0,605 | 0,701    | 0,748   | 0,785   | 0,699 | 0,658        |
| Caprini                                | —               | 0,733           | —               | 0,714 | 0,652 | 0,708    | 0,707   | 0,776   | 0,718 | 0,685        |
| VTE-Bleed                              | —               | 0,851           | 0,905           | 0,832 | 0,809 | 0,673    | 0,747   | 0,818   | 0,722 | 0,672        |
| BIMS                                   | —               | 0,680           | —               | 0,769 | —     | 0,584    | 0,665   | 0,727   | 0,676 | 0,729        |

Примечание: CH — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ЭКГ — электрокардиограмма, ACS NSQIP — the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, ASA — American Association of Anaesthetists, AUC — Area Under the ROC Curve, BIMS — Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery, ESC — the European Society of Cardiology, MACE — major adverse cardiovascular events, NSQIP MICA — the National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest, POSSUM — Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity, RCRI или rRCRI — Revised Cardiac Risk Index, SORT — Surgical Outcome Risk Tool, VTE-Bleed — Venous ThromboEmbolism and Bleeding.

Вероятность развития послеоперационных осложнений (%)

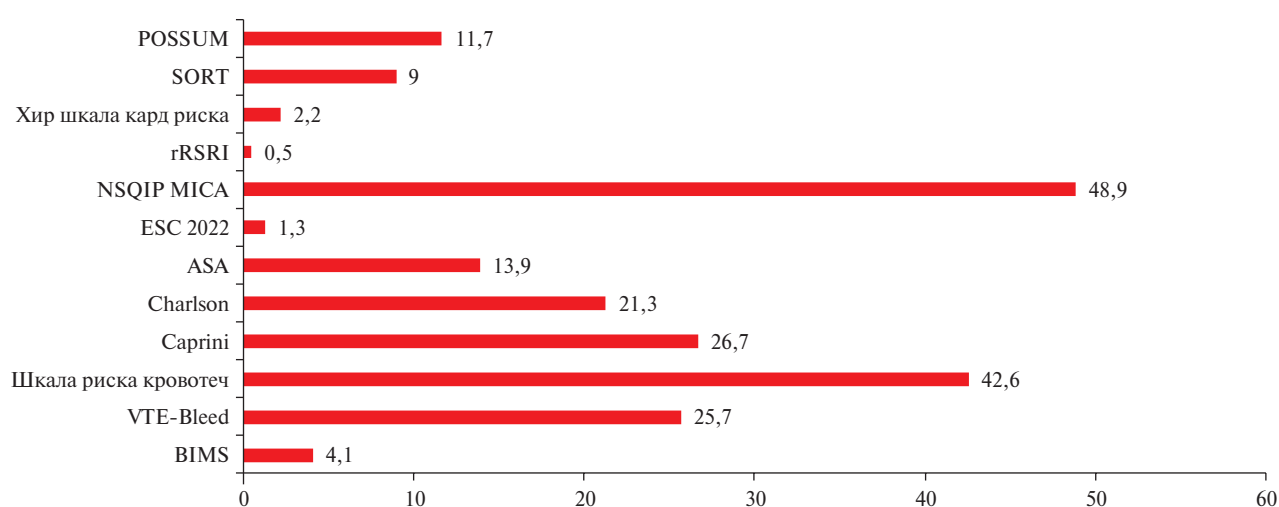


Рис. 3 Стратификация риска послеоперационных осложнений с использованием шкал и индексов (%).

Примечание: ASA — American Association of Anaesthetists, BIMS — Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery, ESC — the European Society of Cardiology, NSQIP MICA — the National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest, POSSUM — Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity, rRCRI — Revised Cardiac Risk Index, SORT — Surgical Outcome Risk Tool, VTE-Bleed — Venous ThromboEmbolism and Bleeding.

в настоящем исследовании зарегистрировано в 0,2% случаев. Мы оценили частоту развития любого ССО AnyCVE, которая составила 13,3%. В последние годы увеличивается количество исследований, указывающих на клинико-экономическую значимость стратификации риска любых ССО [12, 18-22]. При структурном анализе AnyCVE выявлено, что наиболее часто регистрировались колебания САД <90 мм рт.ст. или >160 мм рт.ст. — 6,3%

случаев, нарушения ритма и проводимости сердца — 2,6% случаев, кровотечения — 2,4%, ЭКГ изменения ST-T — 2,3%, ТЭО — 1,1%, СН — 0,7%, делирий — 0,3% (рисунок 2).

В литературе представлены данные большого количества сравнительных исследований по оценке прогностической значимости различных шкал и индексов. Анализ показывает, что они разрабатывались на неоднородных группах по демогра-

фическим и клиническим показателям, по видам хирургического вмешательства, с использованием разных предикторов, разных прогностических моделей, целью своей имели оценку различных хирургических и сердечно-сосудистых событий, в результате чего прогностическая ценность шкал и индексов имеет большой диапазон несовпадений. Так, в систематическом обзоре 11 исследований прогностической значимости шкал и индексов представлен пример оценки периоперативных кардиальных исходов у одной пациентки, равный 9,1% по шкале rRSRI, а по онлайн-калькулятору NSQIP MICA — 0,8%. В данном исследовании показано, что крупные исследования на большом количестве пациентов со стандартизированной методологией сбора данных, более длительным периодом наблюдения имеют более высокую точность прогнозирования (AUC 0,85-0,90), однако они оценивают небольшое количество исходов, чаще всего симптоматический ИМ и остановку сердца. Это же сравнительное исследование свидетельствует о значимости прогностических шкал и индексов, разработанных на меньшем количестве пациентов, с более низкой прогностической точностью (0,70-0,79), но дающих дополнительный вклад в оценку более широкого перечня переменных и сердечно-сосудистых исходов (аритмии, СН и т.д.), имеющих большое клиническое значение [23].

Анализ результатов настоящего исследования стратификации риска ПО у 2937 пациентов по 12 шкалам свидетельствует о тех же тенденциях:

1) выявлен довольно большой разброс вероятности развития тех или иных осложнений: развития заболеваний и смерти от всех причин в послеоперационном периоде (9-11,7%), развития MACE (0,5-48,9%), развития кровотечения и ТЭО (4,1-42,6%) (рисунок 3);

2) в оценке вероятности развития в целом хирургических осложнений Clavien-Dindo и AnyCVE ни одна из шкал не показала прогностической ценности >0,7;

3) предсказательная ценность шкал возрастала при использовании их в стратификации отдельных категорий осложнений согласно классификации Clavien-Dindo и AnyCVE.

Сравнительная оценка шкал и индексов в прогнозировании ПО по степеням тяжести согласно классификации Clavien-Dindo и отдельным показателям AnyCVE по ранее описанным критериям (MACE, изменения ST-T, СН, аритмии, АД, делирий, ТЭО, кровотечения) представлена в таблице 2. В прогнозировании осложнений Clavien-Dindo 3 ст. отличное качество продемонстрировали модели хирургической шкалы кардиального риска и rRSRI. В прогнозировании хирургических осложнений 4 и 5 ст. по Clavien-Dindo хорошее и очень хорошее качество проявили все анализируемые шкалы, за исклю-

чением ASA, NSQIP MICA, BIMS. При прогнозировании MACE С-статистику >0,7 продемонстрировали все шкалы, за исключением ASA, rRSRI, NSQIP MICA; СН — POSSUM, SORT, Charlson, rRSRI, VTE-bleed; делирия — все шкалы, за исключением ASA, хирургической шкалы кардиального риска; ТЭО — POSSUM, SORT, NSQIP MICA, Caprini, VTE-bleed. С удовлетворительной оценкой предсказывали изменения ЭКГ ST-T шкалы POSSUM, SORT, Charlson, rRSRI, ESC 2022, Caprini; аритмии — все анализируемые шкалы, за исключением ASA, хирургической шкалы кардиального риска; кровотечения — POSSUM и BIMS. Шкала риска кровотечений не продемонстрировала прогностической значимости выше средней. Колебания АД не предсказывала ни одна из анализируемых шкал.

Рекомендованные шкалы и индексы были разработаны либо для стратификации только серьезных кардиальных осложнений, либо для широкого перечня заболеваний, в т.ч. включающих сердечно-сосудистые заболевания.

Шкала POSSUM была изначально разработана на основании изучения 1372 пациентов для оценки качества оказания медицинской помощи, в последующем была доработана для оценки риска осложнений (кровотечение из раны, глубокое кровотечение, инфекция, септицемия, раневая инфекция, лихорадка неясного генеза, мочевиная инфекция, глубокая инфекция, расхождение раны или несостоятельность анастомоза, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии, СН, нарушение функции почек, гипотензия, "любое другое осложнение") и смерти при плановых или неотложных оперативных вмешательствах, содержит 12 параметров для оценки физиологического состояния пациента и 6 параметров для оценки тяжести операции, учитывает не только предоперационные, но и интра- и послеоперационные параметры. POSSUM во многих исследованиях показала хорошее качество, но не нашла широкого клинического применения из-за требуемого большого количества параметров для оценки. Было показано, что POSSUM является наиболее точной шкалой в предсказании осложнений в течение 30 дней после операций с высокой прогностической ценностью — AUC 0,7-0,92 [14]. В нашем исследовании шкала POSSUM продемонстрировала самую высокую прогностическую значимость, причем позволяла предсказать вероятность не только хирургических, но и большого спектра сердечно-сосудистых исходов с отличным, очень хорошим и хорошим качеством модели: Clavien-Dindo 5 ст., 4 ст., СН, делирия, ТЭО, MACE, ЭКГ ST-T, аритмий, кровотечений с AUC, соответственно, 0,990, 0,808, 0,825, 0,841, 0,808, 0,793, 0,701, 0,776, 0,744 (таблица 2).

Конкурирующие позиции с POSSUM по литературным данным занимают шкалы SORT и ASA.

Эти шкалы просты в оценке, широко используются и имеют практическую значимость. В Британском журнале анестезиологии приводятся результаты сравнительного исследования, в котором шкала SORT показала более высокие значения AUC (0,72-0,90), чем POSSUM (0,60-0,89) [24, 25]. Сравнение SORT и ASA тоже продемонстрировало лучшие значения AUC для шкалы SORT 0,91 (95% ДИ: 0,88-0,94) по сравнению с 0,87 (95% ДИ: 0,84-0,91) для ASA [26]. В настоящем исследовании стратификация риска ПО по шкале SORT незначительно уступала шкале POSSUM. Качество модели SORT в прогнозировании таких осложнений, как Clavien-Dindo 5 ст., делирия, Clavien-Dindo 4 ст., MACE, СН, аритмии, ТЭО соответствовало AUC — 0,973, 0,890, 0,740, 0,763, 0,721, 0,716, 0,700, соответственно. ASA имела среднюю предсказательную ценность в отношении СН, ЭКГ ST-T, аритмий (AUC — 0,648, 0,600, 0,658, соответственно), с остальными исходами не имела достоверной значимой связи. Надо отметить, что ASA создавалась не для оценки риска, а как классификатор, субъективность в ее оценке могла повлиять на предсказательную ценность ASA в настоящем исследовании.

Учитывая тот факт, что в последние десятилетия среди оперированных пациентов возрастает доля пожилых и лиц старческого возраста с полиморбидной патологией [27], для оценки риска ПО используют индекс коморбидности Charlson [28]. В настоящем исследовании индекс Charlson зарекомендовал себя как модель очень хорошего и отличного качества для прогнозирования хирургических осложнений 4 и 5 ст. по Clavien-Dindo (AUC — 0,819 и 0,950, соответственно) и хорошего качества для предсказания MACE, СН, ЭКГ ST-T, аритмий, делирии (AUC — 0,789, 0,788, 0,706, 0,771, 0,898, соответственно), что может свидетельствовать о значительном вкладе коморбидности в риск развития ПО у пациентов, подвергающихся некардиальным оперативным вмешательствам.

Шкалы, калькуляторы, алгоритмы, созданные непосредственно для стратификации кардиального риска, не продемонстрировали высокой прогностической ценности. Хирургическая шкала кардиального риска в настоящем исследовании имела отличное, очень хорошее и хорошее качество только для стратификации хирургических осложнений 3 и 5 ст. по Clavien-Dindo и MACE (AUC — 0,989, 0,887, 0,728), что соответствует ее предназначению. Индекс rRSRI имел отличное качество в прогнозировании хирургических осложнений 3 и 5 ст. по Clavien-Dindo (AUC — 0,916 и 0,979), но для прогнозирования ССО показал лишь хорошее качество (AUC — 0,762, 0,741, 0,737 для стратификации СН, аритмий и делирии, соответственно). Калькулятор NSQIP MICA ассоциировался с хорошей предсказательной ценностью только для аритмий,

делирии и ТЭО (AUC — 0,705, 0,757, 0,718). Общий ССР, согласно рекомендациям ESC 2022, продемонстрировал отличное качество в предсказании хирургических осложнений 5 ст. (AUC 0,942) и хорошую ценность при прогнозировании MACE, ЭКГ ST-T, аритмий и делирии (AUC — 0,726, 0,701, 0,748, 0,785, соответственно). Колебания АД ни одна модель не предсказывала с точностью >0,7 по С-статистике. Литературные данные свидетельствуют о довольно высокой точности прогнозирования кардиальных осложнений калькулятора NSQIP MICA (AUC — 0,83-0,90), существенно превосходящую точность rRSRI (0,70-0,79), однако калькулятор NSQIP MICA создавался для предсказания только ИМ и остановки сердца, а rRSRI призван предсказывать не только ИМ и остановку сердца, но и СН, нарушения ритма сердца, смерть от кардиальных причин [23]. Надо отметить, что валидность данных прогностических моделей существенно различается в разных исследованиях, показывая порой крайне низкие значения С-статистики для NSQIP MICA — 0,64 (95% ДИ: 0,57-0,70) и для RCRI — 0,60 (95% ДИ: 0,54-0,65) [29]. Несмотря на указание в некоторых исследованиях на неудовлетворительное качество в предсказании кардиального риска (AUC — 0,53, 95% ДИ: 0,45-0,61), rRSRI остается наиболее широко используемым инструментом для оценки периоперационного риска серьезных сердечных осложнений из-за простоты ее применения [30]. Ранее разработанные шкалы для стратификации кардиальных осложнений не оценивали риск развития миокардиального повреждения или динамики на ЭКГ ST-T. Среди рекомендованных шкал и индексов нет моделей, прогнозирующих значимые колебания АД в периоперационном периоде. Литературных данных по изучению прогностической ценности индекса общего ССР согласно алгоритму ESC 2022 еще не представлено. Большое внимание уделяется прогнозированию делирии, разрабатываются модели с очень хорошей прогностической ценностью (AUC — 0,84) [31].

Среди моделей, используемых для стратификации риска венозных ТЭО и кровотечений, в настоящем исследовании показали хорошее качество для ТЭО шкала Caprini и VTE-Bleed (AUC 0,718 и 0,722), для кровотечения — упрощенный индекс BIMS (AUC — 0,729), что соответствует и литературным данным. Согласно результату систематического анализа 51 исследования по изучению прогностической ценности различных шкал, включая Caprini, призванных стратифицировать риск развития венозных ТЭО у госпитализированных пациентов, были выявлены существенные различия С-статистики, преимущественно среднее и хорошее качество моделей, большой разброс чувствительности и специфичности шкал — от 7,2 до 100% [32].

Результаты проспективного исследования в 8 странах мира упрощенного индекса BIMS свидетельствуют о хорошем качестве данной модели (AUC — 0,787) [33]. Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений в настоящем исследовании показала низкую прогностическую значимость (AUC — 0,616), что соответствует литературным данным (AUC — 0,71) [34].

**Ограничения исследования.** С ретроспективным дизайном исследования могут быть связаны возможные систематические ошибки информации архивных данных стационарных историй болезни. Исследование проведено в одном медицинском центре, что может привести к проблемам внешней обобщаемости результатов исследования. Трудности сравнения результатов исследования обусловлены ограниченным количеством сопоставимых данных в литературе.

## Заключение

Залогом успеха в предупреждении развития ПО является точность их прогнозирования. Результаты выполненного исследования показали, что разви-

тие МАСЕ в настоящее время происходит не столь часто, в то время как AnyCUE встречаются с частотой >10% и составляют до 2/3 осложнений 2-5 ст. по классификации Clavien-Dindo. Для того, чтобы своевременно предпринять профилактические мероприятия и сократить длительность пребывания пациента в стационаре, важна предоперационная стратификация не только серьезных осложнений, включающих смерть от сердечных причин, ИМ, инсульт, но и AnyCUE. Мы продемонстрировали, что модели с использованием прогностических шкал и индексов, рекомендованных для оценки риска развития ССО, преимущественно имели качество не выше хорошего в стратификации риска развития AnyCUE. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости усовершенствования используемых в клинической практике прогностических шкал и индексов и разработки новых инструментов для своевременного прогнозирования и профилактики любых ССО AnyCUE.

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

## Литература/References

- Halvorsen S, Mehilli J, et al. Cassese Salvatore, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022; 43(39):3826-924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270.
- Murashko SS, Pasechnik IN, Berns SA. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what do we know? Kremlin-medicine. 2019;4:90-97. (In Russ.) Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что мы о них знаем? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019;4:90-7. doi:10.26269/rg71-m772.
- Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. Br J Anaesth. 2017;119(3):553. doi:10.1093/bja/aew472.
- Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J, LeManach Y, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. CMAJ. 2019;191(30):E830-7. doi:10.1503/cmaj.190221.
- Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2021;21(1):241. doi:10.1186/s12874-021-01440-5.
- Thiele RH, Theodore DJ, Gan TJ. Outcome of Organ Dysfunction in the Perioperative Period. Anesth Analg. 2021;133(2):393-405. doi:10.1213/ANE.00000000000005603.
- NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. Lancet. 2019;394(10203):1022-9. doi:10.1016/S0140-6736(19)31795-7.
- Harris EP, MacDonald DB, Boland L, et al. Personalized perioperative medicine: a scoping review of personalized assessment and communication of risk before surgery. Can J Anaesth. 2019;66(9):1026-37. doi:10.1007/s12630-019-01432-6.
- Sumin AN, Duplyakov DV, Belyalov FI, et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(8):5555. (In Russ.) Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И. и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5555. doi:10.15829/1560-4071-2023-5555. EDN MQQWMW
- Glance LG, Faden E, Dutton RP, et al. Impact of the Choice of Risk Model for Identifying Low-risk Patients Using the 2014 American College of Cardiology/American Heart Association Perioperative Guidelines. Anesthesiology. 2018;129(5):889-900. doi:10.1097/ALN.0000000000002341.
- Manekk RS, Gharde P, Gattani R, Lamture Y. Surgical Complications and Its Grading: A Literature Review. Cureus. 2022; 14(5):e24963. doi:10.7759/cureus.24963.
- Murashko SS, Berns SA, Pasechnik IN. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(1):3748. (In Russ.) Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3748. doi:10.15829/1728-8800-2024-3748.
- Belialov FI. RISK PREDICTION SCORES OF DISEASES. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(1):84-93. (In Russ.) Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):84-93. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93.
- Zabolotskikh IB, Trembach NV, Magomedov MA, et al. Structure and frequency of comorbidities and associated postoperative complications: a national observational multicenter study STOPRISK. Annals of Critical Care named after A.I. Saltanov. 2023;(3):43-57. (In Russ.) Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Магомедов М.А. и др. Структура и частота сопутствующих заболеваний и связанных

- с ними послеоперационных осложнений: национальное наблюдательное многоцентровое исследование STOPRISK. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023;(3):43-57. doi:10.21320/1818-474X-2023-3-43-57.
15. De la Plaza Llamas R, Ramia JM. Cost of postoperative complications: How to avoid calculation errors. World J Gastroenterol. 2020;26(21):2682-90. doi:10.3748/wjg.v26.i21.2682.
16. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. JAMA. 2020;324(3):279-90. doi:10.1001/jama.2020.7840.
17. Peterson BR, Cotton A, Foy AJ. Reevaluating the Cardiac Risk of Noncardiac Surgery Using the National Surgical Quality Improvement Program. Am J Med. 2021;134(12):1499-105. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.016.
18. Sokolova MM, Kirov MY, Shelygin KV. Postoperative delirium: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(6):184-91. (In Russ.) Соколова М.М., Киров М.Ю., Шелыгин К.В. Послеоперационный делирий: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(6):184-91. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-6-184-191.
19. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium [published correction appears in Eur J Anaesthesiol. 2018;35(9):718-719]. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(4):192-214. doi:10.1097/EJA.0000000000000594.
20. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Trends in Perioperative Venous Thromboembolism Associated with Major Noncardiac Surgery. TH Open. 2017;1(2):e82-e91. doi:10.1055/s-0037-1605360.
21. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):417-36. doi:10.1038/s41569-019-0166-5.
22. Sessler DI, Khanna AK. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. Intensive Care Med. 2018;44(6):811-22. doi:10.1007/s00134-018-5224-7.
23. Wright DE, Knuesel SJ, Nagarur A, et al. Examining Risk: A Systematic Review of Perioperative Cardiac Risk Prediction Indices. Mayo Clin Proc. 2019;94(11):2277-90. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.008.
24. Wong DJN, Oliver CM, Moonesinghe SR. Predicting postoperative morbidity in adult elective surgical patients using the Surgical Outcome Risk Tool (SORT). Br J Anaesth. 2017;119(1):95-105. doi:10.1093/bja/aex117.
25. Wong DJN, Harris S, Sahni A, et al. Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: An international prospective cohort study. PLoS Med. 2020;17(10):e1003253. doi:10.1371/journal.pmed.1003253.
26. Protopapa KL, Simpson JC, Smith NCE, et al. Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT), Br J Surg. 2014;101(13):1774-83. doi:10.1002/bjs.9638.
27. Kim TI, Brahmandam A, Skrip L, et al. Surgery for the Very Old: Are Nonagenarians Different? Am Surg. 2020;86(1):56-64. doi:10.1177/000313482008600129.
28. Kim S, Park J, Kwon JH, et al. The Charlson Comorbidity Index is associated with risk of 30-day mortality in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. Sci Rep. 2021;11(1):18933. doi:10.1038/s41598-021-98026-4.
29. Moraes CMT, Corrêa LM, Procópio RJ, et al. Tools and scores for general and cardiovascular perioperative risk assessment: a narrative review. Rev Col Bras Cir. 2022;49:e20223124. doi:10.1590/0100-6991e-20223124.
30. Che L, Xu L, Huang Y, Yu C. Clinical utility of the revised cardiac risk index in older Chinese patients with known coronary artery disease. Clin Interv Aging. 2017;13:35-41. doi:10.2147/CIA.S144832.
31. Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, et al. Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores [published correction appears in BMC Anesthesiol. 2019;19(1):58]. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):39. doi:10.1186/s12871-019-0694-x.
32. Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. BMJ Open. 2021;11(7):e045672. doi:10.1136/bmjopen-2020-045672.
33. Roshanov PS, Eikelboom JW, Sessler DI, et al. Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery (BIMS): an international prospective cohort study establishing diagnostic criteria and prognostic importance. Br J Anaesth. 2021;126(1):163-71. doi:10.1016/j.bja.2020.06.051.
34. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, et al. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(19):e017316. doi:10.1161/JAHA.120.017316.

# Возможности качественного и полуколичественного анализа перфузии миокарда по данным стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом в диагностике обструктивного атеросклероза коронарных артерий

Соболева Г. Н.<sup>1</sup>, Пивоварова А. И.<sup>1</sup>, Стукалова О. В.<sup>1</sup>, Терновой С. К.<sup>1,2</sup>, Карпов Ю. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Оценить возможности качественного и полуколичественного анализа перфузии миокарда по данным стресс-магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с аденозинтрифосфатом с определением полуколичественных критериев снижения перфузии миокарда на фоне обструктивного атеросклероза коронарных артерий (КА) — стеноза  $\geq 50\%$ .

**Материал и методы.** Перфузионная стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом была выполнена 49 пациентам с вероятной или уже диагностированной ишемической болезнью сердца. Полученные изображения были оценены качественно и полуколичественно. За стресс-индуцированный дефект перфузии принимали зону сниженной интенсивности сигнала при первом прохождении контрастного препарата на фоне стресса. Полуколичественный анализ был основан на построении кривых интенсивности сигнала поступления контрастного препарата в полость левого желудочка и в миокард.

**Результаты.** Обнаружение стресс-индуцированных дефектов перфузии по данным стресс-МРТ сердца было статистически значимо ассоциировано с наличием стеноза КА  $\geq 50\%$  ( $p < 0,001$ ) с показателями чувствительности и специфичности метода 74,3 и 59,8%, соответственно. Медиана индекса резерва миокардиальной перфузии (иРМП) была статистически значимо ниже в зонах бассейнов кровоснабжения КА со стенозом  $\geq 50\%$  (1,25 [1,14-1,56], чем в зонах со стенозом  $< 50\%$  (1,44 [1,21-1,70]) ( $p = 0,034$ ). иРМП  $\leq 1,33$  в зонах бассейнов кровоснабжения КА позволяет предполагать наличие стеноза КА  $\geq 50\%$  (чувствительность 64,52%, специфичность 63,95%). Площадь под кривой  $= 0,629 \pm 0,056$ ; (0,519-0,738)

( $p = 0,034$ ). Установлена обратная связь средней силы значения глобального иРМП с количеством стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда ( $r = -0,502$ ,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Разработанная методика проведения полуколичественного анализа с определением иРМП эффективна в выявлении обструктивной ишемической болезни сердца на фоне атеросклероза КА  $\geq 50\%$  в дополнение к качественному анализу.

**Ключевые слова:** стресс-МРТ сердца, перфузионная МРТ сердца, аденозинтрифосфат, ишемическая болезнь сердца, резерв перфузии миокарда, атеросклероз коронарных артерий.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 31/03-2024

Рецензия получена 22/04-2024

Принята к публикации 12/05-2024



**Для цитирования:** Соболева Г. Н., Пивоварова А. И., Стукалова О. В., Терновой С. К., Карпов Ю. А. Возможности качественного и полуколичественного анализа перфузии миокарда по данным стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом в диагностике обструктивного атеросклероза коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4000. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4000. EDN SLOMLJ

## Potential of qualitative and semi-quantitative analysis of myocardial perfusion according to stress adenosine triphosphate perfusion cardiac MRI in the diagnosis of obstructive coronary artery disease

Soboleva G. N.<sup>1</sup>, Pivovarova A. I.<sup>1</sup>, Stukalova O. V.<sup>1</sup>, Ternovoy S. K.<sup>1,2</sup>, Karpov Yu. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the potential of qualitative and semi-quantitative analysis of stress adenosine triphosphate perfusion cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with obstructive coronary artery disease (CAD) with stenosis  $\geq 50\%$ .

**Material and methods.** Cardiac adenosine triphosphate perfusion stress MRI was performed in 49 patients with suspected or diagnosed CAD. The images were assessed qualitatively and semi-quantitatively. A zone of reduced signal intensity during the first passage of a contrast

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: hl.barbashova@gmail.com

[Соболева Г. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6484-5884, Пивоварова А. И. — аспирант отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-0670-778X, Стукалова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-8377-2388, Терновой С. К. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с. отдела томографии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии, ORCID: 0000-0002-7667-9043, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1480-0458].

bolus with stress was taken as a stress-induced perfusion defect. Semi-quantitative analysis was based on the construction of signal intensity curves of the contrast agent entering the left ventricular cavity and into the myocardium.

**Results.** The detection of stress-induced perfusion defects according to cardiac stress MRI was significantly associated with coronary artery stenosis  $\geq 50\%$  ( $p < 0,001$ ) with sensitivity and specificity of 74,3 and 59,8%, respectively. The median myocardial perfusion reserve index (MPRI) was significantly lower in areas of coronary artery blood supply systems with stenosis  $\geq 50\%$  (1,25 [1,14-1,56]) than in areas with stenosis  $< 50\%$  (1,44 [1,21-1,70]) ( $p = 0,034$ ). MPRI  $\leq 1,33$  in the areas of the coronary artery blood supply suggests coronary artery stenosis  $\geq 50\%$  (sensitivity, 64,52%, specificity, 63,95%; area under the curve  $= 0,629 \pm 0,056$ ; (0,519-0,738) ( $p = 0,034$ )). An inverse relationship was established between the mean global MPRI and the number of stress-induced myocardial perfusion defects ( $r = -0,502$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** The developed technique of a semi-quantitative analysis with MPRI determination is effective in identifying obstructive CAD with stenosis  $\geq 50\%$  in addition to qualitative analysis.

**Keywords:** cardiac stress MRI, cardiac perfusion MRI, adenosine triphosphate, coronary artery disease, myocardial perfusion reserve, coronary artery atherosclerosis.

**Relationships and Activities:** none.

Soboleva G.N. ORCID: 0000-0002-6484-5884, Pivovarova A.I.\* ORCID: 0000-0003-0670-778X, Stukalova O.V. ORCID: 0000-0001-8377-2388, Ternovoy S.K. ORCID: 0000-0002-7667-9043, Karpov Yu.A. ORCID: 0000-0003-1480-0458.

\*Corresponding author:  
hl.barbashova@gmail.com

**Received:** 31/03-2024

**Revision Received:** 22/04-2024

**Accepted:** 12/05-2024

**For citation:** Soboleva G.N., Pivovarova A.I., Stukalova O.V., Ternovoy S.K., Karpov Yu.A. Potential of qualitative and semi-quantitative analysis of myocardial perfusion according to stress adenosine triphosphate perfusion cardiac MRI in the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4000. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4000. EDN SLOMLJ

АТФ — аденозинтрифосфат, ДИ — доверительный интервал, КА — коронарные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИРМП — индекс резерва миокардиальной перфузии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МПЛЖ — максимальный подъем кривой интенсивности сигнала в полости левого желудочка, МПМ — максимальный подъем кривой интенсивности сигнала в миокарде, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОА — огибающая артерия, ОМПЛЖ — относительный максимальный подъем кривой интенсивности сигнала в полости ЛЖ, ПТВ — предстесовая вероятность, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Пациентам с подозрением на наличие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), при отсутствии высокой клинической вероятности ИБС, в качестве начального этапа диагностики рекомендовано проведение неинвазивных визуализирующих нагрузочных тестов.
- Стресс-магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца — метод диагностики ИБС, приобретающий широкое распространение в мировой практике, характеризуется отсутствием лучевой нагрузки на пациента и высокой диагностической точностью в выявлении ишемии миокарда.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Продemonстрированы возможности применения стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом в диагностике стресс-индуцированной ишемии миокарда на фоне обструктивного атеросклероза коронарных артерий.
- Представлена методика проведения полуколичественного анализа перфузии миокарда с определением пороговой величины индекса резерва перфузии миокарда для выявления обструктивного атеросклероза коронарных артерий.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- For patients with suspected stable coronary artery disease (CAD), in the absence of a high clinical probability of CAD, non-invasive imaging stress tests are recommended as an initial diagnostic step.
- Stress cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is a method for CAD diagnosis, which is becoming widespread in world practice, characterized by the absence of radiation exposure to the patient and high diagnostic accuracy in detecting myocardial ischemia.

#### What might this study add?

- The potential of stress adenosine triphosphate perfusion cardiac MRI in the diagnosis of stress-induced myocardial ischemia against the background of obstructive CAD have been demonstrated.
- A method of semi-quantitative analysis of myocardial perfusion with determination of myocardial perfusion reserve index threshold for identifying obstructive CAD is presented.

## Введение

Ранняя диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) — важная стратегия, направленная

на снижение смертности и инвалидизации населения вследствие ИБС и ее осложнений. Инвазивная коронарография (КАГ) остается "золотым стандар-

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов (n=49)

| Показатель                                                                       | n (%); M±SD; Me [Q25-Q75] |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Пол                                                                              | женский                   |
|                                                                                  | 32 (65,3)                 |
|                                                                                  | мужской                   |
|                                                                                  | 17 (34,7)                 |
| Возраст, лет                                                                     | 65,00 [59,0-67,0]         |
| ПТВ ИБС*                                                                         | 14 [11-22]                |
| Сахарный диабет 2 типа                                                           | 34 (69,4)                 |
| Артериальная гипертензия                                                         | 42 (85,7)                 |
| Курение                                                                          | 8 (16,3)                  |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям                 | 19 (38,8)                 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                             | 29,69±4,16                |
| Скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 87 [74,0-96,0]            |
| Стеноз КА ≥50%                                                                   | 23 (46,9)                 |
| Типичная стенокардия                                                             | 13 (26,5)                 |
| Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием в анамнезе                 | 6 (12,2)                  |

Примечание: \* — ПТВ ИБС оценена только у лиц с подозрением на наличие ИБС. КА — коронарные артерии, ПТВ ИБС — предстесовая вероятность ишемической болезни сердца.

том" диагностики ИБС, однако ее проведение рекомендовано пациентам с типичной клинической картиной и высокой предстесовой вероятностью (ПТВ) ИБС. У пациентов с промежуточной или низкой ПТВ при наличии факторов риска ИБС оптимальной тактикой ведения является проведение неинвазивных визуализирующих нагрузочных тестов и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-ангиографии коронарных артерий (КА) [1, 2]. Одним из таких методов, включенных в настоящие клинические рекомендации, является метод стресс-магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с фармакологической пробой с аде-нозинтрифосфатом (АТФ) [3].

Стресс-МРТ сердца обладает высокой диагностической точностью и прогностической ценностью [4, 5]. Основными преимуществами МРТ являются высокое пространственное разрешение и отсутствие лучевой нагрузки.

В международной практике преимущественно используется качественный анализ перфузии миокарда, выполнение которого зависит от навыка и опыта оператора. На протяжении последних десятилетий разрабатываются методы полуколичественного и полностью количественного анализа перфузии миокарда, основанные на оценке характеристик кривых интенсивности сигнала при первом прохождении контрастного препарата [6]. Несмотря на накопленный мировой опыт изучения перфузии миокарда методом стресс-МРТ сердца, стандартизированные протоколы с описанием применения полуколичественных параметров перфузии миокарда в клинической практике отсутствуют, а их использование остается предметом научных исследований. Разработка полуколичественных критериев нарушения перфузии миокарда по данным стресс-МРТ с фармакологической пробой

с АТФ позволит преодолеть недостатки качественного анализа и усовершенствовать неинвазивную диагностику ИБС.

Цель настоящего исследования — оценка возможностей качественного и полуколичественного анализа перфузии миокарда по данным стресс-МРТ с АТФ и определение полуколичественных критериев снижения резерва перфузии миокарда на фоне обструктивного атеросклероза КА.

## Материал и методы

**Клиническая характеристика.** Стресс-МРТ сердца с АТФ проводилась пациентам для верификации диагноза ИБС или пациентам с уже диагностированной ИБС за период 2022-2023гг на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens). Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого". Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение стресс-МРТ сердца с АТФ.

В исследование были включены 49 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. Преимущественно были включены пациенты с промежуточной или низкой вероятностью ИБС при наличии ее факторов риска, из которых самым распространенным был сахарный диабет 2 типа (69,4%). У 12,2% пациентов ранее была верифицирована ИБС и было выполнено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием в анамнезе. Типичная стенокардия наблюдалась в 26,5% случаев. Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом в данное исследование включены не были. У всех пациентов была выполнена оценка степени атеросклеротического поражения КА с помощью инвазивной КАГ или МСКТ-ангиографии КА. При выявлении стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда

пациентам было рекомендовано проведение инвазивной КАГ. При отсутствии стресс-индуцированной ишемии миокарда по данным стресс-МРТ сердца с АТФ атеросклеротическое поражение КА исключали с помощью МСКТ-ангиографии КА. Если при проведении МСКТ-ангиографии КА было выявлено стенозирование КА  $\geq 50\%$ , пациенты дополнительно направлялись на уточнение степени стенозирования КА с помощью инвазивной КАГ. В таком случае степень атеросклеротического поражения КА определялась по данным инвазивной КАГ. У пациентов с чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластикой со стентированием в анамнезе при отсутствии стресс-индуцированных дефектов перфузии по данным стресс-МРТ сердца степень стенозирования КА определялась по данным предшествующей КАГ. Таким образом, инвазивная КАГ была проведена у 33 пациентов. За обструктивное поражение КА принималось наличие стеноза просвета КА  $\geq 50\%$  на момент исследования. Обструктивное атеросклеротическое поражение КА (стеноз просвета КА  $\geq 50\%$ ) было выявлено у 46,9% пациентов.

Исследование не проводили пациентам с абсолютными противопоказаниями к проведению нагрузочных проб, такими как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность. Наличие нарушений проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада II-III ст., синусовая брадикардия  $< 50$  уд./мин), гипотония  $< 90/60$  мм рт.ст. и наличие бронхообструктивного синдрома являлись противопоказаниями к введению АТФ. Также исследование не выполнялось пациентам с противопоказаниями к выполнению МРТ и к введению контрастного препарата, пациентам с хронической болезнью почек со снижением скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Пациентам с нарушениями ритма сердца в виде частой экстрасистол, постоянной формой или частыми пароксизмами фибрилляции и трепетания предсердий исследование не проводилось во избежание тех-

нических затруднений интерпретации данных из-за зависимости качества изображений от частоты и регулярности сердечного ритма.

**Протокол исследования.** Стресс-МРТ сердца с АТФ выполнялась на фоне предварительной отмены антиангинальной терапии за 48 ч до исследования и отказа от кофеин-содержащих продуктов за 12 ч до процедуры. Исследование выполнялось по описанному ранее протоколу и включало проведение стандартных кино-последовательностей, оценку перфузии миокарда в покое и после 10-минутной паузы на фоне инфузии стресс-агента [7]. В качестве фармакологической нагрузки был использован АТФ со скоростью инфузии 160 мкг/кг/мин и продолжительностью введения до 3-6 мин или до достиже-

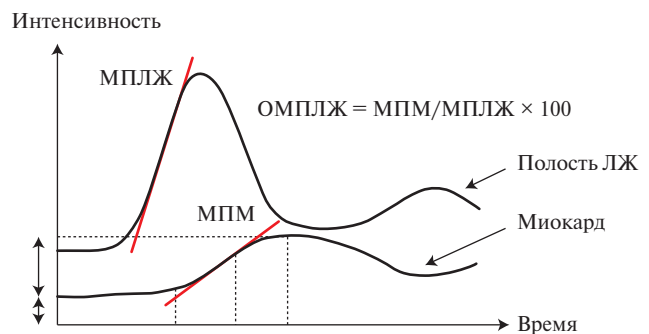


Рис. 1 Расчет относительного максимального подъема кривой интенсивности сигнала пула крови ЛЖ. [Адаптировано из руководства по эксплуатации программного обеспечения Philips IntelliSpace пакета "SA-анализа временного контрастного усиления левого желудочка"].

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, МПМ — максимальный подъем кривой интенсивности сигнала в миокарде, МПЛЖ — максимальный подъем кривой интенсивности сигнала в полости ЛЖ, ОМПЛЖ — относительный максимальный подъем кривой интенсивности сигнала в полости ЛЖ.

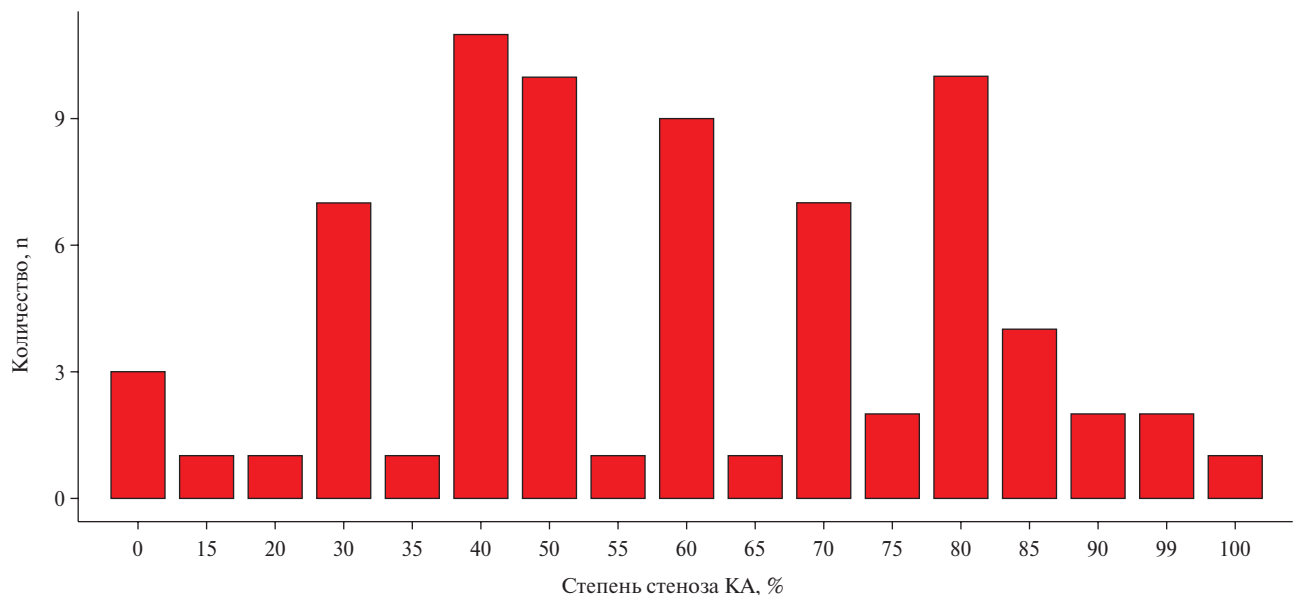


Рис. 2 Распределение степени стенозирования КА в бассейнах кровоснабжения ПНА, ПКА и ОА.

Примечание: КА — коронарные артерии, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия.

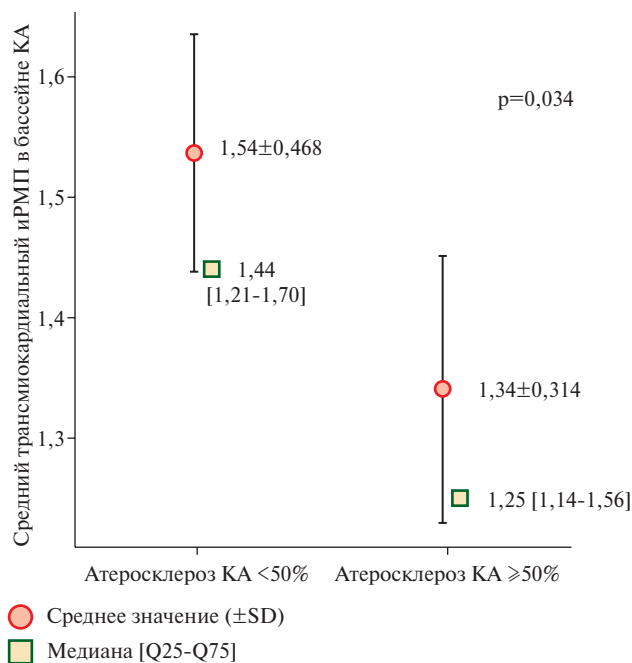


Рис. 3 Значение трансмиокардиального кровотока иРМП в зонах бассейнов кровоснабжения КА.

Примечание: иРМП — индекс резерва миокардиальной перфузии, КА — коронарные артерии.

ния гемодинамического ответа (прирост ЧСС >10 уд./мин). Второй болюс контрастного препарата вводился за минуту до окончания инфузии АТФ. Были получены изображения по короткой оси левого желудочка (ЛЖ) на уровне базальных, средних и верхушечных сегментов. Эффективность фармакологической нагрузки оценивалась визуально по изменению сигнала от селезенки на изображениях стресса. С целью получения изображений удовлетворительного качества для дальнейшего проведения полуколичественного анализа были использованы последовательности с коррекцией дыхания и движений.

**Анализ изображений.** Интерпретация полученных изображений проводилась в соответствии с 16-сегментной моделью миокарда ЛЖ Американского общества кардиологов. Изображения были оценены качественно и полуколичественно.

За стресс-индуцированный дефект принималась зона пониженной интенсивности сигнала при первом прохождении контрастного препарата, определяемая не менее чем на 3-х последовательных изображениях стресса при отсутствии таковой на изображениях покоя. Проба расценивалась как положительная при обнаружении стресс-индуцированных дефектов перфузии методом качественного анализа.

Полуколичественный анализ основан на построении кривых интенсивности сигнала поступления контрастного препарата в полость ЛЖ и в миокард с помощью программного обеспечения Philips IntelliSpace. Определение границ эндокарда и эпикарда было определено вручную. Для оценки миокардиальной перфузии были использованы показатели максимального подъема кривой интенсивности сигнала в миокарде (МПМ), максимального подъема кривой интенсивности сигнала в полости ЛЖ (МПЛЖ) и относительного максималь-

ного подъема кривой интенсивности сигнала в полости ЛЖ (ОМПЛЖ). ОМПЛЖ был рассчитан как отношение МПМ к МПЛЖ (ОМПЛЖ = МПМ / МПЛЖ × 100). За индекс резерва миокардиальной перфузии (иРМП) принималось отношение ОМПЛЖ на нагрузке к ОМПЛЖ в покое (рисунок 1).

Сегменты миокарда были распределены на зоны в соответствии с кровоснабжением основных КА: передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии (ПКА). Сегменты 1, 2, 7, 8, 13, 14 соответствовали зоне бассейна кровоснабжения ПНА, сегменты 5, 6, 11, 12, 16 — ОА, сегменты 3, 4, 9, 10, 15 — ПКА. Средний иРМП был рассчитан для каждой зоны бассейнов кровоснабжения ПНА, ОА и ПКА. Глобальный иРМП был рассчитан, как среднее 16 сегментов миокарда.

**Статистический анализ.** Категориальные данные клинической характеристики пациентов описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели были оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка и описывались с помощью среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении и с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75) в случае отличия распределения от нормального. Зависимость положительного результата стресс-МРТ и выявления дефектов перфузии миокарда по зонам бассейнов кровоснабжения основных КА от наличия обструктивного поражения КА проводилась при сравнении процентных долей 4-польных таблиц сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Построение прогностической модели вероятности наличия стенозирования КА ≥50% в зависимости от обнаружения стресс-индуцированных дефектов перфузии выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Сравнение двух групп по количественному показателю, при распределении, отличном от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости полуколичественного показателя перфузии миокарда при прогнозировании наличия обструктивного атеросклероза применялся метод анализа ROC-кривых. Корреляционный анализ между иРМП и количеством дефектов проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость иРМП от количества дефектов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 4.0.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия), Jamovi 2.3.28.0.

## Результаты

Положительный результат стресс-МРТ сердца был статистически значимо ассоциирован с наличием стеноза КА ≥50% ( $p < 0,001$ ). Стресс-индуцированные дефекты перфузии были обнаружены у 19 пациентов на фоне обструктивного стеноза КА ≥50%, носили как трансмуральный, так и субэндокардиальный характер. У 17 пациентов с отсутствием стеноза КА ≥50% результат стресс-МРТ был отрицательным. У 9 пациентов дефекты перфузии выявлялись на фоне необструктивного

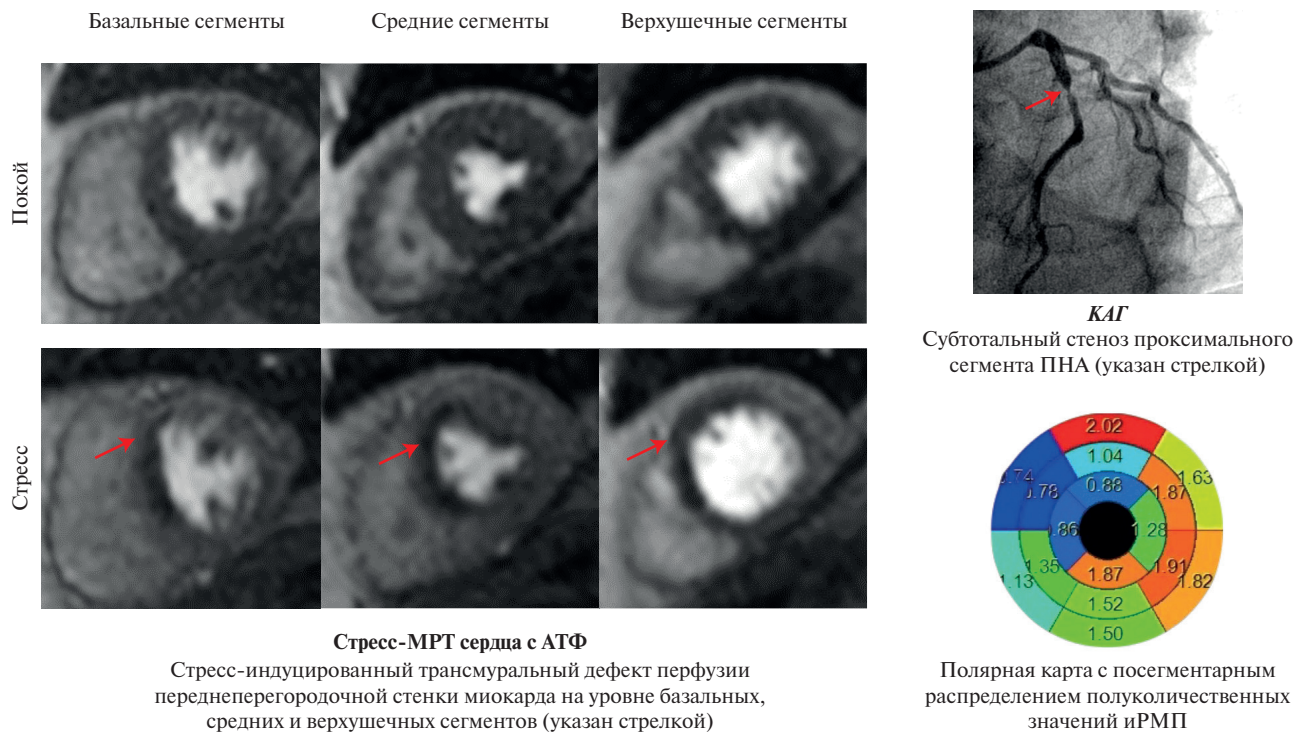


Рис. 4 Стресс-индуцированные трансмуральные дефекты перфузии миокарда в зоне бассейна кровоснабжения ПНА у пациента с клинической картиной стенокардии напряжения, субтотальным стенозом ПНА.

По данным качественного анализа обнаружены стресс-индуцированные трансмуральные дефекты перфузии передней и переднеперегородочной стенок миокарда, локализация которых соответствует области бассейна кровоснабжения ПНА. Представлена полярная карта с распределением полуколичественных значений иРМП для каждого сегмента. Зоны с пониженным резервом перфузии миокарда окрашены в синий цвет.

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат, иРМП — индекс резерва миокардиальной перфузии, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

поражения КА, имели циркулярный субэндокардиальный характер и были расценены, как проявление микрососудистой дисфункции КА. У 4 пациентов со стенозом КА  $\geq 50\%$  стресс-индуцированные дефекты перфузии не выявлялись, вероятно, вследствие отсутствия гемодинамически значимого стенозирования КА.

Проводилась качественная оценка перфузии миокарда по зонам, соответствующим бассейнам кровоснабжения основных КА. 10 областей не анализировались ввиду наличия артефактов на изображениях. Всего проанализировано 137 зон, соответствующих бассейнам кровоснабжения основных КА. При отсутствии атеросклероза в бассейне КА  $\geq 50\%$  в 61 зоне (59,8%) стресс-индуцированные дефекты перфузии миокарда отсутствовали, а в 41 зоне (40,2%) были обнаружены. При наличии стеноза КА  $\geq 50\%$  в 26 зонах (74,3%) были выявлены стресс-индуцированные дефекты перфузии, а в 9 зонах (25,7%) стресс-индуцированные дефекты перфузии обнаружены не были. Гистограмма степени стенозирования КА в зонах бассейнов кровоснабжения ПНА, ПКА и ОА представлена на рисунке 2.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая мо-

дель для определения вероятности атеросклеротического поражения КА  $\geq 50\%$  в зоне, соответствующей бассейну кровоснабжения ПНА, ПКА или ОА в зависимости от наличия стресс-индуцированного дефекта перфузии в данной области. Шансы обнаружения стресс-индуцированной ишемии миокарда в зоне бассейна кровоснабжения КА со стенозом  $\geq 50\%$  были выше в 4,3 раза, по сравнению с обнаружением дефектов перфузии на фоне отсутствия стеноза КА  $\geq 50\%$ . Различия шансов были статистически значимыми (95% доверительный интервал (ДИ): 1,8-10,1;  $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 74,3 и 59,8%, соответственно. Точность метода составила 63,5%, положительная прогностическая ценность — 38,8%, отрицательная прогностическая ценность — 87,1%.

После исключения МРТ-исследований с неудовлетворительным качеством изображений и наличием артефактов полуколичественный анализ был выполнен у 41 пациента.

Было проанализировано значение трансмиокардиального среднего иРМП в 123 зонах бассейнов кровоснабжения ПНА, ОА и ПКА в зависимости от наличия обструктивного поражения КА (рисунк 3). Медиана трансмиокардиального иРМП

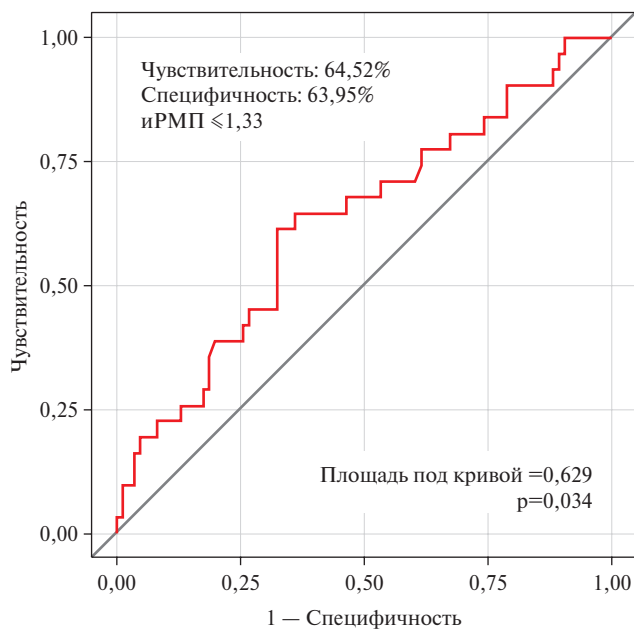


Рис. 5 Определение пороговой величины иРМП для выявления стеноза КА  $\geq 50\%$  методом построения ROC-кривых.

Примечание: иРМП — индекс резерва миокардиальной перфузии, КА — коронарные артерии.

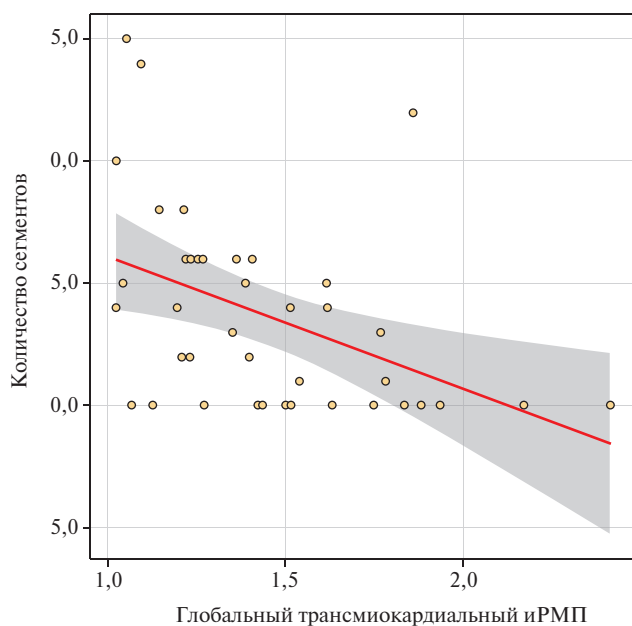


Рис. 6 Взаимосвязь глобального иРМП и количества пораженных сегментов при положительном результате стресс-МРТ сердца с АТФ.

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат, иРМП — индекс резерва миокардиальной перфузии, МРТ — магнитно-резонансная томография.

была статистически значимо ниже в зонах бассейнов кровоснабжения стенозированных КА  $\geq 50\%$  1,25 [95% ДИ: 1,14–1,56], чем в зонах со стенозом  $< 50\%$  (1,44 [95% ДИ: 1,21–1,70] ( $p=0,034$ )).

На рисунке 4 представлен пример стресс-МРТ сердца у пациента с клинической картиной типичной стенокардии напряжения, субтотальным поражением проксимального сегмента ПНА. Данный пример демонстрирует эффективность применения качественной и полуколичественной оценок перфузии миокарда в выявлении дефектов перфузии на фоне обструктивного поражения КА.

На рисунке 5 представлена ROC-кривая, отражающая соотношение между чувствительностью и специфичностью иРМП в диагностике стеноза КА  $\geq 50\%$ . Площадь под кривой составила  $0,629 \pm 0,056$  с 95% ДИ: 0,519–0,738. Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,034$ ). Значение показателя иРМП  $\leq 1,33$  в зонах бассейнов кровоснабжения ПНА, ОА и ПКА позволяет предполагать наличие стеноза КА  $> 50\%$  со значениями чувствительности 64,52%, специфичности 63,95%.

При оценке взаимосвязи значения глобального иРМП с количеством стресс-индуцированных дефектов перфузии была установлена обратная связь средней силы ( $r=-0,502$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 6). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{количество стресс-индуцированных дефектов перфузии у пациента}} = -5,431 \times X_{\text{глобальный иРМП}} + 11,546.$$

При увеличении глобального иРМП на 1 следует ожидать уменьшения количества стресс-индуцированных дефектов перфузии на 5,4. Полученная модель объясняет 19,4% наблюдаемой дисперсии значения количества стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда.

## Обсуждение

В представленном исследовании продемонстрированы возможности стресс-МРТ сердца в диагностике ИБС на фоне обструктивного атеросклероза КА с описанием качественной оценки и расчета полуколичественных показателей перфузии миокарда.

Выявление ишемических дефектов перфузии по данным стресс-МРТ с введением вазодилататоров положено в основу качественного анализа этого метода и широко используется в мировой практике. Данные метаанализа подтверждают высокую диагностическую точность использования визуальной оценки стресс-МРТ сердца в диагностике ИБС в сравнении с применением инвазивной КАГ или измерением фракционного резерва кровотока в качестве эталонного стандарта [8]. В проспективное исследование CE-MARC (Clinical Evaluation of Magnetic Resonance imaging in Coronary heart disease) были включены 752 пациента с вероятной ИБС, которым проводились стресс-МРТ и однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Полученные результаты сравнивались с инвазивной КАГ в качестве референсного метода. Чувствительность

стресс-МРТ в выявлении ИБС составила 87% и превысила таковую для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (67%) при одинаковой специфичности этих методов (83%) [9]. Также в недавно завершенном исследовании GadaCad tivendor с включением 764 пациентов, посвященном определению гемодинамически значимых стенозов при одно- и многососудистом поражении КА, стресс-МРТ в сравнении с данными КАГ имела чувствительность 79 и 87%, и специфичность 87 и 73%, соответственно [10]. Сравнение различных методов показало наиболее высокие диагностические характеристики стресс-МРТ в сопоставлении с данными измерений фракционного резерва кровотока, рассчитанные по пациенту (чувствительность 90%, специфичность 94%) и по сосуду (чувствительность 91%, специфичность 85%) [11].

Представленные данные получены в результате проведения многоцентровых исследований, с привлечением нескольких опытных экспертов для одновременного анализа одних и тех же изображений. В клинической практике по мере более широкого внедрения метода стресс-МРТ очевидна необходимость разработки метода автоматического анализа, не зависящего от опыта оператора. Наиболее точным и объективным методом оценки перфузии является количественный анализ, т.к. определение показателей перфузии позволяет выявить недостаточность коронарного кровотока в сложных ситуациях: у больных с 3-сосудистым поражением КА, с микрососудистой дисфункцией. Однако количественная оценка перфузии миокарда при выполнении МРТ является сложной задачей, требующей проведения предварительной экспериментальной работы на каждом магнитно-резонансном томографе, поэтому количество исследований с подобным подходом ограничено. В связи с этим были разработаны программные продукты, позволяющие проводить полуколичественный анализ перфузии миокарда на основании кривых интенсивности сигнала поступления контрастного препарата в полость ЛЖ и контрастирования миокарда.

В настоящей работе продемонстрирована диагностическая точность анализа перфузии миокарда по данным стресс-МРТ сердца с АТФ, оцененная качественно и полуколичественно. Обнаружение дефектов перфузии миокарда методом визуального анализа в зоне кровоснабжения основных КА свидетельствует о наличии атеросклеротического поражения КА  $\geq 50\%$  с показателями чувствительности и специфичности метода 74,3 и 59,8%, соответственно. Вычисленный иРМП  $\leq 1,33$  в зонах бассейнов кровоснабжения ПНА, ОА и ПКА позволяет предполагать наличие стеноза КА  $\geq 50\%$  со значениями чувствительности 64,52%, специфичности 63,95%. Такое исследование выполнено впервые в Российской Федерации. Некоторое сни-

жение показателей чувствительности и специфичности по отношению к таковым в цитируемых выше исследованиях обусловлено ограничениями исследования и различием в предмете исследования. В нашем исследовании в качестве обструктивного стеноза был выбран показатель  $\geq 50\%$ , оцененный с помощью инвазивной КАГ и МСКТ-ангиографии КА без оценки гемодинамической значимости стеноза КА методом инвазивного измерения фракционного резерва кровотока, однако большая часть пациентов имела пограничную степень стенозирования в пределах 50-80%. Также стоит отметить, что значительная доля включенных в исследование пациентов имела сахарный диабет 2 типа в качестве фактора риска ИБС. Среди данной популяции пациентов известно о широком распространении коронарной микрососудистой дисфункции, которая может быть обнаружена в виде диффузного снижения перфузии в субэндокардиальном слое миокарда по данным стресс-МРТ сердца [12-14]. Таким образом, сниженные показатели чувствительности и специфичности, низкая положительная прогностическая ценность метода могут быть объяснены выявлением стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда в связи распространенностью невысокой степени стенозирования КА, отсутствием данных о гемодинамически значимом стенозировании КА с помощью измерения фракционного резерва кровотока, а также в связи с вероятным наличием необструктивных форм ИБС в группе исследуемых больных.

Несмотря на широкое использование стресс-МРТ сердца в развитых странах, в РФ данный метод исследования применяется крайне редко. Одна из первых работ, посвященных оценке перфузии по данным стресс-МРТ сердца с дипиридамолом, была выполнена в НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова [15]. Это исследование было посвящено выявлению гемодинамически значимых стенозов у больных с симптомами ИБС и включало в себя не только качественную, но и количественную оценку перфузии, основанную на ручной калибровке кривых интенсивности сигнала. Последние работы в РФ, посвященные диагностике ИБС с помощью стресс-МРТ, проводились с использованием качественного анализа [16, 17].

В качестве фармакологического стресс-агента в настоящем исследовании был использован АТФ. Результаты полученных исследований свидетельствует о сопоставимых гемодинамических эффектах при применении аденозина и АТФ [18]. Стоит отметить, что АТФ рекомендован в качестве стресс-агента по данным международных протоколов Общества сердечно-сосудистого магнитного резонанса при проведении стресс-МРТ сердца [19].

Постобработка изображений с целью получения кривых интенсивности сигнала для расчета

полуколичественных показателей иРМП проводилась в соответствии с рекомендациями Общества сердечно-сосудистого магнитного резонанса, посвященных стандартизированной интерпретации МРТ-изображений [20].

Наши данные совпадают с результатами исследований Nagel E, et al. (2003) и Yun CH, et al. (2015), доказавшими высокую эффективность полуколичественного анализа в выявлении обструктивной ИБС [21, 22]. Однако в настоящее время место полуколичественной оценки в клинической практике остается неясным ввиду использования разных методик полуколичественной постобработки. Для широкого внедрения полуколичественного анализа в клиническую практику требуется дальнейшее проведение исследований и стандартизация протоколов стресс-МРТ сердца [23].

Также была отмечена взаимосвязь между увеличением количества стресс-индуцированных дефектов, определенных визуально, и снижением глобального иРМП, которая может характеризовать степень тяжести преходящей ишемии. В настоящее время предлагается проведение субсегментарного анализа ишемии миокарда для более точного

определения тяжести стресс-индуцированного поражения миокарда [24].

## Заключение

Качественная оценка перфузии миокарда по данным стресс-МРТ сердца с АТФ может быть использована для выявления ишемии миокарда вследствие стеноза КА  $\geq 50\%$  с показателями чувствительности 74,3% и специфичности 59,8%. Использование представленной методики полуколичественной оценки с определением пороговой величины иРМП  $\leq 1,33$  эффективно для выявления стеноза КА  $> 50\%$  в бассейнах кровоснабжения ПКА, ПНА и ОА в дополнение к качественному анализу перфузии миокарда с показателями чувствительности и специфичности 64,52 и 63,95%, соответственно. Снижение глобального иРМП связано с количеством пораженных сегментов и может служить отражением степени тяжести стресс-индуцированной ишемии миокарда.

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

## Литература/References

- Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(11):4076. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашта- лап В.В. и др. Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические ре- комендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Karpov YuA, Barbarash OL, Boschenko AA, et al. Eurasian Guide- lines for the diagnostics and management of stable coronary ar- tery disease (2020-2021). Eurasian Heart Journal. 2021;(3):54- 93. (In Russ.) Карпов Ю.А., Барбараш О.Л., Бощенко А.А. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020- 2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(3):54- 93. doi:10.38109/2225-1685-2021-3-54-93.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Pezel T, Hovasse T, Lefèvre T, et al. Prognostic Value of Stress CMR in Symptomatic Patients With Coronary Stenosis on CCTA. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15(8):1408-22. doi:10.1016/ j.jcmg.2022.03.008.
- Sirajuddin A, Mirmomen SM, Kligerman SJ, et al. Ischemic Heart Disease: Noninvasive Imaging Techniques and Findings. Radiographics. 2021;41(4):990-1021. doi:10.1148/rg.2021200125.
- Zhou W, Sin J, Yan AT, et al. Qualitative and Quantitative Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance in Clinical Practice: A Comprehensive Review. Diagnostics (Basel). 2023;13(3):524. doi:10.3390/diagnostics13030524.
- Stukalova OV, Pivovarova AI, Soboleva GN, et al. Perfusion cardiac magnetic resonance with adenosine triphosphate in the diagno- sis of myocardial ischemia. REJR. 2023;13(2):63-74. (In Russ.) Стукалова О.В., Пивоварова А.И., Соболева Г.Н. и др. Пер- фузионная магнитно-резонансная томография сердца с аде- нозинтрифосфатом в диагностике ишемии миокарда. REJR. 2023;13(2):63-74. doi:10.21569/2222-7415-2023-13-2-63-74.
- Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiliadiades S, et al. Diagnostic per- formance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;252:229-33. doi:10.1016/ j.ijcard.2017.11.066.
- Biglands JD, Ibraheem M, Magee DR, et al. Quantitative Myo- cardial Perfusion Imaging Versus Visual Analysis in Diagnosing Myocardial Ischemia: A CE-MARC Substudy. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(5):711-8. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.019.
- Arai AE, Schulz-Menger J, Berman D, et al. GadoCAD In- vestigators. Gadobutrol-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Detection of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2020;76(13):1536-47. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.060.
- Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing co- ronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. Eur Heart J. 2017;38(13):991-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw095.
- Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, et al. Coronary micro- vascular dysfunction in diabetes mellitus. J Int Med Res. 2017; 45(6):1901-29. doi:10.1177/0300060516675504.
- Qi Y, Li L, Feng G, et al. Research Progress of Imaging Methods for Detection of Microvascular Angina Pectoris in Diabetic Pa- tients. Front Cardiovasc Med. 2021;8:713971. doi:10.3389/fcvm. 2021.713971.
- Im DJ, Hong SJ, Park EA, et al. Guidelines for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging from the Korean Society of Car- diovascular Imaging — Part 3: Perfusion, Delayed Enhancement, and T1- and T2 Mapping. Korean J Radiol. 2019;20(12):1562-82. doi:10.3348/kjr.2019.0411.

15. Gramovich VV, Sinitsyn VE, Gordin MP, et al. Quantitative myocardial perfusion assessment with magnetic resonance imaging in patients with coronary artery disease. *Cardiologia*. 2004;44(8):4-12. (In Russ.) Грамович В.В., Синицын В.Е., Гордин М.П. и др. Количественная оценка перфузии миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2004;44(8):4-12.
16. Buziashvili Yul, Matskeplishvili ST, Makarenko VN, et al. The role of contrast enhanced MRI in patient surveillance with ischemic heart disease. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2015;5(2):6. (In Russ.) Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Макаренко В.Н. и др. Роль магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в выборе тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015;5(2):6.
17. Obedinskii AA, Kurbatov VP, Obedinskaya NR, et al. Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with chronic occlusion of right coronary artery on clinical characteristics and stress MRI indicators in postoperative period. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2015;19(4):48-53. (In Russ.) Обединский А.А., Курбатов В.П., Обединская Н.Р. и др. Влияние чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики при хронической окклюзии правой коронарной артерии на клинические характеристики и показатели стресс-МРТ в послеоперационном периоде. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(4):48-53.
18. García-Baizán A, Millor M, Bartolomé P, et al. Adenosine triphosphate (ATP) and adenosine cause similar vasodilator effect in patients undergoing stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(4):675-82. doi:10.1007/s10554-018-1494-y.
19. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1.
20. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance — 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19. doi:10.1186/s12968-020-00610-6.
21. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(4):432-7. doi:10.1161/01.CIR.0000080915.35024.A9.
22. Yun CH, Tsai JP, Tsai CT, et al. Qualitative and semi-quantitative evaluation of myocardium perfusion with 3 T stress cardiac MRI. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:164. doi:10.1186/s12872-015-0159-1.
23. van Dijk R, van Assen M, Vliegenthart R, et al. Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):92. doi:10.1186/s12968-017-0393-z.
24. Le MTP, Zarinabad N, D'Angelo T, et al. Sub-segmental quantification of single (stress)-pass perfusion CMR improves the diagnostic accuracy for detection of obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):14. doi:10.1186/s12968-020-0600-1.

# Остаточный сброс после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: госпитальные исходы и клинические предикторы

Терещенко А. С., Меркулов Е. В.

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

**Цель.** Изучить госпитальные исходы пациентов с остаточным сбросом (ОС) через окклюдер и выявить предикторы его формирования после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО).

**Материал и методы.** Проанализированы данные 276 пациентов, которым выполнялось эндоваскулярное закрытие ООО за период 2018-2023 гг в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Всем пациентам выполнялся объем обследований, соответствующий клиническим рекомендациям. Наличие ОС в послеоперационном периоде оценивалось на основании чреспищеводной эхокардиографии с пузырьковой пробой. По результатам однофакторного регрессионного анализа выявлялись предикторы, ассоциированные с наличием ОС.

**Результаты.** ОС в послеоперационном периоде визуализировался у 50 пациентов, которые по частоте развития госпитальных осложнений были сопоставимы с 226 пациентами без признаков наличия ОС ( $p > 0,05$ ). По результатам однофакторного регрессионного анализа с наличием ОС в послеоперационном периоде ассоциировались следующие показатели: имплантация окклюдера Amplatzer PFO или Figulla Flex UNI (odds ratio (OR) 8,87; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,09-25,49), наличие сети Хиари (OR 8,26; 95% ДИ: 1,91-35,81), аневризмы межпредсердной перегородки по классификации Olivares-Reyes  $> 3$  (OR 2,37; 95% ДИ:

1,27-4,43), а также показатель LAVi  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup> (OR 4,01; 95% ДИ: 1,33-12,09) ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование окклюдеров Amplatzer PFO или Figulla Flex UNI, наличие сети Хиари, признаки дилатации левого предсердия и размер аневризмы по классификации Olivares-Reyes  $> 3$  являлись значимыми предикторами наличия ОС.

**Ключевые слова:** остаточный сброс, открытое овальное окно, эндоваскулярное закрытие.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 31/05-2024

Рецензия получена 07/06-2024

Принята к публикации 24/06-2024



**Для цитирования:** Терещенко А. С., Меркулов Е. В. Остаточный сброс после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: госпитальные исходы и клинические предикторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4060. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4060. EDN NYNLBP

## Residual shunt after endovascular patent *foramen ovale* closure: in-hospital outcomes and clinical predictors

Tereshchenko A. S., Merkulov E. V.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** To study the in-hospital outcomes of patients with residual shunt (RS) through the occluder and identify predictors of its formation after endovascular patent *foramen ovale* (PFO) closure.

**Material and methods.** We analyzed the data of 276 patients who underwent endovascular PFO closure for the period 2018-2023 at the Chazov National Medical Research Center. All patients underwent a scope of examinations that complied with clinical recommendations. RS in the postoperative period was assessed based on Transesophageal echocardiogram bubble study. Univariate regression analysis revealed RS predictors.

**Results.** RS in the postoperative period was visualized in 50 patients, who, in terms of the incidence of in-hospital complications, were comparable to 226 patients without RS ( $p > 0,05$ ). Univariate regression

analysis revealed the following indicators associated with postoperative RS: implantation of the Amplatzer PFO or Figulla Flex UNI occluder (odds ratio (OR) 8,87; 95% confidence interval (CI): 3,09-25,49), Chiari network (OR 8,26; 95% CI: 1,91-35,81), Olivares-Reyes class  $> 3$  interatrial septum aneurysm (OR 2,37; 95% CI: 1,27-4,43), as well as LAVi  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> (OR 4,01; 95% CI: 1,33-12,09) ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The use of Amplatzer PFO or Figulla Flex UNI occluders, the presence of a Chiari network, signs of left atrium dilatation, and Olivares-Reyes class  $> 3$  aneurysm were significant RS predictors.

**Keywords:** residual shunt, patent *foramen ovale*, endovascular closure.

**Relationships and Activities:** none.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Andrew034@yandex.ru

[Терещенко А. С. — к.м.н., с.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4198-0522, Меркулов Е. В. — д.м.н., г.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575].

Tereshchenko A. S.\* ORCID: 0000-0002-4198-0522, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575.

\*Corresponding author: Andrew034@yandex.ru

Received: 31/05-2024

Revision Received: 07/06-2024

Accepted: 24/06-2024

**For citation:** Tereshchenko A. S., Merkulov E. V. Residual shunt after endovascular patent *foramen ovale* closure: in-hospital outcomes and clinical predictors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7): 4060. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4060. EDN NYNLBP

ДИ — доверительный интервал, ИС — ишемическое событие, ЛП — левое предсердие, МПП — межпредсердная перегородка, ООО — открытое овальное окно, ОС — остаточный сброс, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, LAVi — Left Atrial Volume index, OR — odds ratio (отношение шансов), PASCAL — PFO-Associated Stroke Causal Likelihood, RoPe — Risk of Paradoxical Embolism.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- У 38% пациентов после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна в послеоперационном периоде отмечается сохранение остаточного сброса.
- Наличие патологического сброса увеличивает риск повторных ишемических событий головного мозга.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Дилатация левого предсердия, наличие сети Хиари, аневризмы межпредсердной перегородки, классифицируемой по Olivares-Reyes >3, ассоциировано с сохранением остаточного сброса.
- Достоверно не связаны с сохранением патологического сброса наличие постоянного шунта, аневризма межпредсердной перегородки, длина шунта >12 мм и высокая или возможная связь наличия открытого овального окна с ишемическими событиями головного мозга по системе PASCAL.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- In 38% of patients after endovascular patent *foramen ovale* closure, residual shunt persists in the postoperative period.
- Pathological shunt increases the risk of recurrent brain ischemic events.

#### What might this study add?

- Left atrium dilatation, the presence of a Chiari network, Olivares-Reyes class >3 interatrial septum aneurysm are associated with residual shunt.
- Permanent shunt, atrial septal aneurysm, shunt length >12 mm, and a strong or possible association of a patent *foramen ovale* with brain ischemic events are not significantly associated with the persistence of pathological shunt.

## Введение

Открытое овальное окно (ООО) — это малая аномалия развития сердца, являющаяся сохранившейся межпредсердной коммуникацией, необходимой для нормального кровообращения эмбриона [1, 2]. По разным данным ООО диагностируется у 17-35% людей во взрослом возрасте [3]. Частота выявления данной аномалии у мужчин и женщин, как правило, сопоставима [4, 5].

По мере развития транскатетерных методик лечения был разработан способ эндоваскулярного закрытия ООО путем имплантации в зону дефекта окклюдера [6]. Доказанные безопасность и эффективность такого рода вмешательств способствовали тому, что в настоящее время эндоваскулярное закрытие ООО является полноправной альтернативой "открытому" хирургическому вмешательству [2, 7].

В 1992г Bridges ND, et al. (1992) впервые представили данные о том, что эндоваскулярное закрытие ООО препятствует парадоксальной эмболии и, следовательно, снижает риск развития ишеми-

ческих инсультов [8]. В связи с этим, согласно клиническим рекомендациям, имплантация окклюдера в зону ООО показана пациентам с наличием в анамнезе криптогенного инсульта и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА), в качестве профилактики повторных ишемических событий (ИС) [9]. Тем не менее, в 38% случаев после имплантации окклюдера в послеоперационном периоде может визуализироваться остаточный сброс (ОС) [10, 11]. "Золотым стандартом" визуализации шунтирующего потока и оценки его значимости является чреспищеводная (ЧП-ЭхоКГ) эхокардиография (ЭхоКГ) с пузырьковой пробой [12]. При проведении пузырьковой пробы выполняется внутривенное введение физиологического раствора с микропузырьками воздуха, которые при наличии право-левостороннего сброса во время маневра Вальсальвы визуализируются в левых камерах сердца. На основании подсчета количества визуализируемых микропузырьков можно оценить размер шунтирующего потока [13, 14].

Опубликованные к настоящему времени данные об отдаленных последствиях сохранившегося ОС носят противоречивый характер. Так, в исследовании Windecker S, et al. (2000), включавшем 80 пациентов с ООС, сохранившийся ОС в 4 раза увеличивал риск развития повторных ИС [15]. В то же время, по данным Taggart NW, et al. (2017), проанализировавших результаты эндоваскулярного закрытия ООС у 730 пациентов, не было выявлено ассоциаций между наличием ОС в послеоперационном периоде и развитием повторных криптогенных инсультов и/или ТИА — отношение рисков (Hazard Ratio, HR) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,19–3,37;  $p=0,77$  [16]. Тем не менее поиск предикторов, ассоциированных с наличием ОС на госпитальном этапе после эндоваскулярного закрытия ООС, остается актуальной исследовательской задачей.

## Материал и методы

В проспективное клиническое исследование были включены 276 пациентов, которым в плановом порядке было выполнено эндоваскулярное закрытие ООС в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" за период 2018–2023 гг.

В исследование включали пациентов с наличием в анамнезе перенесенных криптогенного инсульта и/или ТИА. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение медицинского вмешательства и участие в клиническом исследовании.

Всем больным выполняли полный объем лечебных и диагностических мероприятий в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ООС Минздрава России [9]. Связь между криптогенным инсультом и наличием ООС оценивалась на основании подсчета баллов по шкале RoPe (Risk of Paradoxical Embolism) [17] и затем классифицировалась в соответствии с системой PASCAL (The PFO-Associated Stroke Causal Likelihood Classification System)<sup>1</sup>.

У всех пациентов перед проведением эндоваскулярного закрытия ООС оценивались клиничко-анамнестические данные и результаты инструментальных (ЭхоКГ, ЧП-ЭхоКГ) исследований. Для оценки объема патологического право-левостороннего сброса при ЧП-ЭхоКГ выполнялась пузырьковая проба с маневром Вальсальвы в рамках которой "средним" считался сброс при визуализации <20 микропузырьков в левых камерах сердца, "большим" — сброс с визуализацией ≥20 микропузырьков вплоть до занавеса. При визуализации аневризмы межпредсердной перегородки (МПП) ее тип определялся на основании классификации Olivares-Reyes [18].

На госпитальном этапе всем пациентам в течение 24 ч после вмешательства выполняли ультразвуковой контроль состояния имплантированного окклюдера с проведением пузырьковой пробы. Оценку возможных ассоциаций клиничко-анамнестических данных, а также

результатов инструментальных исследований с наличием ОС после закрытия ООС выполняли на основании однофакторного регрессионного анализа. Через 1, 6 и 12 мес. всем пациентам проводилась ультразвуковая оценка эндокардиализации в рамках повторного визита.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения SPSS Statistica v. 26 ("IBM", США) и JMP Pro 17 ("SAS", США). Проверка распределения количественных переменных на соответствие закону нормального распределения выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели с распределением, отличным от нормального, описаны в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Качественные признаки — в виде абсолютного значения, долей и частот выявления признака  $n$  (%). Сопоставление двух независимых групп по количественным переменным осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Значимость различий между изучаемыми несвязанными группами для качественных признаков выполнена с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки связи отдельных показателей и исходов применяли модель бинарной логистической регрессии с оценкой отношения шансов (OR — odds ratio) и 95% ДИ. Уровень значимости при проверке статистических гипотез установлен на уровне  $p<0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в анализ, составил  $44,1 \pm 12,2$  лет. Подавляющее число пациентов составляли женщины — 59,8% ( $n=165$ ). У 73,9% ( $n=204$ ) больных закрытие ООС выполнялось по причине наличия в анамнезе криптогенного инсульта. Медианный балл по шкале RoPe составил 7,0 [6,0; 8,0]. Клиничко-анамнестическая характеристика исследуемой когорты пациентов представлена в таблице 1.

Для дальнейшего анализа в зависимости от наличия или отсутствия ОС в послеоперационном периоде по данным контрольной ЧП-ЭхоКГ с пузырьковой пробой пациенты были разделены на 2 группы: в группу пациентов с визуализируемым ОС вошли 50 больных, в группу пациентов без признаков наличия ОС — 226 пациентов. Клиничко-анамнестическая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 2.

По полу и возрасту изученные группы оказались сопоставимы ( $p>0,05$ ). Несмотря на то, что по основным факторам риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет) развития повторных ИС головного мозга (криптогенный инсульт и/или ТИА) пациенты статистически значимо не различались, отмечалась тенденция к наличию избыточной массы тела в обеих группах. Варикозное расширение вен нижних конечностей значительно чаще отмечалось в группе пациентов с ОС по сравнению с пациентами без ОС — 20,0% ( $n=10$ ) vs 8,9% ( $n=20$ ) ( $p=0,022$ ).

В группе пациентов с ОС регистрировался статистически значимо более низкий средний балл

<sup>1</sup> Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al. Evaluating Therapies to Prevent Future Stroke in Patients with Patent Foramen Ovale-Related Strokes — The SCOPE Study: Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Final Research Report. <https://www.pcori.org/sites/default/files/Kent441-Final-Research-Report.pdf>. (Apr. 2023).

по шкале RoPe, по сравнению с пациентами без ОС (6,3 [5,0; 7,0] vs 6,8 [6,0; 8,0] балла,  $p=0,025$ ). При этом при оценке вероятности причинно-следственной связи между наличием ООО и ИС головного мозга в анамнезе по системе PASCAL статистически значимых различий между группами обнаружено не было ( $p>0,05$ ).

Перед эндоваскулярным закрытием ООО всем пациентам проводились ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ с пузырьковой пробой. Результаты инструментальных исследований представлены в таблице 3.

У пациентов в группе с наличием ОС отмечалась тенденция к дилатации левого предсердия (ЛП) по результатам ЭхоКГ: несмотря на недостигнутую статистическую значимость при сравнении средних показателей индексированных размеров ЛП (Left Atrial Volume index (LAVi)) ( $30,9 \pm 10,1$  vs  $26,9 \pm 6,2$  мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,124$ ), доля пациентов с показателем LAVi  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup> была статистически значимо выше в группе пациентов с наличием ОС (26,9% ( $n=7$ ) vs 8,4% ( $n=9$ ),  $p=0,009$ ). По показателям фракции выброса левого желудочка и систолического давления в легочной артерии группы были сопоставимы ( $p>0,05$ ).

По данным ЧП-ЭхоКГ в обеих группах у 2/3 пациентов визуализировался постоянный шунт. Аневризма МПП отмечалась в 72,0% ( $n=36$ ) случаев в группе с наличием ОС и в 67,3% ( $n=152$ ) случаев в группе без ОС, ( $p=0,515$ ). При этом у половины пациентов с наличием ОС перед оперативным вмешательством визуализировались аневризмы МПП, классифицируемые по Olivares-Reyes  $>3$ . Доля пациентов с аневризмой МПП по Olivares-Reyes  $>3$  была значительно ниже в группе больных без

ОС — 50,0% ( $n=25$ ) vs 29,7% ( $n=69$ ) ( $p=0,006$ ). Дополнительные структуры значительно чаще визуализировались у пациентов с наличием ОС: так, сеть Хиари отмечалась у 10,0% ( $n=5$ ) пациентов в груп-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, которым выполнялось эндоваскулярное закрытие ООО

| Показатель                                 | n=276             |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]                | 44,1 [35,0; 52,0] |
| Женский пол, n (%)                         | 165 (59,8)        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]     | 25,8 [22,2; 29,5] |
| Курение, n (%)                             | 45 (16,3)         |
| Артериальная гипертензия, n (%)            | 28 (10,1)         |
| Дислипидемия, n (%)                        | 59 (21,4)         |
| Атеросклероз сонных артерий, n (%)         | 17 (6,2)          |
| ОНМК, n (%)                                | 204 (73,9)        |
| ТИА, n (%)                                 | 72 (26,1)         |
| Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)      | 56 (20,3)         |
| Сахарный диабет, n (%)                     | 9 (3,3)           |
| Шкала RoPe, балл, Ме [Q25; Q75]            | 7,0 [6,0; 8,0]    |
| Медикаментозная терапия в анамнезе, n (%): |                   |
| — Ингибиторы АПФ                           | 20 (7,2)          |
| — Блокаторы ангиотензиновых рецепторов     | 11 (4,0)          |
| — Антагонисты медленных кальциевых каналов | 4 (1,5)           |
| — Статины                                  | 54 (19,6)         |
| — Бигуаниды                                | 6 (2,2)           |
| — Инсулиноterapia                          | 3 (1,1)           |

Примечание: RoPe — Risk of Paradoxical Embolism, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ООО — открытое овальное окно, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в изученных группах

| Показатель                                       | С наличием ОС<br>(n=50) | Без ОС<br>(n=226) | p     |
|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]                      | 46,7 [37,3; 56,5]       | 43,5 [35,0; 51,0] | 0,094 |
| Женский пол, n (%)                               | 31 (62,0)               | 134 (59,3)        | 0,724 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]           | 26,0 [22,6; 30,1]       | 25,7 [22,1; 29,2] | 0,521 |
| Курение, n (%)                                   | 12 (24,0)               | 33 (14,6)         | 0,104 |
| Артериальная гипертензия, n (%)                  | 6 (12,0)                | 22 (9,7)          | 0,631 |
| Дислипидемия, n (%)                              | 11 (22,0)               | 48 (21,2)         | 0,905 |
| Атеросклероз сонных артерий, n (%)               | 4 (8,0)                 | 13 (5,8)          | 0,550 |
| Криптогенный инсульт, n (%)                      | 31 (62,0)               | 173 (76,6)        | 0,034 |
| ТИА, n (%)                                       | 19 (38,0)               | 53 (23,5)         | 0,034 |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%) | 10 (20,0)               | 20 (8,9)          | 0,022 |
| Сахарный диабет, n (%)                           | 3 (6,0)                 | 6 (2,7)           | 0,228 |
| Шкала RoPe, балл, Ме [Q25; Q75]                  | 6,3 [5,0; 7,0]          | 6,8 [6,0; 8,0]    | 0,025 |
| Классификация PASCAL, n (%)                      |                         |                   | 0,880 |
| — маловероятная связь                            | 16 (32,0)               | 80 (35,4)         |       |
| — возможная связь                                | 20 (40,0)               | 83 (36,7)         |       |
| — вероятная связь                                | 14 (28,0)               | 63 (27,9)         |       |

Примечание: PASCAL — PFO-Associated Stroke Causal Likelihood, RoPe — Risk of Paradoxical Embolism, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОС — остаточный сброс, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 3

Результаты инструментальных исследований у пациентов в изученных группах

| Показатель, n (%)                            | С наличием ОС<br>(n=50) | Без ОС<br>(n=226) | p     |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| ЧП-ЭхоКГ                                     |                         |                   |       |
| Прерывный шунт                               | 16 (32,0)               | 85 (37,6)         | 0,456 |
| Постоянный шунт                              | 34 (68,0)               | 141 (62,4)        |       |
| Аневризма МПП                                | 36 (72,0)               | 152 (67,3)        | 0,515 |
| Аневризма по классификации Olivares-Reyes >3 | 25 (50,0)               | 69 (29,7)         | 0,006 |
| Длина тоннеля >12 мм                         | 35 (70,0)               | 132 (58,4)        | 0,129 |
| Шунт:                                        |                         |                   |       |
| — средний (<20 пузырей)                      | 14 (28,0)               | 62 (27,4)         | 0,935 |
| — большой (≥20 пузырей/занавес)              | 36 (72,0)               | 164 (72,6)        |       |
| Дополнительные структуры:                    |                         |                   |       |
| — сеть Хиари                                 | 5 (10,0)                | 3 (1,3)           | 0,004 |
| — Евстахиева заслонка                        | 2 (4,0)                 | 6 (2,7)           |       |
| — нет дополнительных структур                | 43 (86,0)               | 217 (96,0)        |       |

Примечание: МПП — межпредсердная перегородка, ОС — остаточный сброс, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Таблица 4

Эндоваскулярное вмешательство по поводу ООО

| Показатель                                                   | С наличием ОС<br>(n=50) | Без ОС<br>(n=226)    | p     |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------|
| Длительность операции, мин, Ме [Q25; Q75]                    | 65,6 [45,0; 80,0]       | 58,9 [40,0; 75,0]    | 0,176 |
| Время облучения, сек, Ме [Q25; Q75]                          | 706,9 [354,8; 909,3]    | 749,7 [345,3; 814,8] | 0,592 |
| Доза облучения, мЗВ, Ме [Q25; Q75]                           | 10,8 [5,8; 14,2]        | 11,8 [5,4; 14,8]     | 0,698 |
| Интраоперационные осложнения, n (%)                          | 6 (12,0)                | 28 (12,4)            | 0,940 |
| Интраоперационные осложнения, связанные с устройством, n (%) | 1 (2,0)                 | 15 (6,6)             | 0,204 |
| Интраоперационные осложнения, связанные с процедурой, n (%)  | 5 (10,0)                | 13 (5,8)             | 0,271 |

Примечание: ООО — открытое овальное окно, ОС — остаточный сброс.

Таблица 5

Течение госпитального периода у пациентов в изученных группах

| Показатель                                                | С наличием ОС<br>(n=50) | Без ОС<br>(n=226) | p     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| Срок госпитализации, дней, Ме [Q25; Q75]                  | 7,3 [5,0; 8,0]          | 6,5 [4,0; 8,0]    | 0,081 |
| Осложнения на госпитальном этапе, n (%)                   | 9 (18,0)                | 40 (17,7)         | 0,960 |
| Осложнения места доступа, n (%)                           | 6 (12,0)                | 15 (6,6)          | 0,196 |
| Имбиция мягких тканей, n (%)                              | 4 (8,0)                 | 10 (4,4)          | 0,297 |
| Пристеночный тромбоз вены, n (%)                          | 2 (4,0)                 | 1 (0,4)           | 0,028 |
| Артериовенозное соустье, n (%)                            | 0                       | 2 (0,9)           | 0,504 |
| Пульсирующая гематома, n (%)                              | 0                       | 2 (0,9)           | 0,504 |
| Нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде, n (%) | 1 (2,0)                 | 6 (2,7)           | 0,790 |
| ТИА после операции, n (%)                                 | 0                       | 1 (0,4)           | 0,638 |
| Повышение температуры тела >37,1°C, n (%)                 | 2 (4,0)                 | 22 (9,7)          | 0,193 |
| Психоэмоциональное возбуждение, n (%)                     | 0                       | 1 (0,4)           | 0,638 |

Примечание: ОС — остаточный сброс, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

пе с наличием ОС и у 1,3% (n=3) пациентов с полной изоляцией предсердий, а Евстахиева заслонка в 4,0% (n=2) и 2,7% (n=6) случаев, соответственно (p=0,004).

Технический успех проведенного эндоваскулярного закрытия ООО составил 100% (n=276). Средняя длительность операции оказалась сопоставима в обеих группах (p>0,05). Половине паци-

ентов с наличием ОС был имплантирован окклюдер Amplatzer PFO — 50,0% (n=25), тогда как в группе пациентов без ОС несколько чаще устанавливался Figulla Flex PFO — 43,6% (n=98) (p<0,0001) (рисунки 1). По частоте развития интраоперационных осложнений группы оказались сопоставимы (p>0,05). Течение оперативного вмешательства представлено в таблице 4.

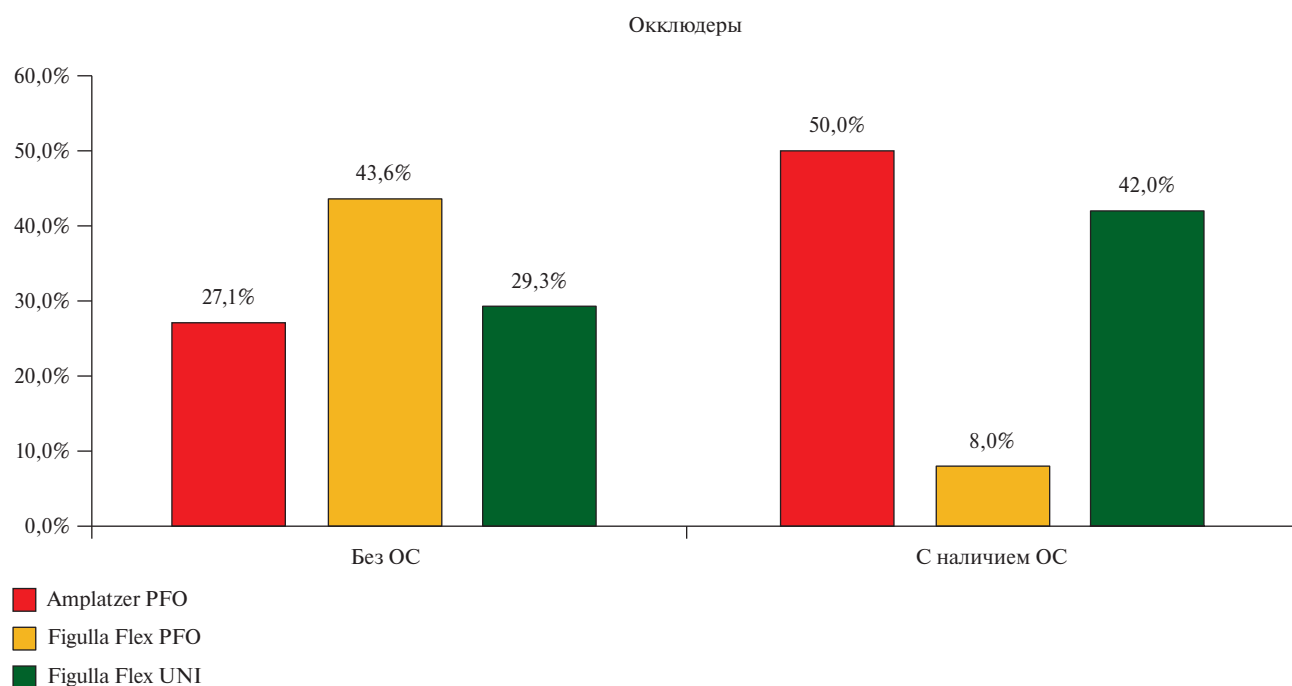


Рис. 1 Типы имплантированных окклюдеров у пациентов по группам.

Примечание: ОС — остаточный сброс.

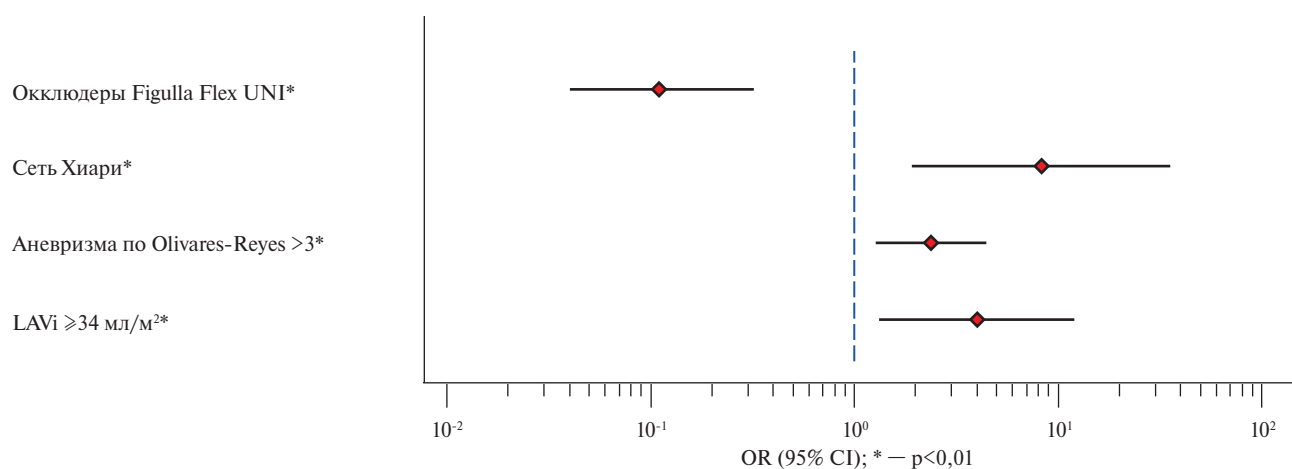


Рис. 2 Факторы, ассоциированные с наличием ОС в послеоперационном периоде после эндоваскулярного закрытия ООС.

Примечание: CI — confidence interval (доверительный интервал), LAVi — Left Atrial Volume index, OR — odds ratio (отношение шансов).

После эндоваскулярного закрытия ООС всем пациентам назначалась антитромбоцитарная терапия по следующим схемам: ацетилсалициловая кислота 100 мг и клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. в течение 6 мес. после имплантации окклюдера, затем переход на монотерапию ацетилсалициловой кислотой по 100 мг 1 раз/сут. в течение 5 лет. Госпитальные осложнения отмечены у 18,0% (n=9) пациентов в группе с наличием ОС и у 17,7% (n=40) пациентов без ОС (p=0,960). Осложнения места доступа практически в 2 раза чаще диагностировались у пациентов с ОС, однако различия не достигли статистической значимости — 12,0% (n=6) vs 6,6% (n=15) (p=0,196). Пристеночный тромбоз ве-

ны значительно чаще отмечался у пациентов с ОС, по сравнению с пациентами без ОС — 4,0% (n=2) vs 0,4% (n=1) (p=0,028). Несмотря на недостигнутую статистическую значимость, повышение температуры тела >37,1°С несколько чаще регистрировалось у пациентов без ОС — 4,0% (n=2) vs 9,7% (n=22) (p=0,193). Течение госпитального периода представлено в таблице 5.

Средняя длительность госпитализации составила 7,3±3,2 дней в группе пациентов с наличием ОС и 6,5±2,9 дней в группе пациентов без ОС (p=0,081). В стабильном состоянии все больные выписаны из ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

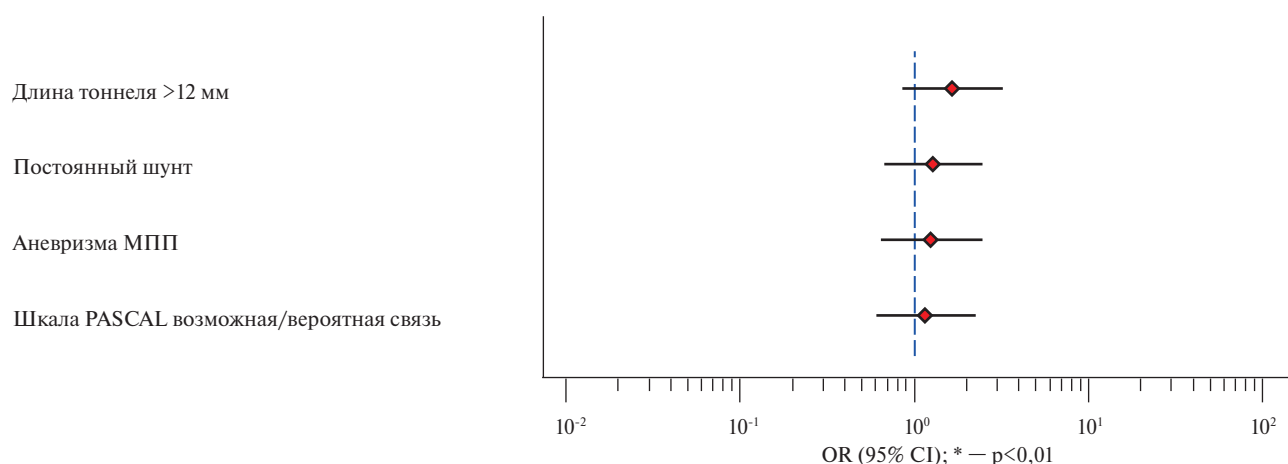


Рис. 3 Факторы, неассоциированные с наличием ОС в послеоперационном периоде после эндоваскулярного закрытия ООО.

Примечание: CI — confidence interval (доверительный интервал), МПП — межпредсердная перегородка, ООО — открытое овальное окно, OR — odds ratio (отношение шансов), PASCAL — PFO-Associated Stroke Causal Likelihood.

По данным однофакторного регрессионного анализа имплантация окклюдера Figulla Flex PFO на 89% снижала вероятность сохранения ОС (OR 0,11; 95% ДИ: 0,04-0,32), по сравнению с другими используемыми устройствами. Дилатация ЛП по данным ЭхоКГ в 4 раза (OR 4,01; 95% ДИ: 1,33-12,09) увеличивала шансы визуализации патологического право-левостороннего сброса в послеоперационном периоде. Сеть Хиари и/или аневризма МПП по Olivares-Reyes >3 по результатам ЧП-ЭхоКГ значимо ассоциировались с сохранившимся ОС после эндоваскулярного закрытия ООО ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2).

Также отмечено, что возможная или вероятная связь между ИС головного мозга в анамнезе с наличием ООО по системе PASCAL не ассоциировались с визуализацией ОС в послеоперационном периоде — OR 1,16; 95% ДИ: 0,61-2,24 ( $p = 0,648$ ). Несмотря на несколько большее число случаев наличия постоянного шунта и длины тоннеля >12 мм по данным ЧП-ЭхоКГ с пузырьковой пробой, выполненных до оперативного вмешательства в группе пациентов с ОС, по результатам однофакторного регрессионного анализа значимых ассоциаций с сохранением право-левостороннего сброса после закрытия ООО обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Кроме того, стоит отметить, что наличие аневризмы МПП не оказывало положительного прогностического влияния на неполную окклюзию ООО — OR 1,25; 95% ДИ: 0,64-2,46 ( $p = 0,515$ ) (рисунок 3).

## Обсуждение

Несмотря на противоречивые данные о негативном влиянии остаточного право-левостороннего сброса на частоту повторных ИС головного мозга, предметом большого количества исследований остается поиск предикторов развития такого осложнения, как сохраняющийся ОС после имплантации окклюдера в зону ООО [13, 16].

В рамках настоящего исследования высокая или вероятная связь по системе PASCAL значимо не ассоциировалась с наличием патологического право-левостороннего сброса в послеоперационном периоде. Схожие данные были получены в исследовании Diaz T, et al. (2010), включавшем 424 пациентов с ООО, где также не было выявлено взаимосвязей между исходными клинико-анамнестическими характеристиками пациентов и ОС после вмешательства [11]. В работе Gaspardone A, et al. (2020) у 247 пациентов данные анамнеза также не влияли на частоту развития ОС ( $p > 0,05$ ) [6].

По результатам ЭхоКГ величина  $LAV_i \geq 34$  мл/м<sup>2</sup> значимо ассоциировалась с наличием ОС в послеоперационном периоде. Аналогичные результаты получены в исследовании Sorensen SG, et al. (2012). Проанализировав результаты предоперационной и послеоперационной визуализаций у 315 пациентов, авторы отметили, что для пациентов с ОС после имплантации окклюдера был характерен исходно больший индексированный размер ЛП ( $p < 0,001$ ) [19].

По результатам ЧП-ЭхоКГ не было выявлено ассоциаций между наличием аневризмы МПП и наличием ОС (OR 1,25; 95% ДИ: 0,64-2,46,  $p = 0,515$ ), однако, если размер аневризмы по классификации Olivares-Reyes был >3, то риск визуализации патологического право-левостороннего сброса в послеоперационном периоде возрастал практически в 2,5 раза. Аневризма МПП представляет собой выпячивание МПП вследствие избытка ткани в области овальной ямки, а разница в межпредсердном давлении служит predisposing фактором ее формирования [20]. Большой размер и подвижность аневризмы МПП также способствуют более широкому ООО [20]. Однако в литературе встречаются противоречивые данные относительно возможного влияния аневризмы МПП на ча-

стоту сохранения ОС. Так, в работе Nakayama R, et al. (2024), включавшей 106 пациентов, которым выполнялось эндоваскулярное закрытие ОО, наличие аневризмы МПП любого размера в 2,78 раза увеличивало вероятность наличия остаточного право-левостороннего сброса [21]. В одноцентровом исследовании 424 пациентов, напротив, не выявлено ассоциаций между анатомическими характеристиками МПП до процедуры с наличием ОС [11]. В отчете Gaspardone A, et al. (2020), наличие аневризмы МПП и максимальная ее выпуклость также не достигли статистической значимости в качестве предикторов остаточного патологического сброса ( $p>0,05$ ) [6].

Нами были получены данные о том, что визуализация сети Хиари до оперативного вмешательства по поводу ОО в 8 раз повышала вероятность сохранения ОС после имплантации окклюдера. В исследовании Shafi NA, et al., напротив, наличие дополнительных структур по данным визуализации не оказывало прогностического влияния на формирование право-левостороннего сброса после вмешательства, а единственным предиктором ОС являлся только большой размер ОО ( $p=0,036$ ) [22].

В литературе опубликованы данные о том, что длина тоннеля по данным ЧП-ЭхоКГ не является предиктором сохранения патологического право-левостороннего сброса [21]. В нашем исследовании также не было выявлено статистически значимых ассоциаций между наличием ОС после имплантации окклюдера и длиной тоннеля (OR 1,66; 95% ДИ: 0,86-3,22,  $p=0,129$ ).

Согласно полученным данным имплантация окклюдера Figulla Flex PFO не ассоциировалась с сохранением ОС в послеоперационном периоде (OR 0,11; 95% ДИ: 0,04-0,32), однако на данный факт могла оказать влияние малая частота использования устройств такого типа у пациентов в группе с ОС — 8,0% ( $n=4$ ). Окклюдеры Amplatzer PFO или Figulla Flex UNI были имплантированы у более чем половины пациентов группы с ОС (50,0%

( $n=25$ ) и 42,0% ( $n=21$ ), соответственно), частота визуализации патологического право-левостороннего сброса после вмешательства при этом возрастала практически в 9 раз (OR 8,87; 95% ДИ: 3,09-25,49). В одноцентровом исследовании, включавшем 660 пациентов, напротив, частота сохранения патологического сброса после имплантации окклюдера Amplatzer была значительно ниже, чем при использовании окклюдера других производителей ( $p<0,05$ ) [23]. В работе Diaz T, et al. (2010), описанной ранее, не было выявлено ассоциаций между типом использованного окклюдера и наличием ОС в послеоперационном периоде [11].

Ограничением нашего исследования являлся малый объем выборки пациентов с сохранившимся ОС в послеоперационном периоде после эндоваскулярного закрытия ОО. Для исключения влияния третьих переменных на исход вмешательства необходимо проведение полиномиального регрессионного анализа, в связи с этим дальнейший поиск предикторов сохранившегося ОС остается актуальной исследовательской задачей.

## Заключение

Наличие ОС после эндоваскулярного закрытия ОО ассоциировалось с визуализацией сети Хиари и/или аневризмы МПП по классификации Olivares-Reyes  $>3$ , а также с признаками дилатации ЛП по результатам инструментальных исследований. Имплантация окклюдера Figulla Flex PFO в 0,11 раза снижала вероятность сохранения ОС после вмешательства. Визуализация постоянного шунта, длины тоннеля  $>12$  мм и/или аневризмы МПП до оперативного вмешательства не оказывала неблагоприятного прогностического влияния на сохранение право-левостороннего патологического сброса после эндоваскулярного закрытия ОО.

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

## Литература/References

1. Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EA. Problems of diagnosis PFO. Siberian Medical Review. 2014;1(85):70-5. (In Russ.) Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Савченко Е. А. Вопросы диагностики открытого овального окна. Сибирское медицинское обозрение. 2014;1(85):70-5.
2. Troshkin NM, Tarasov RS. The problem of transcatheter closure of multiple atrial septal defects: interventional approaches and results. Literature review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S):184-95. (In Russ.) Трошкин Н. М., Тарасов Р. С. Транскатетерное закрытие множественных дефектов межпредсердной перегородки: интервенционные подходы и результаты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S):184-95. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4S-184-195.
3. Pshenichnaya EV, Bordyugova EV, Ioffe EI, et al. Patent foramen ovale: interdisciplinary approach. Bulletin of urgent and recovery surgery. 2019;4(1):61-5. (In Russ.) Пшеничная Е. В., Бордюгова Е. В., Иофе Е. И. и др. Открытое овальное окно: междисциплинарный подход. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2019;4(1):61-5.
4. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984;59(1):17-20. doi:10.1016/S0025-6196(12)60336-X.
5. Serezhenko NP, Bolotova VS. On the Structure and Occurrence of Small Anomalies of Heart. Journal of Anatomy and Histopathology. 2013;2(1):53-7. (In Russ.) Сереженко Н. П., Болотова В. С. К вопросу о структуре и распространенности малых аномалий развития сердца. Журнал анатомии и гистопатологии. 2013;2(1):53-7. EDN: QAVHXR.
6. Gaspardone A, Sgueglia GA, De Santis A, et al. Predictors of residual right-to-left shunt after percutaneous suture-mediated

- patent fossa ovalis closure. *Cardiovasc Interv.* 2020;13(18):2112-20. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.004.
7. Lazarev SM, Agarkova EYu. The evolution of endovascular surgery of atrial septal defects. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2008;167(6):132-6. (In Russ.) Лазарев С.М., Агаркова Е.Ю. Эволюция эндоваскулярной хирургии дефектов межпредсердной перегородки. *Вестник хирургии имени ИИ Грекова.* 2008;167(6):132-6.
8. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation.* 1992;86(6):1902-8. doi:10.1161/01.CIR.86.6.1902.
9. Bokeriya LA, Arkhipov AN, Bolotova EV, et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with congenital heart defects. M.: A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 2010. p. 358. (In Russ.) Бокерия Л.А., Архипов А.Н., Болотова Е.В. и др. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. М.: НЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 2010. с. 358. ISBN: 978-5-7982-0258-4.
10. Cheli M, Canepa M, Brunelli C, et al. Recurrent and Residual Shunts After Patent Foramen Ovale Closure: Results From a Long-Term Transcranial Doppler Study. *J Interv Cardiol.* 2015;28(6):600-8. doi:10.1111/joic.12255.
11. Diaz T, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno PA, et al. Management of residual shunts after initial percutaneous patent foramen ovale closure: A single center experience with immediate and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(1):145-50. doi:10.1002/ccd.22475.
12. Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, et al. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(9):1109-14. (In Russ.) Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Макеев М.И. и др. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1109-14. doi:10.26442/00403660.2022.09.201842.
13. Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet.* 2021;19:16-33. (In Russ.) Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В. и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;19:16-33. doi:10.21518/2079-701X-2021-19-16-33.
14. Rybin SYu. Patent foramen ovale as a risk factor of stroke (a clinical case). *Brain universe.* 2019;1(3):31-4. (In Russ.) Рыбин С.Ю. Открытое овальное окно, как фактор риска развития ОНМК (клинический случай). *Вселенная мозга.* 2019;1(3):31-4.
15. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation.* 2000;101(8):893-8. doi:10.1161/01.CIR.101.8.893.
16. Taggart NW, Reeder GS, Lennon RJ, et al. Long-term follow-up after PFO device closure: outcomes and complications in a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(1):124-33. doi:10.1002/ccd.26518.
17. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619-25. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
18. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(6):644-56. doi:10.1016/s0894-7317(97) 70027-0.
19. Sorensen SG, Spruance SL, Smout R, et al. Transcranial Doppler quantification of residual shunt after percutaneous patent foramen ovale closure: correlation of device efficacy with intracardiac anatomic measures. *J Interv Cardiol.* 2012;25(3):304-12. doi:10.1111/j.1540-8183.2011.00714.x.
20. Rudoy AS, Bova AA, Nekhaichik TA. Atrial septal aneurysm: Evolution of diagnostic and clinical judgements. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(9):104-8. (In Russ.) Рудой А.С., Бова А.А., Нехайчик Т.А. Аневризма межпредсердной перегородки: эволюция диагностических и клинических представлений. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):104-8. doi:10.17116/terarkh2017899104-108.
21. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Relationship between patent foramen ovale anatomical features and residual shunt after patent foramen ovale closure. *Cardiovasc Interv Ther.* 2024;39:200-6. doi:10.1007/s12928-023-00979-y.
22. Shafi NA, McKay RG, Kiernan FJ, et al. Determinants and clinical significance of persistent residual shunting in patients with percutaneous patent foramen ovale closure devices. *International J Cardiol.* 2009;137(3):314-6. doi:10.1016/j.ijcard.2009.06.045.
23. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2013;34(43):3362-9. doi:10.1093/eurheartj/ehd283.

# Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением

Цыганкова О.В.<sup>1,2</sup>, Апарцева Н.Е.<sup>1</sup>, Латынцева Л.Д.<sup>1</sup>, Полонская Я.В.<sup>1,2</sup>,  
Каштанова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической терапии — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук". Новосибирск;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск, Россия

**Цель.** Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

**Материал и методы.** В исследование включено 64 человека (50% мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n=32) дополнительно назначался метформин XR 1000-1500 мг/сут. Проведено общеклиническое обследование, определение уровня растворимой формы рецептора интерлейкина 33 — растворимого (soluble, s) ST2), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) и их резистентности к окислению с ионами меди исходно и через 6 мес. наблюдения.

**Результаты.** В группе А зарегистрировано снижение NT-proBNP на 3,7% (p<0,001), в группе В значения NT-proBNP увеличились на 2,7% (p=0,013) по сравнению с исходными уровнями. Снижение NT-proBNP в группе приема метформина сопровождалось уменьшением уровня вчСРБ на 31% (p<0,001). Динамики концентрации sST2 в обеих группах продемонстрировано не было. Уровень МДА в ЛНП через 6 мес. терапии метформинотом стал ниже на 20% (p=0,002) относительно исходного значения, при оценке резистентности к окислению ЛНП с ионами меди содержание МДА не отличалось от исходного показателя. В группе В увеличилось исходное содержание МДА в ЛНП на 3,7% (p=0,002) и его уровень после инкубации с ионами меди на 31,8% (p<0,001).

**Заключение.** У пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО прием метформина XR в течение 6 мес. на фоне оптимальной терапии ХСНсФВ был ассоциирован со снижением NT-proBNP, а также выраженности окислительного стресса в виде уменьшения концентрации МДА в ЛНП и уровня вчСРБ сыворотки крови.

**Ключевые слова:** метформин XR, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, абдоминальное ожирение, NT-proBNP, sST2, высокочувствительный С-реактивный белок, малоновый диальдегид.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Merck и частично государственного задания в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

Поступила 02/07-2024

Рецензия получена 11/07-2024

Принята к публикации 24/07-2024



**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4100. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4100. EDN SGKSZK

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

[Цыганкова О.В. — д.м.н., профессор, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0207-7063, Апарцева Н.Е.\* — м.н.с., ORCID: 0000-0003-3772-1058, Латынцева Л.Д. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-1913-5231, Полонская Я.В. — д.б.н., с.н.с., доцент, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Каштанова Е.В. — д.б.н., доцент, в.н.с. с в.о. зав. лабораторией, ORCID: 0000-0003-2268-4186].

## Effect of extended-release metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction and abdominal obesity

Tsygankova O. V.<sup>1,2</sup>, Apartseva N. E.<sup>1</sup>, Latyntseva L. D.<sup>1</sup>, Polonskaya Ya. V.<sup>1,2</sup>, Kashtanova E. V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk;<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

**Aim.** To study the effect of extended-release (XR) metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), prediabetes and abdominal obesity (AO).

**Material and methods.** The study included 64 people (men – 50%, median age – 58 [55,25; 59,75] years) with HFpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal therapy for HFpEF. In group A (n=32), metformin XR 1000-1500 mg/day was additionally prescribed. A general clinical examination was carried out, determining the level of soluble interleukin 33 receptor (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), the initial level of malondialdehyde (MDA) in low-density lipoproteins (LDL) and their resistance to oxidation with copper ions initially and after 6 months.

**Results.** In group A, a decrease in NT-proBNP by 3,7% ( $p < 0,001$ ) was recorded. In group B, NT-proBNP values increased by 2,7% ( $p = 0,013$ ) compared to baseline levels. The decrease in NT-proBNP in the metformin group was accompanied by a decrease in hsCRP levels by 31% ( $p < 0,001$ ). No changes in sST2 concentration were demonstrated in either group. The level of MDA in LDL after 6-month metformin therapy became lower by 20% ( $p = 0,002$ ) relative to the initial value. When assessing the resistance to LDL oxidation with copper ions, the MDA content did not differ from the initial value. In group B, the initial MDA content in LDL increased by 3,7% ( $p = 0,002$ ) and after incubation with copper ions increased by 31,8% ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** In patients with prediabetes, HFpEF and AO, 6-month metformin XR + optimal HFpEF therapy was associated with a decrease

in NT-proBNP, as well as the severity of oxidative stress in the form of a decrease in the concentration of MDA in LDL and the serum level of hsCRP.

**Keywords:** metformin XR, heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, abdominal obesity, NT-proBNP, sST2, high-sensitivity C-reactive protein, malondialdehyde.

**Relationships and Activities.** The research was financially supported by the Merck company and partly from a state assignment № FWNR-2024-0004.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Apartseva N. E.\* ORCID: 0000-0003-3772-1058, Latyntseva L. D. ORCID: 0000-0003-1913-5231, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186.

\*Corresponding author: evdokimova1735.nsk@gmail.com

**Received:** 02/07-2024

**Revision Received:** 11/07-2024

**Accepted:** 24/07-2024

**For citation:** Tsygankova O. V., Apartseva N. E., Latyntseva L. D., Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V. Effect of extended-release metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction and abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4100. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4100. EDN SGKSZK

АО – абдоминальное ожирение, вЧРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛП – левое предсердие, МДА – малоновый диальдегид, НУП – натрийуретический пептид, ПОЛ – перекисное окисление липидов, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ – ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса, ИР – немедленное высвобождение, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), sST2 – растворимая (soluble) форма рецептора интерлейкина 33, XR – пролонгированное высвобождение, PredMet – одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование “Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО”.

## Введение

С позиций современных знаний обсуждается протективная роль метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). С одной стороны, препарат способен корректировать некоторые факторы риска развития и прогрессирования атеросклероз-ассоциированных заболеваний и, следовательно, ХСН [1-4]. В основе такой атеропротекции лежит снижение инсулинорезистентности, характерной для пациентов с абдоминальным ожирением (АО), нарушениями углеводного обмена, и редукция связанных с ней процессов вялотекущего воспаления, окислительного стресса, а также системного дисметаболизма [5-8]. Окислительный стресс является универсальным патологическим феноменом для различных сердечно-сосудистых заболеваний, который может моделировать метформин за счет увеличения продукции оксида азота (NO) и улуч-

шения функции митохондрий [9, 10]. С другой стороны, для метформина продемонстрированы определенные положительные эффекты на морфологию левого желудочка (ЛЖ) и его систоло-диастолическую функцию. Экспериментальные данные документируют его прямое воздействие как на изолированные кардиомиоциты, так и на работающее сердце [11]. Доказано, что метформин стимулирует кардиопротективные механизмы, реализуемые преимущественно за счет стимуляции аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, что индуцирует утилизацию глюкозы, окислительное фосфорилирование в митохондриях, синтез аденозинтрифосфата с улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ [12, 13]. Данные девяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), включенных в систематический обзор Dlugda PV, et al. (2021) [14], подтверждают позитивные эффекты метформина на потре-

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

- Окислительный стресс является универсальным патологическим феноменом для сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. хронической сердечной недостаточности (ХСН).
- С позиций современных знаний о плеiotропных эффектах метформина обсуждается его протективная роль при ХСН.

**Что добавляют результаты исследования?**

- У пациентов с предиабетом, ХСН с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением прием метформина пролонгированного высвобождения в течение 6 мес. был связан со снижением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида.
- Вышеописанная терапия ассоциирована с редукцией выраженности окислительного стресса в виде уменьшения концентрации малонового диальдегида и уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом.

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

- Oxidative stress is a universal pathological phenomenon for cardiovascular diseases, including heart failure (HF).
- From the standpoint of modern knowledge about the pleiotropic effects of metformin, its protective role in HF is discussed.

**What might this study add?**

- In patients with prediabetes, HF with preserved ejection fraction, and abdominal obesity, 6-month extended-release metformin therapy was associated with a decrease in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels.
- The above-described therapy is associated with a reduction in the severity of oxidative stress in the form of a decrease in the concentration of malondialdehyde and high-sensitivity C-reactive protein.

бление миокардом кислорода и снижение на фоне его приема уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) сыворотки крови у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и инсулинорезистентностью или сахарным диабетом 2 типа (СД2) [14]. Имеются достаточные основания для реализации положительного воздействия метформина на функциональные показатели миокарда и гуморальные кардиометаболические параметры у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ).

В проведенном нами исследовании изучалось влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО. В статье представлены результаты динамики изучаемых показателей по истечении первых 6 мес. исследования.

**Материал и методы**

Работа проводилась в рамках одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования PredMet (Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО) (протокол этического комитета № 48 от 08.06.2021; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование состоит из 4 последовательных этапов: 1) скрининг (визит 0); 2) вводный период (в течение 4 нед. до рандомизации, когда все пациенты принимали оригинальный метформин XR 1000 мг (минималь-

ная доза для включения в исследование) или 1500 мг (оптимальная доза) в сут. с оценкой его переносимости); 3) рандомизация — визит 1 (группа А продолживших прием метформина на фоне стандартной терапии ХСНсФВ и контрольная группа В получающих только стандартную терапию ХСНсФВ) и 4) основной период — наблюдение, клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов двух указанных групп в течение 52 нед. (рисунок 1). В настоящей статье описывается 28-недельный сегмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 2).

**Критерии включения:**

- лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет;
- предиабет<sup>1</sup> и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА — New York Heart Association), установленные не менее чем за 3 мес. до скрининга [15];
- фракция выброса ЛЖ  $\geq 50\%$  по данным эхокардиографии в период скрининга или в течение 12 мес. до него;
- структурные поражения сердца — расширение левого предсердия (ЛП)<sup>2</sup> или гипертрофия ЛЖ<sup>3</sup>, или толщине межжелудочковой перегородки, или задней стенки ЛЖ  $\geq 1,1$  см), подтвержденные результатами эхокардио-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации 2022 г. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2).

<sup>2</sup> Определяется, по крайней мере, одним из следующих значений: ширина (диаметр) ЛП  $\geq 3,8$  см, или длина ЛП  $\geq 5,0$  см, или площадь ЛП  $\geq 20$  см<sup>2</sup>, или объем ЛП  $\geq 55$  мл, или индекс объема ЛП  $\geq 29$  мл/м<sup>2</sup>.

<sup>3</sup> Определяется при индексе массы миокарда ЛЖ для мужчин  $>50$  г/м<sup>2,7</sup>, для женщин  $>47$  г/м<sup>2,7</sup> (Российские клинические рекомендации "Хроническая сердечная недостаточность", 2020) [15].

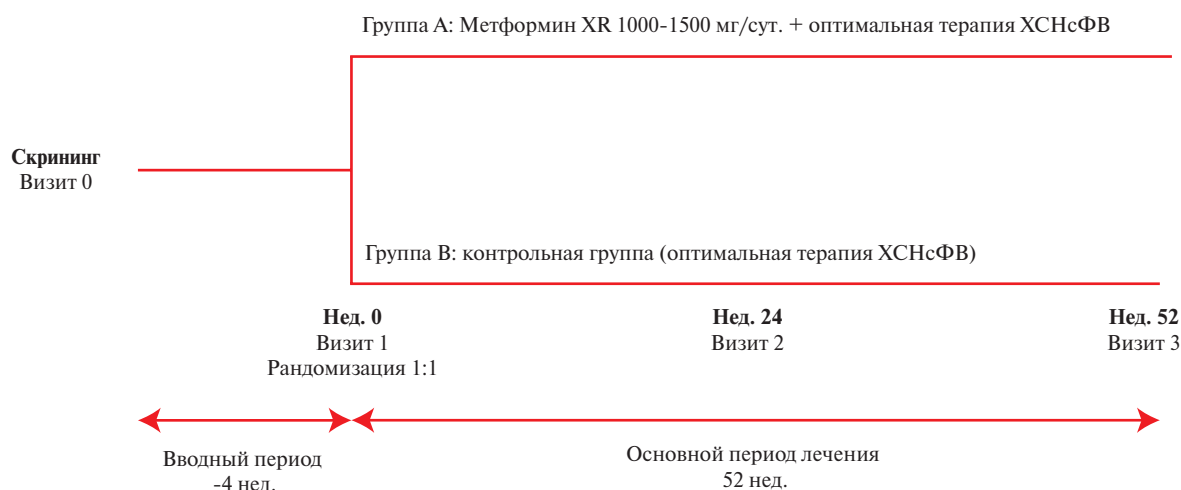


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

графии в период скрининга или в течение 12 мес. до начала участия в исследовании;

- уровень NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл; АО (окружность талии  $>80$  см для женщин и  $>94$  см для мужчин);
- офисное артериальное давление  $\leq 140/85$  мм рт.ст., в т.ч. на фоне оптимальной антигипертензивной терапии;
- применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение, как минимум, 3 мес. до скрининга.

#### Критерии не включения:

- непереносимость метформина;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- эндокринопатии, кроме предиабета;
- фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце (аортокоронарное шунтирование, чрескожная коронарная ангиопластика или вальвулопластика) в анамнезе;
- симптомы острой декомпенсированной ХСН с уровнем NT-proBNP  $\geq 600$  пг/мл на момент обследования или за последние 3 мес.;
- применение биологически активных добавок, гипогликемических препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес. до включения в исследование и во время участия в нем;
- беременность, лактация;
- частое употребление алкоголя/алкоголизм (определяется как потребление  $>10$  единиц алкоголя в нед. (1 единица = 200 мл сухого вина, 500 мл пива, или 50 мл 40% спиртного напитка));
- наркомания;
- другие противопоказания, согласно инструкции по медицинскому применению оригинального препарата метформина XR.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В основном периоде наблюдения пять пациентов были исключены из исследования: диагностирован СД2 ( $n=3$ ), развитие ишемического инсульта ( $n=1$ ), отзыв согласия на участие в исследовании ( $n=1$ ). В общей сложности в анализ на 24 нед. (визит 2) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

Пациентам на визите 1 и 2 проводилось общеклиническое обследование, стандартная антропометрия, лабораторные исследования (в т.ч. оценка параметров липидного профиля, метаболизма глюкозы, pСКФ по формуле СКД-EPI, уровня растворимой формы рецептора интерлейкина 33 (soluble, sST2), известной также как растворимая форма продукта гена *IL1RL1*, методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре "Multiskan EX" ("Thermo Fisher Scientific", США) с использованием реактивов Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, США), количественного уровня NT-proBNP электрохемилюминесцентным иммуноанализом на анализаторе Roche Cobas e601 (Швейцария) с использованием набора реагентов Roche (Швейцария), С-реактивного белка (вчСРБ) сыворотки крови, определенного высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения — 0,1 мг/л), исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре "Hitachi F-300" (Япония) и их резистентность к окислению с ионами меди *in vitro* по авторской методике, разработанной в НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Выделенные из сыворотки крови осадением в присутствии гепарина и хлорида марганца ЛНП промывали 0,9% раствором хлорида натрия (NaCl), растворяли в 1 М растворе NaCl, и, после измерения в них концентрации белка по методу Лоури, пробы, содержащие 0,2 мг белка ЛНП инкубировали в среде Дульбекко без кальция и магния на водяной бане при 37°С в течение 30 мин в присутствии 50 мкМ ионов меди, затем оценивали степень окислительной модификации ЛНП путем определения МДА флуориметрическим методом на спектрофлуориметре "Hitachi F-300"<sup>4</sup>.

**Статистический анализ.** Описание количественных признаков представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) в связи с отличным

<sup>4</sup> Рагино Ю. И., Душкин М. И., Никитин Ю. П. Способ определения резистентности к окислению липопротеинов низкой плотности сыворотки крови. Патент RU 97114653 А, 20.06.1999. Режим доступа: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=dbb2c93998eaa32be2b27aa3a60c9041>.

Таблица 1

## Основные исходные клинико-лабораторные характеристики рандомизированных пациентов (визит 1)

|                                        | Группа А (метформин), n=32 | Группа В (контроль), n=32 | p     |
|----------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| Клинические параметры                  |                            |                           |       |
| Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)            | 58,00 [56,00; 60,00]       | 57,00 [54,00; 59,00]      | 0,079 |
| Мужчины, n (%)                         | 16 (50,0)                  | 16 (50,0)                 | 0,999 |
| ФК ХСН по NYHA, n (%):                 |                            |                           |       |
| I ФК                                   | 9 (28,1)                   | 10 (31,3)                 | 0,784 |
| II ФК                                  | 18 (56,3)                  | 17 (53,1)                 | 0,802 |
| III ФК                                 | 5 (15,6)                   | 5 (15,6)                  | 0,999 |
| Статус курения, n (%):                 |                            |                           |       |
| Не курит                               | 16 (50,0)                  | 20 (62,5)                 | 0,347 |
| Бывший курильщик                       | 11 (34,4)                  | 8 (25,0)                  | 0,658 |
| Курит                                  | 5 (15,6)                   | 4 (12,5)                  | 0,118 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (Q25; Q75) | 34,80 [32,88; 40,32]       | 33,55 [30,28; 37,57]      | 0,519 |
| САД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)          | 131,00 [122,00; 144,00]    | 138,00 [129,00; 141,50]   | 0,250 |
| ДАД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)          | 84,00 [74,00; 90,00]       | 83,50 [78,00; 89,50]      | 0,803 |
| ЧСС, уд./мин, Ме (Q25; Q75)            | 74,00 [65,50; 86,50]       | 68,00 [64,50; 75,25]      | 0,120 |
| Лабораторные параметры, Ме (Q25; Q75)  |                            |                           |       |
| Креатинин, мкмоль/л                    | 86,50 [81,00; 97,75]       | 87,50 [81,00; 97,50]      | 0,835 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>       | 67,04 [63,08; 80,28]       | 72,75 [65,01; 78,13]      | 0,577 |
| Общий ХС, ммоль/л                      | 4,25 [3,53; 4,79]          | 4,34 [3,90; 5,01]         | 0,304 |
| ТГ, ммоль/л                            | 1,50 [1,09; 2,00]          | 1,41 [1,16; 1,78]         | 0,361 |
| ХС ЛНП                                 | 2,03 [1,58; 2,62]          | 2,14 [1,79; 3,08]         | 0,368 |
| ХС ЛВП                                 | 1,41 [1,02; 1,61]          | 2,14 [1,79; 3,08]         | 0,481 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л               | 6,45 [6,20; 6,60]          | 6,25 [5,63; 6,70]         | 0,142 |
| HbA <sub>1c</sub> , %                  | 6,10 [5,70; 6,30]          | 5,90 [5,70; 6,30]         | 0,242 |
| NT-proBNP, пг/мл                       | 134,00 [128,00; 386,00]    | 130,50 [126,25; 200,50]   | 0,353 |
| sST2, нг/мл                            | 20,48 [18,97; 24,88]       | 22,84 [19,18; 28,13]      | 0,493 |
| вЧСРБ, мг/л                            | 2,90 [1,00; 6,00]          | 2,60 [0,93; 4,98]         | 0,529 |

Примечание: вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association, sST2 — растворимая форма рецептора интерлейкина 33.

от нормального распределением изучаемых переменных (критерий Колмогорова-Смирнова). Использованы стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ . Данные анализировались с использованием программы SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (SPSS Inc., США).

## Результаты

Исходно группы пациентов А и В не различались по возрасту, полу, ФК ХСН по NYHA, значениям NT-proBNP, sST2, вЧСРБ, статусу курения, антропометрическим параметрам, характеристикам углеводного и липидного обмена (таблица 1).

Все рандомизированные участники имели артериальную гипертензию (по офисным цифрам систолического и диастолического артериального давления, частоте сердечных сокращений группы также не различались). Средняя доза метформина во вводном периоде в группе А составила 1469 мг/сут., в группе В — 1453 мг/сут. ( $p=0,644$ ). Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рисунке 2.

На визите 2 не зафиксирована динамика ФК ХСН по NYHA ни в группе А, ни в контроле. У пациентов, получавших метформин XR в течение 6 мес. на фоне стандартной терапии ХСН, было зарегистрировано снижение индекса массы тела на 1,8% ( $-0,62 [-1,32; -0,18]$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p=0,001$ ), уровня глюкозы на 4,6% ( $-0,20 [-0,50; 0,00]$  ммоль/л) ( $p=0,009$ ) и гликированного гемоглобина на 3,3% ( $-0,20 [-0,40; 0,00]$ %) ( $p=0,047$ ) относительно исходных значений. В обеих группах пациентов не зарегистрировано

Таблица 2

Гуморальные кардиометаболические параметры  
у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

| Показатель, Ме (Q25; Q75) | Группа А (метформин), n=31 |                            | p <sub>1</sub> | Группа В (контроль), n=28  |                            | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
|                           | Визит 1                    | Визит 2                    |                | Визит 1                    | Визит 2                    |                |                |
| NT-proBNP, пг/мл          | 134,00<br>[128,00; 386,00] | 129,00<br>[114,00; 199,00] | <0,001         | 130,50<br>[126,25; 200,50] | 134,00<br>[124,25; 185,00] | 0,013          | 0,466          |
| sST2, нг/мл               | 20,20<br>[18,95; 24,29]    | 20,31<br>[17,80; 24,90]    | 0,153          | 22,84<br>[19,18; 28,13]    | 20,68<br>[16,78; 28,70]    | 0,399          | 0,733          |
| вчСРБ, мг/л               | 2,90<br>[1,00; 6,00]       | 2,00<br>[0,70; 4,50]       | <0,001         | 2,60<br>[0,93; 4,98]       | 2,45<br>[0,93; 4,98]       | 0,486          | 0,543          |

Примечание: p<sub>1</sub> — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе А; p<sub>2</sub> — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе В; p<sub>3</sub> — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между группами А и В. вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, Ме — медиана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимая форма рецептора интерлейкина 33.

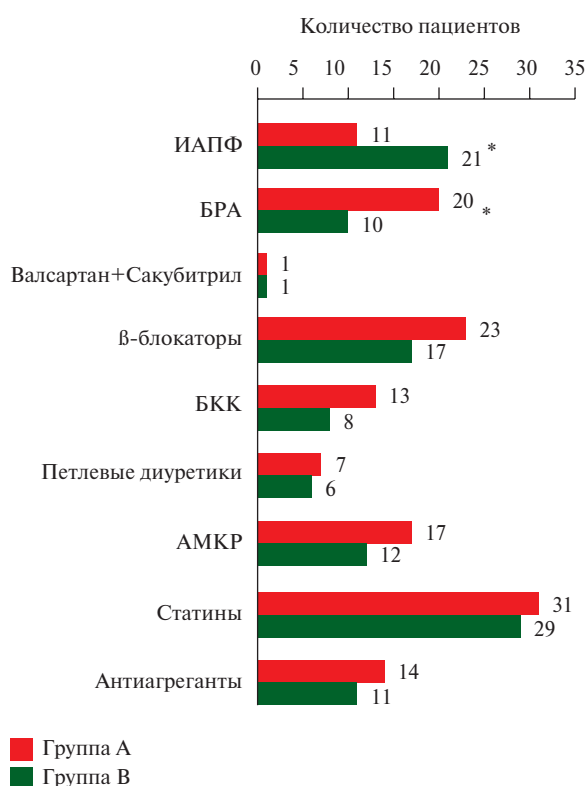


Рис. 2 Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами А и В. АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов.

стрирована динамика показателей липидного профиля и рСКФ через 6 мес. от начала исследования.

При оценке уровней биомаркеров ХСН на фоне стандартной терапии ХСНсФВ в группе А зарегистрирована положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP на 3,7% ( $-27,00$  [ $-86,00$ ;  $-4,00$ ] ммоль/л) ( $p < 0,001$ ), напротив, в группе В значения NT-proBNP увеличились на 2,7% ( $-7,00$  [ $-46,00$ ;  $3,00$ ] ммоль/л) ( $p = 0,013$ )

(таблица 2). Снижение натрийуретического пептида (НУП) в группе приема метформина сопровождалось уменьшением уровня вчСРБ на 31% ( $-0,70$  [ $-2,00$ ;  $-0,30$ ] ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным значением. Динамики концентрации sST2 в сыворотке крови в обеих группах на визите 2 продемонстрировано не было.

Уровень МДА в ЛНП через 6 мес. терапии метформинном на фоне стандартной терапии ХСН стал ниже на 20% ( $-1,00$  [ $-2,00$ ;  $0,00$ ] ммоль/л) ( $p = 0,002$ ) относительно исходного значения, в то же время при оценке резистентности к окислению ЛНП после 30 мин инкубации с ионами меди, содержание МДА не отличалось от показателя, измеренного на визите 1 (таблица 3). Нарастание выраженности процессов перекисного окисления наблюдалось в контрольной группе В: увеличилось как исходное содержание МДА в ЛНП на 3,7% ( $0,45$  [ $0,75$ ;  $1,35$ ] ммоль/л) ( $p = 0,002$ ), так и его уровень после инкубации с ионами меди на 31,8% ( $9,04$  [ $2,52$ ;  $18,01$ ] ммоль/л) ( $p < 0,0001$ ). Разница уровней базального содержания МДА в ЛНП на визите 2 между двумя группами составила 2,3 раза ( $p < 0,0001$ ), после инкубации ЛНП с окислителем (ионами меди) показатели различались меньше — в 1,6 раза ( $p < 0,0001$ ).

## Обсуждение

В настоящее время выявлено большое количество биомаркеров, которые отражают различные патофизиологические аспекты развития ХСН: повреждение кардиомиоцитов, воспаление, фиброз, миокардиальный стресс [16]. Влияя на эти механизмы при помощи того или иного вида терапии, можно достичь снижения уровней соответствующих маркеров и, следовательно, корректировать лечение в зависимости от их значений. Самые изученные биомаркеры — семейство НУП, к которому относится NT-proBNP, и активно изучающийся в последнее время sST2. НУП имеют хорошо известные ограничения, поскольку на их уровни в крови влияют такие факторы как почечная дисфункция, воз-

Таблица 3

Параметры перекисного окисления липидов  
у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

| Показатель, Ме (Q1; Q3)                                                             | Группа А (метформин), n=31 |                         | p <sub>1</sub> | Группа В (контроль), n=28 |                         | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
|                                                                                     | Визит 1                    | Визит 2                 |                | Визит 1                   | Визит 2                 |                |                |
| Содержание МДА в ЛНП, нмоль/мг белка ЛНП                                            | 3,75<br>[1,50; 7,50]       | 3,00<br>[1,75; 5,75]    | 0,002          | 6,75<br>[3,19; 7,50]      | 7,00<br>[4,76; 8,10]    | 0,002          | <0,001         |
| Содержание МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди через 30 мин, нмоль/мг белка ЛНП | 19,36<br>[12,76; 29,48]    | 18,65<br>[10,69; 22,47] | 0,112          | 22,66<br>[10,67; 27,94]   | 29,86<br>[25,69; 33,00] | <0,001         | <0,001         |

Примечание: p<sub>1</sub> — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе А; p<sub>2</sub> — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе В; p<sub>3</sub> — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между группами А и В. ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, Ме — медиана.

раст, ожирение, фибрилляция предсердий и ряд прочих кардиальных и некардиальных состояний, отличных от ХСН [17].

Несмотря на то, что эскалация НУП выше пороговых значений является одним из диагностических критериев ХСН и стратификации сердечно-сосудистого прогноза, характер их динамики как критерий эффективности проводимой терапии еще четко не определен [18]. Действительно, исследование GUIDE-IT (The GUIDing Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure) (2017) показало, что терапевтическая стратегия, основанная на контроле за уровнем NT-proBNP сыворотки крови, не приводит к лучшим результатам, чем обычная лечебная тактика у пациентов с ХСН<sub>нФВ</sub> [19]. В проводимом нами исследовании в группе приема метформина XR на фоне оптимальной фармакотерапии ХСН (проводилась в течение, как минимум, 3 мес. до скрининга и была продолжена во время наблюдения за пациентами) зарегистрировано снижение уровня NT-proBNP по сравнению с исходными параметрами, однако он не достигал значений <125 пг/мл. В то же время, как упомянуто выше, по данным современных рекомендаций, указанный рубикон является лишь пороговым диагностическим значением и не рассматривается как цель терапии ХСН [15].

Данные о влиянии метформина на уровень NT-proBNP у пациентов с СД2 противоречивы, ряд авторов отмечает отсутствие его снижения. Так, Türkmen Kemal Y, et al. (2007) у лиц с СД2 без ХСН продемонстрировали, что метформин немедленного высвобождения (IR) не влияет на уровень NT-proBNP сыворотки крови при приеме в дозе 1700 мг в течение 6 мес. [20]. Напротив, в исследовании Rosiak M, et al. (2013), в которое было включено 185 пациентов с СД2, причем 42% (n=77) из них имели ХСН ≤2 ФК по NYHA, без указания фракции выброса ЛЖ, такой эффект был показан. Пациенты получали либо пероральные противодиабетические средства (49,7%), либо инсулин (17,8%), либо и то и другое (32,5%)

и были разделены на две группы: с высокими (>200 пг/мл) и низкими (≤200 пг/мл) концентрациями NT-proBNP. В многофакторном анализе приём метформина был отрицательным предиктором высокой концентрации NT-proBNP [21].

В исследовании GIPS-III (Metabolic Modulation With Metformin to Reduce Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction) (2014) оценивалось влияние терапии метформином IR в дозе 500 мг 2 раза/сут. на функцию ЛЖ у пациентов без диабетической гипергликемии, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В группу лечения метформином был случайным образом распределен 191 пациент, а 189 — в группу плацебо. Межгрупповой разницы концентраций NT-proBNP по истечении 4 мес. исследования зафиксировано не было: 167 [65; 393] нг/л — для группы метформина и 167 [74; 375] нг/л — для группы плацебо (p=0,66). Этот результат не изменился при анализе чувствительности с поправкой на возраст, пол, исходную концентрацию NT-proBNP и степень миокардиального свечения контраста [22].

Также в широко обсуждаемом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании MET-REMODEL (MetfoRmin and Its Effects on Myocardial Dimension and Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients With Coronary Artery Disease) (2019) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и предиабетом/инсулинорезистентностью (без выделения пула пациентов с ХСН) спустя 12 мес. наблюдения не было выявлено существенных различий в концентрациях NT-proBNP на финальном визите: медиана НУП в группе метформина XR (2000 мг/сут.) составила 957,8 нг/л, в группе плацебо — 796,5 нг/л (p=0,435) [23]. В проводимом нами исследовании зарегистрировано значимое снижение уровня NT-proBNP в группе приема метформина на 3,7% (p<0,001), наряду с увеличением

NT-proBNP на 2,7% ( $p=0,013$ ) в контрольной группе, спустя 6 мес. наблюдения. Небольшая разница в изменении данного показателя, вероятно, связана не только с "неклассическим" влиянием на него метформина, но и с тем, что пациенты исходно получали всю рекомендованную терапию ХСН и у них не было госпитализаций по поводу ее декомпенсации как минимум за 3 мес. до включения в исследование.

Снижение основного биомаркера ХСН в группе А, в отличие от группы В, было сопряжено с падением уровня вЧСРБ на 31% ( $p<0,001$ ). Снижение уровня СРБ на фоне приема метформина было продемонстрировано в экспериментальных моделях и на различных выборках пациентов [24–27]. Влияние метформина XR на уровень СРБ у пациентов с ХСН не изучено. В исследовании CAMERA (Carotid Atherosclerosis: MEtformin for Insulin ResistAnce Study) (2014) у пациентов с ИБС, АО и недиабетическим уровнем глюкозы, принимавших метформин IR по 850 мг 2 раза/сут. в течение 18 мес., не было продемонстрировано снижения уровня вЧСРБ [28]. Данный аспект требует дальнейшего изучения.

Данные последних исследований демонстрируют все более нарастающий интерес к серийному определению sST2 в дополнении к NT-proBNP в рамках оптимизации медикаментозной терапии ХСН [29, 30]. sST2 вырабатывается в ответ на гемодинамическую перегрузку, воспаление и профибротические стимулы, которые характерны для патогенеза ХСН [31]. Современные мировые и отечественные клинические рекомендации не рассматривают использование уровня sST2 для диагностики ХСН [15, 32], но указывают на его важную роль в стратификации риска у этих пациентов, что продемонстрировано многочисленными исследованиями [29, 33, 34]. Стоит отметить, что sST2 как прогностический фактор работает паритетно как у пациентов с ХСНнФВ, так и с ХСНсФВ [32]. Предиктивная ценность sST2 при ХСН, как показано в исследовании Emdin M, et al. (2018), не зависела от NT-proBNP, тропонина Т, определенного высокочувствительным методом, и в меньшей степени зависела от возраста и СКФ, чем два указанных биомаркера [35].

До сих пор нет единого мнения о том, какое значение sST2 является наилучшим прогностическим показателем при ХСН, что связано с ограниченным количеством РКИ. Наиболее часто используемое пороговое значение составляет 35 нг/мл [36], в нашем исследовании исходно только у 2-х пациентов из группы А и 1-го пациента группы В уровень sST2 был  $>35$  нг/мл. Динамики концентрации sST2 как в группе приема метформина, так и в группе контроля на визите 2 продемонстрировано не было. РКИ, посвященные влиянию метформина на уро-

вень sST2, в настоящее время отсутствуют. В 2019г на модели крыс линии Wistar с инфарктом миокарда, вызванным путем длительной перевязки межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, продемонстрировано положительное влияние метформина IR на ремоделирование миокарда, что может быть связано с подавлением внутриядерного уровня транскрипционного фактора Yin-Yang 1 и, как следствие, снижением уровня sST2 [37].

Окислительный стресс — ключевой процесс патологического функционирования эндотелия, приводящий к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ХСН [38, 39]. В рутинной клинической практике его выраженность не определяется, в протоколе нашего исследования оценивался классический маркер перекисного окисления липидов — МДА непосредственно в ЛНП, не только исходно, но и на фоне инкубации ЛНП с окислителем — ионами меди. Через 6 мес. терапии метформином XR зарегистрировано снижение базального уровня продуктов ПОЛ в ЛНП по сравнению с визитом 1, наряду с возрастанием базальных и полученных при инкубации с окислителем концентраций МДА в группе сравнения, что иллюстрирует универсальность изученного ранее противовоспалительного эффекта метформина, имеющего место не только у пациентов с СД2, но и у пациентов с ХСНсФВ, АО и предиабетом, представленных в настоящей работе.

В исследовании MET-REMODEL лечение метформином XR значительно снижало концентрацию веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой и являющихся побочными продуктами ПОЛ и маркерами окислительного стресса (группа приема метформина  $-0,26 \pm 1,04$  мкМ по сравнению с группой приема плацебо  $0,33 \pm 1,14$  мкМ) ( $p=0,04$ ) [23]. Ранее в исследовании Esteghamati A, et al. (2013), изучавших влияние метформина IR на маркеры окислительного стресса и антиоксидантный резерв у пациентов с впервые диагностированным СД2, была продемонстрирована его эффективность в снижении продуктов ПОЛ сыворотки крови по сравнению с немедикаментозной стратегией — модификацией образа жизни [40]. Интересная выборка пациентов представлена в исследовании Meaney E, et al. (2008) — лица, имеющие метаболический синдром (в т.ч. предиабет). На фоне приема метформина XR ( $n=30$ ) в дозе 850 мг 1 раз/сут. в течение 12 мес. наблюдалось снижение уровней карбониллов, дитиозинонов и конечных продуктов гликирования в плазме крови, наряду со снижением уровня вЧСРБ, тогда как концентрация уровня оксида азота (NO) повышалась, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия [41].

Единственным доступным нам исследованием, посвященным оценке влияния метформина на уровень окислительного стресса у пациентов с ХСН,

является работа Kamel AM, et al. (2023) [42]. В нее было включено 70 человек, средний возраст 66 лет, с ХСНсФВ (средняя фракция выброса ЛЖ  $37 \pm 8\%$ ) без СД2. Все пациенты находились на стандартной терапии ХСНсФВ (35 пациентов в группе приема метформина, 35 пациентов в группе контроля). По истечении 6 мес. только в группе терапии метформином IR 2000 мг/сут. показано увеличение общей антиоксидантной способности ( $p=0,007$ ), а также снижение концентрации МДА, оцененных колориметрическим методом [42].

## Заключение

Исследование PredMet впервые в рамках РКИ продемонстрировало, что на фоне стандартной те-

рапии ХСН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО дополнительное назначение метформина XR на протяжении 6 мес. ассоциировано со снижением уровня ключевого гуморального биомаркера ХСН — NT-proBNP, а также выраженности окислительного стресса в виде уменьшения концентрации МДА непосредственно в ЛНП и уровня вЧСРБ сы-воротки крови. Следующая контрольная точка для оценки динамики изучаемых показателей в исследовании PredMet — 12 мес.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Merck и частично государственного задания в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

## Литература/References

- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al.; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(8):597-609. doi:10.1016/S2213-8587(17)30194-8.
- Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2017;35:18-26. doi:10.1097/HJH.0000000000001119.
- Anabtawi A, Miles JM. Metformin: Nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract.* 2016;22:999-1007. doi:10.4158/EP151145.RA.
- Wulfel MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *J Intern Med.* 2004;256:1-14. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
- Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(7):e3173. doi:10.1002/dmrr.3173.
- Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: A paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:54. doi:10.1186/s12933-019-0860-y.
- Shang F, Zhang J, Li Z, et al. Cardiovascular Protective Effect of Metformin and Telmisartan: Reduction of PARP1 Activity via the AMPK-PARP1 Cascade. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151845. doi:10.1371/journal.pone.0151845.
- Torella D, Iaconetti C, Tarallo R, et al. miRNA Regulation of the Hyperproliferative Phenotype of Vascular Smooth Muscle Cells in Diabetes. *Diabetes.* 2018;67(12):2554-68. doi:10.2337/db17-1434.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H2181-90. doi:10.1152/ajpheart.00554.2011.
- Lin X, Wang Q, Sun S, et al. Astragaloside IV promotes the eNOS/NO/cGMP pathway and improves left ventricular diastolic function in rats with metabolic syndrome. *J Int Med Res.* 2020; 48:300060519826848. doi:10.1177/0300060519826848.
- Lozano E, Briz O, Macias RIR, et al. Genetic heterogeneity of slc22 family of transporters in drug disposition. *J Pers Med.* 2018;8:14. doi:10.3390/jpm8020014.
- Sun D, Yang F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;486:329-35. doi:10.1016/j.bbrc.2017.03.036.
- Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, et al. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2869. doi:10.3390/ijms19102869.
- Diudla PV, Nyambuya TM, Johnson R, et al. Metformin and heart failure-related outcomes in patients with or without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(6):1437-45. doi:10.1007/s10741-020-09942-y.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Kozhevnikova MV, Belenkov Yu N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya.* 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021; 61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
- Muksinova MD, Narusov OYu, Skvortsov AA. Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure. *Kardiologicheskij vestnik.* 2019;4:22-33. (In Russ.) Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник.* 2019;4:22-33. doi:10.36396/MS.2019.15.4.003.
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:65-72. doi:10.1016/j.jchf.2013.10.005.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(8):713-20. doi:10.1001/jama.2017.10565.
- Türkmen Kemal Y, Güvener Demirag N, Yildirim A, et al. Effects of rosiglitazone on plasma brain natriuretic peptide levels and myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2007;44(3):149-56. doi:10.1007/s00592-007-0256-4.

21. Rosiak M, Postula M, Kaplon-Cieslicka A, et al. Metformin treatment may be associated with decreased levels of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):362-8. doi:10.2478/ams-2013-0009.
22. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al; GIPS-III Investigators. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(15):1526-35. doi:10.1001/jama.2014.3315.
23. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3409-17. doi:10.1093/eurheartj/ehz203.
24. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2014;275(1):59-70. doi:10.1111/joim.12128.
25. Bulcão C, Ribeiro-Filho FF, Sañudo A, et al. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(3):219-24. doi:10.2165/00129784-200707030-00007.
26. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. *Heart Vessel.* 2009;24(6):446-53. doi:10.1007/s00380-008-1137-7.
27. Chen Y, Li M, Deng H, et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(21):35425-34. doi:10.18632/oncotarget.6019.
28. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):116-24. doi:10.1016/S2213-8587(13)70152-9.
29. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-52. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
30. Sciatti E, Merlo A, Scangiuizi C, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *J Clin Med.* 2023;12(12):3970. doi:10.3390/jcm12123970.
31. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2193-203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
33. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
34. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):799-812. doi:10.1007/s10741-020-09913-3.
35. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309-20. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2165.
36. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):280-6. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.010.
37. Asensio-Lopez MC, Lax A, Fernandez Del Palacio MJ, et al. Yin-Yang 1 transcription factor modulates ST2 expression during adverse cardiac remodeling post-myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;130:216-33. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.04.009.
38. Tsygankova OV, Platonov DYU, Bondareva ZG, et al. Ischemic heart disease in women: pathogenetic and pathomorphological features of formation and clinical course. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2013;8(4):50-9. (In Russ.) Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья.* 2013;8(4):50-9.
39. Tsygankova OV, Nikolaev KYu, Fedorova EL, et al. The exchange of sex hormones in the male body through the prism of cardiovascular risk. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2014;1(14):17-25. (In Russ.) Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л. и др. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014;1(14):17-25.
40. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32:179-85. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.006.
41. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the Mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(8):895-903. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04920.x.
42. Kamel AM, Ismail B, Abdel Hafiz G, et al. Effect of Metformin on Oxidative Stress and Left Ventricular Geometry in Nondiabetic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024;22(1):49-58. doi:10.1089/met.2023.0164.

# Клинический случай успешного лечения перипартальной кардиомиопатии

Корнеева Н. В.<sup>1</sup>, Мислимова Н. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России. Хабаровск;

<sup>2</sup>ГБУЗ "Сахалинская областная клиническая больница". Южно-Сахалинск, Россия

Перипартальная кардиомиопатия — редкое заболевание, встречающееся на поздних сроках беременности и в раннем послеродовом периоде, проявляющееся быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью. Для спасения жизни матери важно быстро распознать заболевание, правильно маршрутизировать пациентку и начать патогенетически обоснованное лечение. В демонстрируемом клиническом случае показана подробная ситуация в родах, которая могла спровоцировать у 36-летней женщины с субклиническим гипотиреозом развитие перипартальной кардиомиопатии, быстрое распознавание клинической ситуации с правильной лечебной тактикой, которые помогли не только стабилизировать состояние пациентки, но и полностью восстановить сократительную функцию левого желудочка. Практическим врачам интересно проследить тактику медикаментозного лечения в условиях реанимационного отделения и далее на амбулаторном этапе на конкретном клиническом примере.

**Ключевые слова:** клинический случай, перипартальная кардиомиопатия, бромокриптин, сердечная недостаточность, ранний послеродовый период.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 14/06-2024

Рецензия получена 19/06-2024

Принята к публикации 20/06-2024



**Для цитирования:** Корнеева Н. В., Мислимова Н. Н. Клинический случай успешного лечения перипартальной кардиомиопатии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4080. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4080. EDN GLUOOA

## Successful treatment of peripartum cardiomyopathy: a case report

Korneeva N. V.<sup>1</sup>, Mislimova N. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University. Khabarovsk; <sup>2</sup>Sakhalin Regional Clinical Hospital. Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

Peripartum cardiomyopathy is a rare disease that occurs in late pregnancy and early postpartum, manifesting as rapidly progressive heart failure. To save the mother's life, quick diagnosis, correct routing and pathogenetic treatment is required. The demonstrated case shows a detailed childbirth situation, which could provoke peripartum cardiomyopathy in a 36-year-old woman with subclinical hypothyroidism, rapid recognition of the clinical situation with the correct treatment tactics, which helped not only to stabilize the patient's condition, but also to completely restore the left ventricular contractile function. Practitioners are interested in following the tactics of drug treatment in the intensive care unit and further at the outpatient stage using a specific clinical example.

**Keywords:** case report, peripartum cardiomyopathy, bromocriptine, heart failure, early postpartum period.

Korneeva N. V.\* ORCID: 0000-0001-9878-180X, Mislimova N. N. ORCID: 0009-0001-6842-7735.

\*Corresponding author:

Gladkova1982@mail.ru

**Received:** 14/06-2024

**Revision Received:** 19/06-2024

**Accepted:** 20/06-2024

**For citation:** Korneeva N. V., Mislimova N. N. Successful treatment of peripartum cardiomyopathy: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4080. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4080. EDN GLUOOA

**Relationships and Activities:** none.

АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, в/в — внутривенно, ЛЖ — левый желудочек, МС — материнская смертность, ПКМП — перипартальная кардиомиопатия, РАО — реанимационное отделение, РСЦ — региональный сосудистый центр, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, СКТ — спиральная компьютерная томография, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая СН, ЭхоКГ — эхокардиография.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Gladkova1982@mail.ru

[Корнеева Н. В.\* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9878-180X, Мислимова Н. Н. — врач-кардиолог регионального сосудистого центра отделения кардиологии 2, ORCID: 0009-0001-6842-7735].

**Ключевые моменты**

- Перипартальная кардиомиопатия — редкое заболевание, развивающееся в конце беременности или в первые месяцы после родов, способное быстро привести к летальному исходу из-за остро возникшей и быстро прогрессирующей сердечной недостаточности.
- Ранняя диагностика и правильная тактика позволяют спасти жизнь.
- Для включения этой нозологии в дифференциально-диагностический перечень в сложных клинических ситуациях необходимо знать ее основные клинические проявления и особенности лечебной тактики, которые представлены в данном клиническом примере.

**Key messages**

- Peripartum cardiomyopathy is a rare disease that develops at the end of pregnancy or in the first months after birth, which can quickly lead to death due to acute and rapidly progressing heart failure.
- Early diagnosis and correct tactics will save lives.
- To include this disease in the differential diagnostic list in complex clinical situations, main clinical manifestations and features of treatment tactics, which are presented in this clinical example, should be well known.

**Введение**

Снижение материнской смертности (МС) — приоритетная задача государства и врачебного сообщества. По последним эпидемиологическим данным [1] проблема МС продолжает оставаться актуальной в настоящее время в мире и РФ: в частности, с 2015г к 2020г в России зафиксирован рост МС на 52,3%, первое место в структуре ее причин заняли экстрагенитальные заболевания (71,4%). Таким образом, терапевтическому врачебному сообществу необходимо наращивать усилия в борьбе с экстрагенитальной патологией у беременных и недавно родивших женщин. В настоящей статье хотим обратить внимание врачей широкого профиля на редкое заболевание, которое развивается к концу беременности или в первые месяцы после родов, способное быстро привести к летальному исходу в результате остро развившейся и быстро прогрессирующей сердечной недостаточности — перипартальной кардиомиопатии (ПКМП). Она не имеет четко обозначенной причины, клинически проявляется часто дилатационной кардиомиопатией с систолической дисфункцией, возникающей на поздних сроках беременности или в раннем послеродовом периоде при отсутствии известной ранее патологии сердца [2].

**Клинический случай**

Временная шкала, демонстрируемого случая представлена на рисунке 1.

14.05.2023г в реанимационное отделение (РАО) регионального сосудистого центра (РСЦ) поступила пациентка 36 лет, три дня назад выписанная из родильного отделения Перинатального центра Сахоблклинбольницы после срочных родов.

При поступлении в РАО жаловалась на одышку, удушье, усиливающееся в положении лежа на спине, сердцебиение.

Ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями не страдала, не обследовалась, на диспансерном учете

не состояла, повышение артериального давления отрицает. Других хронических заболеваний не было.

Акушерский анамнез: Беременность 2-я, роды первые (первая беременность завершилась медицинским абортom в раннем сроке). I и II триместры настоящей беременности протекали без особенностей. В сроке 35 нед. получала стационарное лечение по месту жительства в связи с отеками нижних конечностей.

24.04.2023г госпитализирована в перинатальный центр Сахоблклинбольницы в плановом порядке для родоразрешения в связи с доношенным сроком беременности.

В анализах крови при поступлении: признаки гипотиреоза с незначительным повышением тиреотропного гормона до 4,94 мкМЕ/мл (норма до 4,0 мкМЕ/мл), снижением тироксина (Т4) до 10,9 пмоль/л (норма 12-19 пмоль/л). По результатам мазка на флору из влагалища установлен диагноз инфекции половых путей — назначена санация. Результаты фетометрии показали соответствие эхографических размеров плода 40-41 нед. беременности, однократное обвитие шеи плода пуповиной, отсутствие отклонений в маточно-плацентарном кровотоке.

С 02.05.2023 (40,5 нед. беременности) начата медикаментозная подготовка шейки матки мифепристоном 200 мг 1 раз/сут. в течение 2 дней. На 4-й день (05.05.2023) проведена механическая подготовка шейки матки катетером Фолея. На следующий день в 09:00 выполнено родовозбуждение путем амниотомии, далее начата инфузия окситоцина внутривенно (в/в) перфузором, на фоне чего в 11:00 — начало схваток. В этот же день в 17:30 начало схваток потужного характера, в 17:50 на высоте одной из потуг после выполнения эпизиотомии родоразрешилась плодом мужского пола по Апгар 8-8 баллов с однократным обвитием шеи пуповиной. Безводный промежуток составил 8 ч 50 мин. В 17:55 введен окситоцин 10 ЕД внутримышечно, активно

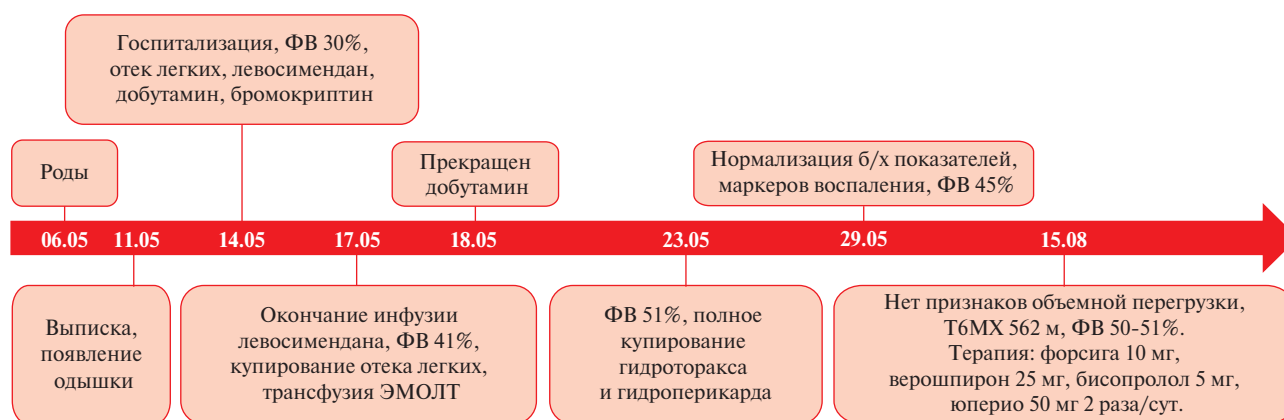


Рис. 1. Временная шкала, демонстрирующая основные этапы развития клинического случая.

Примечание: б/х – биохимические, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ – фракция выброса, ЭМОЛТ – эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами.

отделение последа, осмотрена шейка матки в зеркалах, выявлены разрывы на 3 и 9 ч и эпизиотомная рана ушиты кетгутом. Объем кровопотери составил 500 мл. В 18:55 при очередном массаже матки выделилось около 200 мл крови со сгустками, под общей в/в анестезией выполнена операция ручного обследования полости матки — выделена жидкая кровь со сгустками, объемом до 250 мл, введено 1000 мг транексамовой кислоты, 10 ЕД окситоцина в/в струйно, начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г в/в, ректально введен мизопростол 800 мг. Матка сократилась, признаков кровотечения нет.

На следующий день (07.05.2023) в анализах крови признаки анемии средней степени тяжести (эритроциты  $3,11 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин до 84 г/л), лейкоцитоз до  $16,36 \times 10^9/л$ , повышение С-реактивного белка (СРБ) до 24 мг/л (N=0-1 мг/л), коагулограмма в норме, цвет и объем лохий соответствовали суткам послеродового периода, по лечению добавлена фолиевая кислота и препараты железа.

На 4-й день после родов (10.05.2023) анемия средней степени тяжести сохранялась, лейкоцитоз купирован ( $Le=8,96 \times 10^9/л$ ) и СРБ (8 мг/л (N=0-1 мг/л)).

На 6-й день после родов (11.05.2023) выписана с диагнозом: Срочные роды в сроке беременности 41,5 нед. (06.05.2023) в затылочном предлежании. Эпидуральная анестезия. Роды, осложнившиеся изменением частоты сердечных сокращений плода. Преиндукция родов мифепристоном. Механическая подготовка шейки матки катетером Фолея. Амниотомия. Родовозбуждение окситоцином. Эпизиотомия. Разрыв шейки матки 1 ст. Коллирафия. Перинеорафия. Гипертермия в родах. Раннее гипотоническое кровотечение. Операция ручного обследования полости матки.

После выписки рекомендовано продолжить на амбулаторном этапе прием препаратов железа. В течение последующих 3-х дней появилась и нарасла слабость, одышка, отеки нижних конечностей, тяжесть в правом подреберье. Ночью 13.05.2023 — вы-

зов скорой медицинской помощи в связи с усилением одышки до удушья в покое, доставлена в приемный покой Холмской центральной районной больницы, обследована: по спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки выявлен интерстициальный отек легких. По эхокардиографии (ЭхоКГ): снижение фракции выброса (ФВ) до 30%.

Консультирована по линии сан авиации кардиологом РСЦ, рекомендован перевод.

Бригадой отделения выездной экстренной и консультативной помощи 14.05.2023 доставлена в РСЦ, госпитализирована в РАО.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое. Ортопное. Цианоз носогубного треугольника. Отеки обеих нижних конечностей до уровня коленных суставов, пастозность подкожно-жировой клетчатки боковых поверхностей грудной клетки, живота. Тахипное до 22 в мин. Дыхание везикулярное, в нижних отделах с обеих сторон ослаблено, больше справа, там же крепитирующие хрипы. Сатурация ( $SpO_2$ ) 92% на фоне инсuffляции кислорода через лицевую маску 5 л/мин. Тоны сердца глухие, ритмичные, тахикардия 112 уд./мин. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст. справа=слева. Живот вздут, безболезненный при пальпации. Печень +4 см из-под края реберной дуги. Положительный симптом Пleshа. Мочеиспускание по мочевоому катетеру.

По данным дообследования: в анализах крови анемия с гемоглобином 86 г/л, эритроцитов  $3,35 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитоз до  $22,1 \times 10^9/л$ , повышение уровня СРБ до 221 мг/л (N=0-1 мг/л), прокальцитонина 3,25 нг/мл (N до 0,05 нг/мл), синдром цитолиза — аланинаминотрансфераза (АЛТ) 2024 ЕД/л (N до 18 ЕД/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 2508 ЕД/л (N до 22 ЕД/л), гипербилирубинемия — общий билирубин 31,3 мкмоль/л (N до 20,5 мкмоль/л), прямой билирубин 10,0 мкмоль/л (N до 5,1 мкмоль/л), повышение креатинфосфокиназы 394,4 ЕД/л (N до 170 ЕД/л), МВ фракция креатинфосфокиназы — 60,4 ЕД/л (N до 25 ЕД/л), коагу-

лопатия — международное нормализованное отношение 2,53 ( $N=0,8-1,2$ ), протромбиновый индекс 21,3% ( $N=70-100\%$ ), гипопроотеинемия — общий белок 48 г/л ( $N=65-85$  г/л), альбумин 24 г/л ( $N=35-55$  г/л), высокочувствительный тропонин 54 нг/л ( $N$  до 50 нг/л), снижены показатели обмена железа.

По ЭКГ: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 101 уд./мин, желудочковая экстрасистола, диффузные нарушения реполяризации миокарда левого желудочка (ЛЖ). Данные ЭхоКГ: ЛЖ не расширен, отмечается диффузный гипокинез, снижение ФВ до 30% по Симпсону. Полость перикарда не расширена. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Нижняя полая вена: 22 мм ( $N$  не >25 мм), коллабирует на вдохе <50%. Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием позволили исключить тромбоэмболию легочной артерии. По СКТ органов брюшной полости: гепатомегалия, асцит, отек подкожно-жировой клетчатки. Матка увеличена в размерах, в полости сгусток геморрагического содержимого.

В этот же день осмотрена гинекологом, рекомендован бромкриптин.

С учетом анамнеза заболевания: 8 сут. послеродового периода, исключения острого коронарного синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, клапанных пороков сердца, установлен диагноз: ПКМП. Хроническая (ХСН) сердечная недостаточность (СН) с низкой ФВ (30%) II-Б ст., функциональный класс (ФК) III-IV. Интерстициальный отек легких. Асцит. Двухсторонний гидроторакс. Минимальный гидроперикард. Гепатомегалия. Анасарка.

Начата инфузия левосимендана в/в перфузором, на фоне чего регистрировалась тенденция к гипотонии, добавлена инотропная поддержка добутамином до 3-5 мкг/кг/мин, петлевые диуретики (торасемид 40 мг/сут. + болюсно фуросемид по потребности), верошпирон 50 мг 2 раза/сут., бромкриптин 2,5 мг 2 раза/сут., гепатопротекторы (фосфоглив, гептрал), антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г в/в), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин в профилактических дозах), инфузия альбумина 10% — 100,0 мл.

На вторые сут. госпитализации в анализах крови: сохранялась анемия средней степени тяжести (эритроцитов  $3,09 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 83 г/л), уменьшение лейкоцитоза до  $15,64 \times 10^9$ /л, со сдвигом влево до метамиелоцитов и миелоцитов, снижение уровня СРБ до 21,0 мг/л ( $N=0-1$  мг/л), уровень прокальцитонина без динамики 3,26 нг/мл ( $N$  до 0,05 нг/мл), сохранялся цитолиз — АЛТ 2032 ЕД/л ( $N$  до 18 ЕД/л), АСТ 2062 ЕД/л ( $N$  до 22 ЕД/л), уровень билирубинов нормализовался, сохранялась гипопроотеинемия — общий белок до 43 г/л ( $N=65-85$  г/л), альбумин 26 г/л ( $N=35-55$  г/л), также коагулопатия (протромбиновый ин-

декс 45,0% ( $N=70-100\%$ ), международное нормализованное отношение 1,72 ( $N=0,8-1,2$ ), кроме того, отмечалось закономерное повышение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида до 2330 пг/мл ( $N$  до 125 пг/мл), как маркера сердечной недостаточности; на фоне диуретической терапии отмечалось повышение уровня мочевой кислоты до 714 мкмоль/л ( $N=150-350$  мкмоль/л); в общем анализе мочи без особенностей.

С учетом полученных данных в лечение добавлен дапаглитфлозин 10 мг утром, аллопуринол 100 мг утром, повторная инфузия альбумина. На следующий день (15.05.2023) повторно консультирована гинекологом, к лечению добавлен окситоцин. На 3-и сут. госпитализации (17.05.2023) окончена инфузия левосимендана, с постепенным отлучением от инотропной поддержки добутамином. В анализах крови от 17.05.2023: усугубление анемии (гемоглобин до 80 г/л), нормализация количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, снижение уровня прокальцитонина до 1,34 нг/мл ( $N$  до 0,05 нг/мл), снижение уровня АЛТ до 1616 ЕД/л ( $N$  до 18 ЕД/л) и АСТ до 649 ЕД/л ( $N$  до 22 ЕД/л), сохранялась гипопроотеинемия (общий белок 46 г/л ( $N=65-85$  г/л), и гипоальбуминемия (альбумин 30 г/л ( $N=35-55$  г/л), восстановление параметров коагулограммы.

При контрольном обследовании на 3 сут. госпитализации (17.05.2023г): по данным ЭхоКГ увеличилась ФВ ЛЖ по Симпсону до 41%. Сохранялся диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, отмечалось появление гидроперикарда (в проекции верхушки и правых камер толщиной 7 мм в диастолу), по СКТ органов брюшной полости без отклонений от нормы.

В связи с прогрессированием анемии 17.05.2023 проведена трансфузия двух доз эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. После отлучения от инотропной поддержки с 18.05.2023 начато титрование  $\beta$ -блокаторов, юперио с дозы 25/50 мг 2 раза/сут. В дальнейшем на фоне проводимой терапии в анализах крови сохранялась анемия легкой степени, нормализовалось количество лейкоцитов, уровень СРБ и прокальцитонина, печеночных трансаминаз.

К 10-му дню госпитализации (23.05.2023) контрольные обследования показали: по ЭхоКГ: увеличение левого предсердия ( $4,6 \times 5,9$  см), размеры других камер сердца в пределах нормы, ФВ ЛЖ по Симпсону увеличилась до 51%, просвет нижней полой вены не расширен (14 мм), коллабирование на вдохе достаточное. Нерезкий гипокинез межжелудочковой перегородки и передней стенки. Пространство перикарда не расширено. Митральная, пульмональная, трикуспидальная регургитация I ст. Легочной гипертензии не выявлено.

На момент выписки 29.05.2023 (16 сут. госпитализации): в анализах крови сохранялась анемия лег-

кой степени с гемоглобином 104 г/л и количеством эритроцитов  $4,03 \times 10^{12}$ /л, уровень лейкоцитов соответствовал норме, нормализовался уровень маркеров воспаления, печеночных трансаминаз, произошло снижение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида до 695,1 пг/мл (N до 125 пг/мл); по контролю ЭхоКГ: сохранялось увеличение размеров левого предсердия (4,3×6,5 см), размеры других камер сердца соответствовали норме, сохранялся диффузный гипокинез, ФВ ЛЖ составила 45% по Симпсону, признаков гидроперикарда и легочной гипертензии не выявлено.

Пациентка выписана с рекомендациями продолжить прием бисопролола 5 мг утром, верошпирона 25 мг утром, торасемида 10 мг утром с дальнейшей постепенной отменой, форсига 10 мг утром, юпериио 50 мг 2 раза/сут.

В динамике наблюдалась участковым терапевтом и кардиологом амбулаторно, продолжала принимать бисопролол 5 мг утром, верошпирон 25 мг утром, форсига 10 мг утром, юпериио 50 мг 2 раза/сут. (периодические пропуски приема в связи с тенденцией к гипотонии), на фоне терапии признаков объемной перегрузки не наблюдается, дистанция теста с 6-минутной ходьбой составила 562 м, что соответствует I функциональному классу ХСН по NYHA (New York Heart Association). На контрольном ЭхоКГ через 6 мес. после выписки — уменьшение полости левого предсердия от умеренной дилатации до незначительной (3,8×5,4 см), размеры остальных камер сердца в норме; незначительная митральная, трикуспидальная и пульмональная регургитация 0-1 ст.; толщина миокарда в норме; зоны локального гипокинеза отсутствуют; полость перикарда не расширена, ФВ ЛЖ по Симпсону 50-51%.

## Обсуждение

ПКМП является редкой патологией и встречается во всем мире [3], чаще в странах Южной Африки, Нигерии и Гаити (1 случай/100 родов) реже в странах с белым населением 1 случай/900-4000 живорождений в Германии, США [4]. Таким образом, клинический пример, описанный нами, представляет действительно большой интерес в силу редкости. За последние годы произошло значительное увеличение заболеваемости ПКМП и общий уровень серьезных осложнений продолжает оставаться высоким до 12,7%, что указывает на большую потребность в исследованиях для расширения понимания ПКМП.

Основными факторами риска являются материнский возраст  $\geq 30$  лет, что имело место в нашем примере, где возраст пациентки составил 36 лет. Имеются и другие значимые факторы ПКМП, подробно описанные в исследовании, представленном в 2021г ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России [5]. Мы подробно описали акушерскую ситуацию в демонстрируемом примере, где име-

ла место стимуляция родов, большая кровопотеря с развитием анемии средней степени тяжести, что могло также спровоцировать развитие ПКМП, однако в доступной литературе мы не нашли эти состояния в качестве значимых предикторов, возможно эти обстоятельства следует учитывать при сборе анамнеза и интерпретации данных пациентов.

Знание патогенеза ПКМП обосновывает назначение адекватной, спасающей жизнь терапии. Основные его этапы были изложены в обзоре американских авторов, опубликованном в BMJ в 2019г [2]. Среди механизмов, вызывающих ПКМП, кроме "двухударной" модели, широко обсуждается роль пролактина в активации каскада кардиотоксических реакций. В нашем клиническом примере бромкриптин — как блокатор инкреции пролактина — был незамедлительно назначен с хорошим клиническим эффектом.

Подробный анамнез беременности, родов и послеродового периода в приведенном нами примере показывает этапность развития клинической картины, которая манифестировала быстро прогрессирующей СН, что послужило поводом к госпитализации в РАО. Показательна правильная тактика центральной районной больницы, которая в кратчайшие сроки провела дообследование в необходимом объеме, выявив признаки СН с низкой ФВ, что позволило правильно оценить ситуацию и перевести больную в РСЦ. Учитывая высокие риски неблагоприятного исхода при ПКМП с ФВ  $< 30\%$ , правильная и быстрая маршрутизация в данном случае позволила спасти жизнь.

Наиболее интересный вопрос касается лечения ПКМП. Специально проведенных исследований немного, представлены они зарубежными авторами с включением в дизайн африканских пациенток, результаты этих исследований не вполне корректно экстраполировать на популяцию европейских и российских женщин, поэтому ряд вопросов остается дискуссионным. Учитывая ведущий синдром при ПКМП — снижение ФВ ЛЖ, для лечения этого состояния за основу берутся рекомендации по лечению СН со сниженной ФВ, уделяя особое внимание профилактике неблагоприятных эффектов на плод у беременных [2, 4, 6].

В нашем случае сразу при установлении диагноза ПКМП начата инфузия левосимендана, введение которого является предпочтительным у пациенток с критической СН при ПКМП. Введение же катехоламинов (добутамина) при ПКМП, по данным литературы, отрицательно влияет на прогноз и не рекомендовано, однако в нашем примере, развитие гипотонии на фоне терапии левосименданом явилось обоснованием для его применения в дозе 3-5 мкг/кг/мин в течение 4-х сут. с последующим улучшением состояния и полным восстановлением в динамике функции миокарда ЛЖ. Таким об-

разом, вопрос применения добутамина должен решаться в каждом случае индивидуально. Наиболее интересный вопрос, по-нашему мнению, касается оптимальной длительности терапии ХСН у таких пациенток после восстановления ФВ, что не отражено в доступных нам источниках литературы.

Прогноз по данным наблюдательных исследований у большинства женщин благоприятный с восстановлением ФВ в течение первых 6-и мес. [7, 8]. Снижение при ПКМП ФВ <30% является неблагоприятным ЭхоКГ-признаком, связанным с плохим прогнозом по обратному ремоделированию и восстановлению этого показателя на фоне лечения, и часто требовало, по данным исследования IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy), имплантации вспомогательных устройств и/или трансплантации сердца у таких больных [2]. В нашем примере, по первоначальным ЭхоКГ данным ФВ составляла 30%, однако на фоне своевременного патогенетически обоснованного лечения удалось полностью восстановить сократительную способность ЛЖ.

У женщин, перенесших ПКМП, в последующую беременность повышен риск декомпенсации ХСН [9], поэтому вопросы контрацепции и планирования беременности должны быть тщательно обсуждены с такими пациентками. Использование бромкриптина при подготовке к следующей беременности приводит к лучшему прогнозу [2]. Исследования, описывающие в течение нескольких лет динамику состояния пациенток после перенесенной ПКМП, нельзя вполне корректно использовать сейчас — при современном развитии фармацевтической

промышленности, учитывая появление в последние годы препаратов для лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ, таких как группа глифлозинов и ингибиторов не-прилизина, отсутствовавших на момент инициации указанных исследований — 2009-2015гг, использование которых может улучшить прогноз и показатели сердечной гемодинамики у перенесших ПКМП.

## Заключение

Редкая форма кардиомиопатии — ПКМП сложна для диагностики ввиду своей низкой распространенности. Однако практическим врачам широкого профиля необходимо знать о ее существовании и основных клинических проявлениях для включения в дифференциально-диагностический поиск при сложных междисциплинарных ситуациях. Современные лечебные возможности позволяют не только спасать жизни таким пациенткам, но и, при своевременно начатом патогенетически обоснованном лечении, полностью восстанавливать функцию сердца. Несмотря на появление современных представлений о патогенезе данного состояния, многие вопросы терапии в долгосрочной перспективе до сих пор остаются открытыми. Наиболее актуальным, по-нашему мнению, является вопрос об оптимальной длительности терапии ХСН после восстановления ФВ ЛЖ, что требует продолженных исследований и формирования регистра таких пациентов для ответов на эти вопросы.

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

## Литература/References

1. Filippov OS, Guseva EV, Pavlov KD. Global and Russian trends in Maternal mortality. Russian Journal of Human Reproduction. 2024; 30(1):100-8. (In Russ.) Филиппов О.С., Гусева Е.В., Павлов К.Д. Мировые и отечественные тренды в динамике материнской смертности. Проблемы репродукции. 2024;30(1):100-8. doi:10.17116/repro20243001100.
2. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. BMJ. 2019;364:k5287 doi:10.1136/bmj.k5287.
3. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. Eur J Heart Fail. 2017;19:1131-41. doi:10.1002/ehf.780.
4. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Nikolaeva MG, et al. Peripartum cardiomyopathy: pathogenesis, presentations, diagnosis, treatment, and prognosis. RMJ. 2021;10:44-8. (In Russ.) Весе-ловская Н.Г., Чумакова Г.А., Николаева М.Г. и др. Перипар-тальная кардиомиопатия: патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз. РМЖ. 2021;10:44-8.
5. Zazerskaya IE, Rudenko KA, Talanina YaS, et al. Risk Factors of Peri-partum Cardiomyopathy. Doctor.Ru. 2021;20(6):20-5. (In Russ.) Зазерская И.Е., Руденко К.А., Таланина Я.С. и др. Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии. Доктор.Ру. 2021;20(6):20-5. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-6-20-25.
6. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(23):e579-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
7. Irizarry OC, Levine LD, Lewey J, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between African American and non-African American women. JAMA Cardiol. 2017;2(11):1256-60. doi:10.1001/jamacardio.2017.3574.
8. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. IPAC Investigators. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol. 2015;66(8):905-14. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
9. Tsoi IA, Abdullaev TA, Khudoyberganov OK, et al. Five-year prognosis of life in patients with peripartum cardiomyopathy. Russian Cardiology Bulletin. 2022;17(3):58-62. (In Russ.) Цой И.А., Аб-дуллаев Т.А., Худойберганов О.К. и др. Пятилетний про-гноз жизни больных перипартальной кардиомиопатией. Кардиологический вестник. 2022;17(3):58-62. doi:10.17116/Cardiobulletin20221703158.



# Стартуй правильно

## на каждом этапе диабетического континуума

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:



Улучшение контроля гликемии<sup>2,3</sup>



Удобство применения – прием всего 1 раз в сутки<sup>1,3</sup>



Лучшая переносимость<sup>4</sup>



Победитель в номинации  
«Сахароснижающий препарат  
с обширной доказательной базой»<sup>5</sup>

**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ**  
метформин пролонгированного высвобождения

Профилактика и лечение диабета  
и его осложнений на всех этапах  
диабетического континуума<sup>3</sup>



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Глюкофаж Лонг®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:  
<http://analytics.qr-codes.com/?id=22642>

Информация для специалистов здравоохранения

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017; 11:1481–1488. 3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛПС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

ООО «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валуевская, д. 35  
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; [www.merck.ru](http://www.merck.ru)

RU-GLUPL-00270  
Реклама

**MERCK**