

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 общество профилактики  
неинфекционных заболеваний



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 8, 2025

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  
(Свидетельство ПИ № 77-11335),  
новое свидетельство: ПИ № ФС 77-79891  
от 18.12.2020

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК, К1

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.roscardio.ru/ru/subscription](http://www.roscardio.ru/ru/subscription)

Объединенный каталог "Пресса России":  
42434 — для индивидуальных подписчиков  
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения  
Гусева А. Е.  
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик  
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка  
Добрынина Е. Ю.  
Звездкина 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: 29.09.2025

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 24 8'2025

## 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

Кутищенко 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)  
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Аксентьева М. В. (Москва, Россия)  
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)  
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)  
Баланова Ю. А. (Москва, Россия)  
Бойцов С. А. (Москва, Россия)  
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)  
Бузашвили Ю. И. (Москва, Россия)  
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)  
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)  
Галиячев А. С. (Казань, Россия)  
Глезер М. Г. (Москва, Россия)  
Горбунов В. М. (Москва, Россия)  
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)  
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)  
Калинина А. М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)  
Комаров А. Л. (Москва, Россия)  
Концевая А. В. (Москва, Россия)  
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)  
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)  
Марциевич С. Ю. (Москва, Россия)  
Небиериձե Դ. Վ. (Москва, Россия)  
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)  
Ойнаткинова О. Ш. (Москва, Россия)  
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)  
Подзолков В. И. (Москва, Россия)  
Редько М. В. (Краснодар, Россия)  
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)  
Толпигина С. Н. (Москва, Россия)  
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

## Профессиональное образование

### Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдулганиева 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)  
Плугтина 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: [cardiovasc.journal@yandex.ru](mailto:cardiovasc.journal@yandex.ru), Тел. +7 (499) 553 67 78

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

Russian Society for Prevention  
of Noncommunicable Diseases

Russian Society of Cardiology

National Medical Research  
Center for Therapy  
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed  
medical journal**

Mass media registration certificate  
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001,  
new number: ПИ № 77-79891 dated 18.12.2020

**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.roscardio.ru/ru/subscription](http://www.roscardio.ru/ru/subscription)

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

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

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

**Periodicity:** 12 issues per year

**Circulation:** 5 000 copies

**Advertising and Distribution department**  
Guseva Anna  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](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 от 21.03.2018

**©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION**

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

**Vol.24 8'2025**

## 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. Badtseva (Moscow, Russia)  
Yulia A. Balanova (Moscow, Russia)  
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)  
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)  
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)  
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)  
Yan L. Gabinskij (Ekaterinburg, Russia)  
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)  
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)  
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)  
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)  
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)  
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)

Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)  
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)  
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)  
Thomas Lüscher (London, UK)  
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)  
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)  
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)  
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)  
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)  
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)  
Pekka Puska (Helsinki, Finland)  
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)  
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)  
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)  
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

## Professional education

### 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. Zharylkasyna (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:** Petroverigsy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia  
e-mail: [cardiovasc.journal@yandex.ru](mailto:cardiovasc.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.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

## Содержание

### Оригинальные статьи

#### Инфаркт миокарда

Родионов А.А., Соловьев В.А., Ардеев В.Н., Зауралов О.Е., Соловьева А.В.

Внутрисосудистый ультразвук и ангиография в ходе чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда: анализ дожития и затратной эффективности (однолетнее наблюдение)

Мазур В.В., Орлова А.Н., Баженов Н.Д.,  
Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Николаева Т.О.,  
Орлов Ю.А.

Коронарный атеросклероз и делирий у больных инфарктом миокарда

#### Ишемическая болезнь сердца

Тимофеева Т.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д.,  
Ефимова В.П.

Параметры ABCDE-стресс-эхокардиографии в прогнозе ближайших сердечно-сосудистых событий у пациентов с подтвержденной и подозреваемой ишемической болезнью сердца

Соболева Г.Н., Егоркина О.Ф., Гаман С.А.,  
Карпов Ю.А., Терновой С.К.

Оценка перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденоциантифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на фоне приема медикаментозной терапии

#### Сердечная недостаточность

Шахраманова Ж.А., Нарусов О.Ю., Сайдова М.А.,  
Осмоловская Ю.Ф., Ганаев К.Г., Ширяев А.А.,  
Меркулова И.А., Певзнер Д.В., Терещенко С.Н.

Результаты 12-месячного наблюдения после имплантации центрифугального устройства механической поддержки левого желудочка

Шупенина Е.Ю., Сафарова Г.А., Васюк Ю.А.  
Возможности кардиопульмонального тестиования и диастолического стресс-теста в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертонией и ожирением

#### Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Бочкирева Е.В., Ким И.В., Метельская В.А.,  
Бутина Е.К., Молчанова О.В., Яровая Е.Б.,  
Филичкина Е.М., Борисова А.Л., Драпкина О.М.  
Ассоциация кальциноза артерий молочной железы с показателями репродуктивной функции и кардиоваскулярными факторами риска у женщин

## Contents

### Original articles

#### Myocardial infarction

6 Rodionov A.A., Soloviev V.A., Ardeev V.N., Zaurolov O.E., Solovieva A.V.  
Intravascular ultrasound and angiography during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: survival and cost-effectiveness analysis (one-year follow-up)

14 Mazur V.V., Orlova A.N., Bazhenov N.D.,  
Mazur E.S., Rabinovich R.M., Nikolaeva T.O.,  
Orlov Yu.A.  
Coronary atherosclerosis and delirium in patients with myocardial infarction

#### Coronary heart disease

21 Timofeeva T.M., Safarova A.F., Kobalava Zh. D.,  
Efimova V.P.  
ABCDE stress echocardiography parameters in predicting immediate cardiovascular events in patients with confirmed and suspected coronary artery disease

29 Soboleva G.N., Egorkina O.F., Gaman S.A.,  
Karpov Yu.A., Ternovoy S.K.  
Evaluation of left ventricular myocardial perfusion using volumetric computed tomography with adenosine triphosphate test in patients with non-obstructive coronary artery disease during drug therapy

#### Heart failure

37 Shakhramanova Zh. A., Narusov O. Yu., Saidova M. A.,  
Osmolovskaya Yu. F., Ganaev K. G., Shiryaev A. A.,  
Merkulova I. A., Pevzner D. V., Tereshchenko S. N.  
Twelve-month follow-up after implantation of a centrifugal-flow left ventricular assist device

46 Shupenina E. Yu., Safarova G. A., Vasyuk Yu. A.  
Potential of cardiopulmonary exercise testing and diastolic stress test in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity

#### Risk factors for cardiovascular diseases

53 Bochkareva E. V., Kim I. V., Metelskaya V. A.,  
Butina E. K., Molchanova O. V., Yarovaya E. B.,  
Filichkina E. M., Borisova A. L., Drapkina O. M.  
Association of breast arterial calcification with reproductive function indicators and cardiovascular risk factors in women

Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Ерёмин М. В.,  
Гусева А. В., Ростовцева М. В., Звягинцева Е. М.,  
Русиди А. В., Фурсова Е. Н.  
Толщина комплекса интима-медиа общей сонной  
артерии и сосудистая жёсткость у лиц молодого  
возраста с учётом индекса массы тела

Долгальёв И. В., Сапринна Т. В., Иванова А. Ю.  
Снижение массы тела как предиктор смерти  
от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти  
от всех причин: 34-летнее когортное  
проспективное наблюдение

#### Клинический случай

Осипова О. С., Гостев А. А., Игнатенко П. В.,  
Чернявский А. М.

Клинический случай успешной непрямой  
тромбэктомии из правого предсердия  
с эхоскопическим контролем у беременной  
пациентки

#### Обзоры литературы

Лишута А. С., Кожевникова М. В., Слепова О. А.,  
Беленков Ю. Н., Симановский А. А., Шахнович В. А.,  
Мустафина Ф. Н.

Возможности капилляроскопической оценки  
микроциркуляции в кардиологии

Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Уфилина Д. А.  
Роль сиртуина 6 в развитии раннего сосудистого  
старения у больных ишемической болезнью сердца  
молодого и среднего возраста (обзор литературы)

Гамаюнов Д. Ю., Калягин А. Н., Акназарова А. А.,  
Максикова Т. М., Киселёв Д. О., Чуйко Е. С.  
Анемия при хронической сердечной  
недостаточности: клиническая и патогенетическая  
взаимосвязь и способы коррекции

#### Консенсус российских экспертов

Подзолков В. И., Сафонова Т. А., Васюк Ю. А.,  
Котовская Ю. В., Кисляк О. А. и др.  
Диагностика артериальной жесткости с помощью  
сердечно-лодыжечного сосудистого индекса.  
Согласованное мнение экспертов

63

Evsevieva M. E., Sergeeva O. V., Eremin M. V.,  
Guseva A. V., Rostovtseva M. V., Zvyagintseva E. M.,  
Rusidi A. V., Fursova E. N.

Common carotid intima-media thickness and vascular  
stiffness in young adults taking into account body mass  
index

72

Dolgalev I. V., Saprina T. V., Ivanova A. Yu.  
Weight loss as a predictor of cardiovascular  
and all-cause death: a 34-year prospective  
cohort follow-up

#### Clinical case

81

Osipova O. S., Gostev A. A., Ignatenko P. V.,  
Chernyavsky A. M.

Successful echocardiography-guided indirect right atrial  
thrombectomy in a pregnant patient: a case report

#### Literature reviews

87

Lishuta A. S., Kozhevnikova M. V., Slepova O. A.,  
Belenkov Yu. N., Simanovsky A. A., Shakhnovich V. A.,  
Mustafina F. N.

Microcirculation assessment using capillaroscopy  
in cardiology

96

Ostanina Yu. O., Yakhontov D. A., Ufilina D. A.  
Role of sirtuin 6 in early vascular aging in young  
and middle-aged patients with coronary artery  
disease (literature review)

103

Gamayunov D. Yu., Kalyagin A. N., Aknazarova A. A.,  
Maksikova T. M., Kiselev D. O., Chuiko E. S.  
Anemia in heart failure: clinical and pathogenetic  
relationship and treatment methods

#### Consensus of Russian experts

111

Podzolkov V. I., Safronova T. A., Vasyuk Yu. A.,  
Kotovskaya Yu. V., Kislyak O. A., et al.

Diagnosis of arterial stiffness using the cardio-ankle  
vascular index. Expert consensus

Всероссийская научно-практическая конференция

# Сохранение профессионального долголетия

Дата проведения:  
11-13 ноября 2025 года



Формат участия:  
очно

В рамках конференции «Сохранение профессионального долголетия» ведущие эксперты в области медицины, профилактики, цифровых технологий и общественного здоровья обсудят передовые подходы к укреплению здоровья населения.

Участники смогут познакомиться с современными тенденциями в области профилактики заболеваний, телемедицины, искусственного интеллекта в здравоохранении, корпоративного здоровья и пациент-ориентированных моделей медицинской помощи. Особое внимание будет уделено вопросам профессионального выгорания медицинских работников и созданию условий для сохранения их профессионального долголетия.

Приглашаем вас принять участие в конференции, где ведущие теоретики и практики поделятся своим опытом, представляют инновационные решения и обсудят перспективные направления развития системы здравоохранения. Совместные усилия врачей, организаторов здравоохранения, представителей бизнеса и общества помогут сформировать эффективную стратегию укрепления здоровья населения и повышения качества медицинской помощи.

#### Место проведения:

Лесная улица, 4, посёлок Даниловка, городской округ Ялта, Республика Крым, санаторий «Ай-Даниль»

Программа будет 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)



29  
ОКТЯБРЯ  
2025

# RUSSIA PREVENT 2025: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы  
с инсультом



Формат участия -  
онлайн

Конференция станет площадкой для обмена передовыми знаниями, клиническим опытом и стратегическими решениями в области профилактики, диагностики и лечения заболеваний нервной системы.

**В фокусе мероприятия** — актуальные темы: от популяционной и индивидуальной профилактики факторов риска до новых методов генной терапии нейрогенетических заболеваний. Особое внимание будет уделено роли диспансеризации и профилактических осмотров в раннем выявлении неврологических нарушений.

## Цели и задачи

- Распространение современных знаний и методов в области неврологии для улучшения профилактики, диагностики и лечения заболеваний нервной системы
- Содействие обмену опытом между отечественными и международными экспертами для повышения качества медицинской помощи пациентам с неврологическими заболеваниями
- Разработка рекомендаций и внедрение инновационных подходов для совершенствования стратегий лечения и профилактики неврологических заболеваний

Прием заявок на участие  
в мероприятии с  
докладом/симпозиумом  
заканчивается за 2 месяца  
до начала мероприятия.



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.



при поддержке:



14  
ноября  
2025

# RUSSIA PREVENT 2025: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы  
с сахарным диабетом



Формат участия -  
онлайн

Конференция станет площадкой для обмена передовыми знаниями, клиническим опытом и стратегическими решениями в области профилактики, диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы.

**В фокусе мероприятия** — актуальные темы: комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению заболеваний эндокринной системы - с акцентом на современные вызовы, научные открытия и практические решения, способные изменить качество медицинской помощи в России и мире.

## Цели и задачи

- Распространение современных знаний и инновационных подходов в эндокринологии для повышения эффективности профилактики, диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы
- Обеспечение обмена опытом между российскими и зарубежными специалистами для улучшения качества медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями
- Разработка и внедрение рекомендаций по совершенствованию образовательных программ и стратегий лечения заболеваний эндокринной системы, включая использование новых технологий и подходов

Прием заявок на участие  
в мероприятии с  
докладом/симпозиумом  
заканчивается за 2 месяца  
до начала мероприятия.



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

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



при поддержке:



18  
ноября  
2025

# RUSSIA PREVENT 2025: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы  
против хронической обструктивной  
болезни легких



Формат участия -  
онлайн

Конференция станет площадкой для обмена передовыми знаниями, клиническим опытом и стратегическими решениями в области профилактики, диагностики и лечения заболеваний дыхательной системы.

**В фокусе мероприятия** — актуальные темы: вопросы укрепления здоровья и профилактики заболеваний органов дыхания.

В рамках встречи планируется обмен опытом и мнениями между российскими и зарубежными коллегами, представляющими ведущие профессиональные сообщества.

## Цели и задачи

- Распространение современных знаний и инновационных подходов в пульмонологии для повышения эффективности профилактики, диагностики и лечения заболеваний легких и дыхательных путей
- Обеспечение обмена опытом между российскими и зарубежными специалистами для улучшения качества медицинской помощи пациентам с патологиями дыхательной системы
- Разработка и внедрение рекомендаций по совершенствованию образовательных программ и стратегий лечения заболеваний органов дыхания, включая использование новых технологий и подходов

Прием заявок на участие  
в мероприятии с  
докладом/симпозиумом  
заканчивается за 2 месяца  
до начала мероприятия.



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

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



Конгресс Терапии  
и профилактики

Международный конгресс  
«Терапия и профилактическая медицина»

II Международный конгресс

# «Терапия и профилактическая медицина»

17-19 декабря 2025 года

**Площадка, где пересекаются традиции и инновации  
и рождаются решения будущего**

**II Международный конгресс «Терапия и профилактическая медицина»** – это динамичная и многополярная платформа, где пересекаются различные подходы и методики в области здравоохранения и профилактики хронических заболеваний.

Здесь на одном уровне встречаются международный и отечественный опыт, новейшие научные разработки и традиционные подходы, молодые исследователи и признанные мастера своего дела. Это пространство для обмена знаниями и выработки решений, направленных на борьбу с глобальными вызовами медицины.

**II Международный конгресс «Терапия и профилактическая медицина» – это:**

- Площадка для открытого диалога между государствами, где будут совместно вырабатываться эффективные стратегии профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний.

- Пространство взаимодействия поколений, где молодые учёные и признанные эксперты общаются на равных, соединяя традиции с инновациями.
- Место воплощения смелых решений и разработки новаторских стратегий в профилактике, диагностике и лечении ХНИЗ.



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

Участники детально разберут ключевые положения современных клинических рекомендаций, рассматривая их сквозь призму реальной врачебной практики.

# Внутрисосудистый ультразвук и ангиография в ходе чреспечевого коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда: анализ дожития и затратной эффективности (однолетнее наблюдение)

Родионов А.А.<sup>1</sup>, Соловьев В.А.<sup>2</sup>, Ардеев В.Н.<sup>2</sup>, Зауралов О.Е.<sup>2</sup>, Соловьева А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь; <sup>2</sup>ГБУЗ Ленинградской области "Всеволожская клиническая межрайонная больница". Всеволожск, Россия

**Цель.** Определить число лет жизни — YLL (Years Life Lost), потерянных в результате неиспользования внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) в процессе чреспечевого коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и провести анализ затратной эффективности методики.

**Материал и методы.** Исследование представляло собой рандомизированный контролируемый эксперимент лечения пациентов (n=431) с острым ИМпST на базе отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения Всеволожской клинической межрайонной больницы. Пациентам первой группы (n=161) ЧКВ было выполнено под контролем ВСУЗИ, пациентам второй группы (n=270) — под ангиографическим контролем. Критерием включения в исследование был факт наличия изменений на электрокардиограмме, соответствующих оструму ИМпST, впоследствии подтвержденным данными коронарографии. Из исследования были исключены пациенты с кардиогенным шоком вследствие ожидаемых более высоких показателей госпитальной и однолетней летальности в сравнении с пациентами с острым ИМпST без кардиогенного шока. Были построены традиционные таблицы дожития, проведен анализ различий вероятности смерти в течение одного года после операции, построена модель, показывающая число пациентов, чьи жизни дополнительно могли бы сохранить, если бы всем пациентам из группы ангиографии ЧКВ было бы дополнено ВСУЗИ. Проведен расчет числа больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, и расчет стоимости сохраненных лет жизни благодаря внедрению ВСУЗИ.

**Результаты.** Неиспользование ВСУЗИ при стентировании коронарных артерий у пациентов с острым ИМпST (n=270) потенциально приводит к потерям YLL в размере 117,3 человека-лет. Число

больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, составило 12,9 (95% доверительный интервал: 7,3-104). Стоимость одного сохраненного человека-года жизни для регионального министерства здравоохранения составило 195 666 руб. в анализируемый период времени. При этом увеличение расходов на одну, дополнительно сохраненную в течение года жизнь — 1 105 000 рублей.

**Заключение.** Использование ВСУЗИ у пациентов с острым ИМпST имеет высокий экономический потенциал и социальную направленность при долгосрочном анализе.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, летальность, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, чреспечевое коронарное вмешательство, затратная эффективность.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 05/03/2025

Рецензия получена 14/03/2025

Принята к публикации 02/06/2025



**Для цитирования:** Родионов А.А., Соловьев В.А., Ардеев В.Н., Зауралов О.Е., Соловьева А.В. Внутрисосудистый ультразвук и ангиография в ходе чреспечевого коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда: анализ дожития и затратной эффективности (однолетнее наблюдение). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4378. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4378. EDN: RNXUOI

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

e-mail: rodionova@tvgmu.ru

[Родионов А.А.\* — к.м.н., магистр общественного здравоохранения, доцент кафедры организации и информатизации здравоохранения, начальник управления подготовки кадров высшей квалификации, врач, ORCID: 0000-0002-7226-772X, Соловьев В.А. — врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1631-2423, Ардеев В.Н. — зав. отделением, врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2723-0511, Зауралов О.Е. — к.м.н., врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8898-9965, Соловьева А.В. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой организации и информатизации здравоохранения, проректор по реализации национальных проектов и развитию регионального здравоохранения, врач, ORCID: 0000-0002-7603-3170].

## Intravascular ultrasound and angiography during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: survival and cost-effectiveness analysis (one-year follow-up)

Rodionov A. A.<sup>1</sup>, Soloviev V. A.<sup>2</sup>, Ardeev V. N.<sup>2</sup>, Zauralov O. E.<sup>2</sup>, Solovieva A. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University. Tver; <sup>2</sup>Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital. Vsevolozhsk, Russia

**Aim.** To determine the number of years of lost life (YLL) as a result of not using intravascular ultrasound (IVUS) during percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), as well as to conduct a cost-effectiveness analysis.

**Material and methods.** This randomized controlled study included 431 patients with acute STEMI treated at the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods of the Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital. Patients of the first group (n=161) underwent IVUS-guided PCI, while patients of the second group (n=270) — angiography-guided PCI. The inclusion criterion was electrocardiographic changes corresponding to acute STEMI, followed by coronary angiography confirmation. Patients with cardiogenic shock were excluded from the study due to expected higher rates of inhospital and one-year mortality compared to patients with acute STEMI without cardiogenic shock. Traditional life tables were constructed, and an analysis of differences in death probability within one year after surgery was performed. A model was constructed showing the number of lives could have been saved if all patients in the PCI angiography group had been supplemented with IVUS. The number of patients who need to be treated to prevent one adverse outcome and the cost of life-years saved due to the implementation of IVUS were calculated.

**Results.** Not using IVUS for coronary artery stenting in patients with acute STEMI (n=270) potentially results in YLL losses of 117,3 person-years. The number of patients who need to be treated to prevent one adverse outcome was 12,9 (95% confidence interval: 7,3-104). The cost of one saved person-year of life for the regional Ministry of Health

was RUB 195 666 in the analyzed period. At the same time, the increase in costs for one additional life saved during the year is RUB 1 105 000.

**Conclusion.** IVUS in patients with acute STEMI has high economic potential and social orientation in a long-term analysis.

**Keywords:** ST-segment elevation myocardial infarction, mortality, intravascular ultrasound, percutaneous coronary intervention, cost-effectiveness.

**Relationships and Activities:** none.

Rodionov A. A.\* ORCID: 0000-0002-7226-772X, Soloviev V. A. ORCID: 0000-0003-1631-2423, Ardeev V. N. ORCID: 0000-0003-2723-0511, Zauralov O. E. ORCID: 0000-0001-8898-9965, Solovieva A. V. ORCID: 0000-0002-7603-3170.

\*Corresponding author: rodionovaa@tvgrmu.ru

**Received:** 05/03-2025

**Revision Received:** 14/03-2025

**Accepted:** 02/06-2025

**For citation:** Rodionov A. A., Soloviev V. A., Ardeev V. N., Zauralov O. E., Solovieva A. V. Intravascular ultrasound and angiography during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: survival and cost-effectiveness analysis (one-year follow-up). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2025;24(8):4378. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4378. EDN: RNXUOI

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, YLL — Years Life Lost (число потерянных лет жизни).

## Введение

Еще несколько десятилетий назад рентген-контрастная ангиография считалась эталонным методом оценки наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза [1]. Однако основным недостатком данного вида исследования является неспособность визуализировать непосредственно атеросклеротическую бляшку, поскольку стандартная ангиография предоставляет лишь двумерное изображение контуров просвета сосудов. Исследования последних лет показали слабую корреляцию между данными ангиографии и гистологическими данными [1-5], что дополнительно свидетельствует об ограниченности данной методики. В свою очередь, все это стимулирует как научный, так и практический интерес к альтернативным методам, обеспечивающим исследование структур сосудистой стенки и прямую визуализацию атеросклеротической бляшки в ходе чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), таким как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) [6]. Это подтверждается фактом неуклонного роста частоты применения различных модальностей внутрисосуди-

стистой визуализации при эндоваскулярном лечении пациентов в нашей стране [7-10].

Способность ВСУЗИ непосредственно оценить структуру и планиметрию сосуда, отражая морфологию поражения, делает данный метод потенциально более предпочтительным для данных целей. В настоящее время большинство масштабных исследований, посвященных регрессии/прогрессии атеросклероза, используют те или иные модальности внутрисосудистой визуализации [2, 3].

На сегодняшний день существует огромная доказательная база, согласно которой дополнительное использование ВСУЗИ во время ЧКВ способно улучшить непосредственные и отдаленные результаты ЧКВ [11-13]. Тем не менее, вопрос целесообразности интраоперационного использования ВСУЗИ при проведении ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) вызывает ряд споров у профильных специалистов.

Настоящее исследование позволит оценить масштаб потерь числа лет жизни — YLL (Years Life Lost) вследствие неиспользования ВСУЗИ в процессе ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ, а также

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

- Основным недостатком рентген-контрастной ангиографии в эндоваскулярном лечении пациентов с острым инфарктом миокарда является неспособность визуализировать непосредственно атеросклеротическую бляшку.
- Исследования показали слабую корреляцию между данными ангиографии и гистологическими данными.
- Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) может рассматриваться в качестве лучшей альтернативы.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Использование ВСУЗИ во время операции чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда способно улучшить непосредственные и отдалённые результаты.
- Определена стоимость года человеческой жизни, добавленного за счет применения ВСУЗИ в ходе операции чрескожного коронарного вмешательства.

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

- The main disadvantage of X-ray angiography in endovascular treatment of patients with acute myocardial infarction is the inability of direct plaque imaging.
- Studies have shown a weak correlation between angiographic and histological data.
- Intravascular ultrasound (IVUS) may be considered as a better alternative.

**What might this study add?**

- IVUS during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction can improve immediate and long-term outcomes.
- The cost per year of life gained due to the use of IVUS during percutaneous coronary intervention was determined.

экономический эффект от его дополнительного использования.

Цель работы — определить число лет жизни (YLL), потерянных в результате неиспользования ВСУЗИ в процессе ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ, и провести анализ затратной эффективности методики (Cost-Effectiveness Analysis) для улучшения результатов лечения пациентов с острым ИМпСТ.

## Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, носило экспериментальный характер и проводилось на базе отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения Всееволожской клинической межрайонной больницы в период 2022-2024гг. В исследование вошли все пациенты, госпитализированные с острым ИМпСТ (n=431). После подписания информированного добровольного согласия пациенты были рандомизированы в 2 группы при помощи метода конвертов, исходя из соотношения ВСУЗИ/ангиография — 3/5. Показатели клинико-функциональной картины и интраоперационных характеристик представлены в таблице 1. Пациентам первой группы (n=161) ЧКВ проводилось с использованием ВСУЗИ. Пациентам второй группы (n=270) реваскуляризация осуществлялась только под контролем ангиографии, без применения ВСУЗИ.

В группе ВСУЗИ-контроля ЧКВ протяжка датчика осуществлялась до и после имплантации стента. Критерии оптимального раскрытия стента соответствовали критериям Европейского консенсуса по использованию интракоронарной визуализации: аппозиция краёв стента в участок артерии с площадью бляшки <50% по проксимальному и дистальному краю стента, отношение минимальной площади раскрытия стента к дистальному референсу >90%, к среднему референсу >80%, отсутствие краевых диссекций >60° по окружности или >2 см по протяженности, отсутствие больших прорезей, отсутствие малъаппозиции стента >0,4 мм по окружности или 1 мм по длине [14]. Соблюдения всех вышеуказанных критерии удавалось достичь в 83,2% случаев.

Все пациенты после стентирования получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [15]. После реваскуляризации и выписки из стационара связь с пациентами поддерживалась путём регулярных телефонных обзвонов и проводились амбулаторные наблюдения с регистрацией исходов. Конечной точкой исследования была смерть пациента.

Качественные переменные в группах пациентов представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для сравнения качественных переменных между группами использован точный тест Фишера, для количественных — бутстреп-версию теста Стьюдента для независимых переменных.

После сбора данных были построены традиционные таблицы дожития: реальной когорты пациентов, подвергнутых ЧКВ в течение одного года после хирургического

Таблица 1

Основные клинико-функциональные и интраоперационные характеристики исследуемых групп

| Показатель   | Группа ВСУЗИ<br>(n=161) | Группа ангиографии<br>(n=270) | p     |
|--|-------------------------|-------------------------------|-------|
| Мужской пол, n (%)                                   | 116 (72)                | 195 (72,2)                    | 0,527 |
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75]                          | 60 [58; 62]             | 63 [62; 65]                   | 0,119 |
| Рост, см, Me [Q25; Q75]                              | 171 [169; 172]          | 170 [169; 171]                | 0,706 |
| Масса тела, кг, Me [Q25; Q75]                        | 83 [81; 85]             | 82 [80; 84]                   | 0,822 |
| Курение, n (%)                                       | 84 (52,2)               | 135 (50)                      | 0,736 |
| Артериальная гипертензия, n (%)                      | 105 (65,2)              | 189 (70)                      | 0,355 |
| Наличие сахарного диабета 2 типа, n (%)              | 42 (26,1)               | 64 (23,7)                     | 0,329 |
| Наличие фибрилляции предсердий, n (%)                | 12 (7,5)                | 29 (10,7)                     | 0,170 |
| Наличие дислипидемии, n (%)                          | 78 (48,8)               | 135 (54,7)                    | 0,323 |
| Наличие ХСН, n (%)                                   | 19 (11,8)               | 41 (15,2)                     | 0,402 |
| Инсульт в анамнезе                                   | 13 (8,1)                | 24 (8,9)                      | 0,909 |
| Перенесённый ранее ИМ, n (%)                         | 22 (13,7)               | 24 (8,9)                      | 0,087 |
| Тропонин I, нг/мл, Me [Q25; Q75]                     | 6,4 [3,7; 9,1]          | 5,5 [3,7; 7,2]                | 0,239 |
| Тромболизис на догоспитальном этапе, n (%)           | 54 (38)                 | 92 (34,1)                     | 0,449 |
| Время до восстановления кровотока, Me [Q25; Q75]     | 329 [292; 365]          | 330 [307; 352]                | 0,527 |
| Количество пораженных КА, Me [Q25; Q75]              | 2 [1; 2]                | 2 [1; 2]                      | 0,551 |
| Стентирование КА в анамнезе, n (%)                   | 23 (14,3)               | 15 (5,6)                      | 0,002 |
| АКШ в анамнезе, n (%)                                | 2 (1,2)                 | 1 (0,4)                       | 0,314 |
| TIMI 0 до ЧКВ, n (%)                                 | 64 (39,8)               | 134 (49,6)                    | 0,029 |
| TIMI III после ЧКВ, n (%)                            | 127 (78,9)              | 219 (81,1)                    | 0,329 |
| Частота развития slow/no-reflow, n (%)               | 12 (7,5)                | 18 (6,6)                      | 0,449 |
| Применение ингибиторов гликопротеида IIb/IIIa, n (%) | 10 (6,2)                | 8 (3)                         | 0,085 |

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

вмешательства — отдельно для группы ВСУЗИ и отдельно для группы ангиографии, и гипотетической когорты пациентов для расчета вклада вида вмешательства в продолжительность жизни пациентов. Проведен анализ различий вероятности смерти в течение одного года после операции. Построена модель, показывающая число пациентов (из 270 группы ангиографии), чьи жизни дополнительно могли бы быть сохранены, если бы ЧКВ было дополнено ВСУЗИ-контролем.

Проведен расчет числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) для предотвращения одного неблагоприятного исхода. Проведен расчет стоимости сохраненных лет жизни вследствие внедрения ВСУЗИ в рутинную клиническую практику эндоваскулярного лечения пациентов с острым ИМпСТ.

База данных создана в программе LibreOffice® 24.8.4 и обработана средствами LibreOffice® 24.8.4 и IBM SPSS 26.

## Результаты

Для проведения анализа дожития первоначально была построена таблица дожития реальной когорты пациентов, которым было выполнено экстренное стентирование коронарных артерий в связи с острым ИМпСТ в течение одного года после реваскуляризации, отдельно для группы ВСУЗИ-контроля и отдельно для группы ангиографического контроля ЧКВ. Данные анализа дожития представлены в таблице 2.

Пациенты после реваскуляризации с ВСУЗИ имеют преимущества в выживании в сравнении с пациентами, у которых стентирование было выполнено исключительно под ангиографическим контролем (таблица 2). Это связано с тем, что количество повторных кардиальных событий с летальными исходами после операции за период наблюдения в группе ангиографии без ВСУЗИ было статистически значимо больше (точный тест Фишера,  $p<0,001$ ), чем в группе ВСУЗИ.

При этом различия в выживаемости пациентов были очевидны уже к концу 1-го мес. На тот момент они составляли 4%, возросли до 5% к концу 2-го мес. и до 6% к концу 4-го мес. Данный разрыв продолжил увеличиваться и далее, достигнув практически 10% к концу периода наблюдения.

На втором этапе для расчета вклада вида вмешательства в продолжительность жизни пациентов была построена модель дожития гипотетической когорты пациентов (таблица 3).

Короткий срок наблюдения за пациентами ограничивает возможности метода в отношении прогноза. Тем не менее, раннее достижение различий в этом основном исходе оказывается весьма интересным, поскольку научный интерес представляют относительные, а не абсолютные величины. Так, различия в ожидаемой продолжительности

Таблица 2

Таблица дожития реальной когорты пациентов, которым была выполнена операция ЧКВ в связи с острым ИМпСТ

| Временные интервалы (дни) | Число доживших до начала интервала | Число смертельных случаев | Доля умерших внутри интервала | Доля выживших внутри интервала | Доля доживших до конца интервала |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Группа ВСУЗИ              | 0                                  | 161                       | 10                            | 0,06                           | 0,94                             |
|                           | 30                                 | 151                       | 1                             | 0,01                           | 0,99                             |
|                           | 60                                 | 150                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 90                                 | 150                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 120                                | 150                       | 1                             | 0,01                           | 0,99                             |
|                           | 150                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 180                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 210                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 240                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 270                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 300                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 330                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 360                                | 149                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
| Группа ангиографии        | 0                                  | 270                       | 26                            | 0,10                           | 0,90                             |
|                           | 30                                 | 244                       | 4                             | 0,02                           | 0,98                             |
|                           | 60                                 | 240                       | 1                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 90                                 | 239                       | 2                             | 0,01                           | 0,99                             |
|                           | 120                                | 237                       | 2                             | 0,01                           | 0,99                             |
|                           | 150                                | 235                       | 1                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 180                                | 234                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 210                                | 234                       | 1                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 240                                | 233                       | —                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 270                                | 233                       | 1                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 300                                | 232                       | 1                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 330                                | 231                       | 1                             | 0,00                           | 1,00                             |
|                           | 360                                | 230                       | 1                             | 0,01                           | 0,99                             |

Примечание: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

жизни пациентов, из группы применения ВСУЗИ по сравнению с группой ангиографического контроля ЧКВ на момент операции, составляет 418 дней или 40%. Такие же различия на момент истечения года после операции всё ещё превышают 400 дней, а их доля возрастает до 50%.

Проведен анализ различий вероятности умереть в течение одного года после операции. Построена модель, показывающая число пациентов, чьи жизни дополнительно могли бы быть сохранены, если бы ЧКВ было дополнено ВСУЗИ (таблица 4).

Согласно данным, неиспользование ВСУЗИ при стентировании коронарных артерий у 270 пациентов потенциально дает YLL в размере 117,3 человека-лет.

С целью уточнения данной информации был проведен расчет показателя ЧБНЛ. Исходом выступало наступление смерти от всех причин. В качестве срока наблюдения использован один год. Значение ЧБНЛ составило 12,9 с 95% доверительным интервалом (ДИ): 7,3-104. По понятным причинам, значение 12,9 округляется до 13.

Таким образом, для предотвращения одного неблагоприятного исхода (смерти в течение года после операции) достаточно 13 пациентов перевести из группы ангиографического контроля ЧКВ в группу ВСУЗИ.

Согласно тарифам 2024г, стоимость ЧКВ зависит от количества имплантируемых стентов. ЧКВ без ВСУЗИ оплачивается следующим образом: ЧКВ с одним стентом стоит 199 124 рубля, ЧКВ с двумя стентами — 230 121 рубль, ЧКВ с тремя стентами — 260 837 рублей. ЧКВ со ВСУЗИ оплачивается следующим образом: ЧКВ со ВСУЗИ и одним стентом стоит 287 307 рублей, ЧКВ со ВСУЗИ и двумя стентами — 313 443 рубля, ЧКВ со ВСУЗИ и тремя стентами — 344 313 рублей

Таким образом, ЧКВ со ВСУЗИ и одним стентом обходится дороже на 88 183 рубля, различия в стоимости для ЧКВ с двумя и тремя стентами составляют 83 322 рубля и 83 476 рублей, соответственно. При этом среднее различие составило ~85 000 рублей. Данная величина была использована нами для расчетов затратной эффективности.

Таблица 3

Таблица дожития гипотетической когорты пациентов, которым была выполнена операция ЧКВ в связи с острым ИМпСТ

| Время<br>(дни)        | Число<br>доживших<br>до начала<br>интервала | Суммарная<br>доля доживших<br>до конца<br>интервала | Точное число<br>доживающих<br>до $x$ дней после<br>операции ( $l_x$ ) | Число<br>человеко-дней,<br>прожитых<br>пациентами на<br>$x$ день после<br>операции ( ${}_nL_x$ ) | Число<br>человеко-<br>дней, которые<br>предстоит<br>прожить<br>пациентам на<br>$x$ день после<br>операции ( $T_x$ ) | Ожидаемая<br>продолжительность<br>предстоящей жизни<br>для времени после<br>операции $x$ ( $e_x$ ) |        |
|-----------------------|---|---|---|--|---|--|--------|
|                       |   |   |   |  |   | Группа<br>ВСУЗИ  |        |
| Группа<br>ВСУЗИ       | 0   | 161   | 0,940   | 100000   | 2906832   | 105109071  | 1051,1 |
|                       | 30  | 151   | 0,931   | 93789  | 2804348   | 102304724  | 1090,8 |
|                       | 60  | 150   | 0,930   | 93168  | 2795031   | 99509693   | 1068,1 |
|                       | 90  | 150   | 0,930   | 93168  | 2795031   | 96714662   | 1038,1 |
|                       | 120   | 150   | 0,930   | 93168  | 2785714   | 93928947   | 1008,2 |
|                       | 150   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 91152550   | 984,9  |
|                       | 180   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 88376152   | 954,9  |
|                       | 210   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 85599755   | 924,9  |
|                       | 240   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 82823357   | 894,9  |
|                       | 270   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 80046960   | 864,9  |
|                       | 300   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 77270562   | 834,9  |
|                       | 330   | 149   | 0,928   | 92547  | 2776398   | 74494165   | 804,9  |
|                       | 360   | 149   | 0,928   | 92547  | 37247082  | 37247082   | 804,9  |
| Группа<br>ангиографии | 0   | 270   | 0,900   | 100000   | 2855556   | 63296790   | 633,0  |
|                       | 30  | 244   | 0,890   | 90370  | 2688889   | 60607901   | 670,7  |
|                       | 60  | 240   | 0,889   | 88889  | 2661111   | 57946790   | 651,9  |
|                       | 90  | 239   | 0,885   | 88519  | 2644444   | 55302346   | 624,8  |
|                       | 120   | 237   | 0,880   | 87778  | 2622222   | 52680123   | 600,2  |
|                       | 150   | 235   | 0,850   | 87037  | 2605556   | 50074568   | 575,3  |
|                       | 180   | 234   | 0,840   | 86667  | 2600000   | 47474568   | 547,8  |
|                       | 210   | 234   | 0,840   | 86667  | 2594444   | 44880123   | 517,8  |
|                       | 240   | 233   | 0,830   | 86296  | 2588889   | 42291234   | 490,1  |
|                       | 270   | 233   | 0,830   | 86296  | 2583333   | 39707901   | 460,1  |
|                       | 300   | 232   | 0,830   | 85926  | 2572222   | 37135679   | 432,2  |
|                       | 330   | 231   | 0,830   | 85556  | 2561111   | 34574568   | 404,1  |
|                       | 360   | 230   | 0,820   | 85185  | 17287284  | 17287283   | 404,1  |

Примечание: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Общее количество человеко-лет жизни, которые возможно были бы сохранены в том случае, если бы у всех 270 пациентов с острым ИМпСТ, которым было выполнено ЧКВ под контролем ангиографии, дополнить ВСУЗИ, составляет  $>117$  лет. При этом затраты здравоохранения увеличились бы на  $\sim 22950\,000$  руб. ( $270 \times 85\,000$ ). Таким образом, стоимость одного сохраненного человека-года жизни для регионального министерства здравоохранения составила бы 195 666 рублей ( $22950\,000/117$ ).

Представляет интерес расчет затратной эффективности в отношении добавочной стоимости одного случая дополнительно сохраненной жизни через один год после операции. Как показано выше, для предотвращения одного случая смерти необходимо 13 пациентов перевести из группы ангиографического контроля ЧКВ в группу ВСУЗИ. Следовательно, стоимость дополнительно сохраненного

года жизни составит от 3 735 000 до 4 476 000 руб. При этом расходы на одну, дополнительно сохраненную в течение года жизнь, увеличиваются лишь в размере 1 105 000 ( $13 \times 85\,000$ ) рублей.

### Обсуждение

Одним из основных ограничений настоящего исследования является небольшая продолжительность наблюдения за пациентами, что связано с небольшим сроком давности начала работы. Однако даже для такого периода наблюдения удорожание себестоимости эндоваскулярного лечения пациентов с острым ИМпСТ при дополнительном использовании ВСУЗИ в ходе операции очевидно. В ценах 2024г увеличение затрат на каждую операцию составляет около 85 000 рублей. При этом стоимость одного сохраненного человека-года жизни достигает 195 666 руб.

Таблица 4

## Модель расчета потенциальных выгод от использования ВСУЗИ

| Временные интервалы<br>(дни) | Вероятность смерти, % |          |          | Число пациентов группы<br>ангиографии, которые<br>вероятно выжили бы, если бы<br>ЧКВ было дополнено ВСУЗИ | Число человеко-лет,<br>которые вероятно<br>сохранены бы были бы,<br>дополнительно |
|------------------------------|-----------------------|----------|----------|---|---|
|                              | Группа 1              | Группа 2 | Различие |   |   |
| 0                            | 6,21                  | 9,63     | 3,42     | 9   | 0,77  |
| 30                           | 6,83                  | 11,11    | 4,28     | 11  | 0,96  |
| 60                           | 6,83                  | 11,48    | 4,65     | 12  | 2,09  |
| 90                           | 6,83                  | 12,22    | 5,39     | 14  | 3,64  |
| 120                          | 7,45                  | 12,96    | 5,51     | 14  | 4,96  |
| 150                          | 7,45                  | 13,33    | 5,88     | 15  | 6,61  |
| 180                          | 7,45                  | 13,33    | 5,88     | 15  | 7,94  |
| 210                          | 7,45                  | 13,70    | 6,25     | 16  | 9,84  |
| 240                          | 7,45                  | 13,70    | 6,25     | 16  | 11,25   |
| 270                          | 7,45                  | 14,07    | 6,62     | 17  | 13,41   |
| 300                          | 7,45                  | 14,44    | 6,99     | 18  | 15,73   |
| 330                          | 7,45                  | 14,81    | 7,36     | 19  | 18,22   |
| 360                          | 7,45                  | 15,55    | 8,10     | 21  | 21,87   |
| Всего                        |                       |          |          |   | 117,29  |

Примечание: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Помимо этого, ВСУЗИ позволяет более точно оценить планиметрические и морфологические характеристики поражения, оценить критерии оптимального раскрытия стента [11, 12]. В свою очередь, более качественная имплантация стента позволяет снизить частоту наступления больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде [13, 16-18]. По данным наиболее крупных международных исследований, оценивающих отдалённую смертность после ЧКВ в когортах пациентов с острым инфарктом миокарда, дополнительное использование ВСУЗИ позволяет снизить общую смертность в среднем в 1,5 раза [19-21].

Таким образом, увеличение затрат на проведение операции, в конечном итоге позволяет снизить имплицитную стоимость человеческой жизни пациента после операции, а также увеличить продолжительность жизни пациентов с острым ИМпСТ.

Дальнейшие исследования в данной области будут интересны в плане изучения среднесрочного и долгосрочного прогнозов. Кроме того, дополнительное

проведение анализа первичного выхода на инвалидность и качества жизни прооперированных пациентов позволили бы оценить изменение ожидаемой продолжительности жизни и его экономический эффект в годах жизни с соответствующими поправками: DALY (Disability Adjusted Life Years, годы жизни с поправкой на инвалидность) и QALY (Quality Adjusted Life Years, годы жизни с поправкой на качество).

### Заключение

Полученные данные позволяют говорить о значительном потенциале рутинного применения ВСУЗИ в эндоваскулярном лечении пациентов с острым ИМпСТ, что может способствовать уменьшению долгосрочных совокупных экономических расходов на их лечение и увеличить общую продолжительность жизни пациентов.

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

### Литература/References

- Ivanov VA, Mowsesyants MYu, Trunin IV. Intravascular research methods in interventional cardiology. Medpraktika-M, 2008. 212 p. (In Russ.) Иванов В.А., Мовсесянц М.Ю., Трунин И.В. Внутрисосудистые методы исследования в интервенционной кардиологии. Медпрактика-М, 2008 г. 212 с. ISBN: 978-5-98803-134-5.
- Demin VV. Clinical guidelines for intravascular ultrasound examination. O.: IPK Yuzhny Ural, 2005. — 400 p. (In Russ.) Демин В.В. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. О.: ИПК Южный Урал, 2005. 400 с.
- Vlodaver Z, Frech R, Van Tassel RA, et al. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. Circulation. 1973;47:162-9.
- Grondin CM, Dynda I, Pasternac A, et al. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. Circulation. 1974;49:703-8.
- Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. Ann Intern Med 1979;91:350-6.
- Mintz GS, Bourantas CV, Chamié D. Intravascular Imaging for Percutaneous Coronary Intervention Guidance and Optimization: The Evidence for Improved Patient Outcomes. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(6):100413. doi:10.1016/j.jscai.2022.100413.

7. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. X-ray endovascular diagnostics and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation — 2021. Endovascular surgery. 2022;9 (special issue):5-67. (In Russ.) Алексян Б.Г., Григорьян А.М., Страферов А. В. и др. Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022;9 (спец. выпуск):5-67. doi:10.24183/2409-4080-2022-9S-S5-S254.
8. Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, et al. Analysis of Russian national indicators of myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome in 2022. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2023;10(3):260-9. (In Russ.) Алексян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М. и др. Анализ российских национальных показателей реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом в 2022г. Эндоваскулярная хирургия. 2023;10(3):260-9. doi:10.24183/2409-4080-2023-10-3-260-269.
9. Demin VV, Babunashvili AM, Kislyukhin TV, et al. Application of intravascular physiology methods in clinical practice: two-year data from the Russian registry. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(2):5622. (In Russ.) Демин В. В., Бабунашвили А. М., Кислухин Т. В. и др. Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра. Российский кардиологический журнал. 2024;29(2):5622. doi:10.15829/1560-4071-2024-5622.
10. Demin VV, Babunashvili AM, Ardeev VN, et al. Russian registry for the use of intravascular imaging and physiology methods: two-year results. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2023;74(3):52-75. (In Russ.) Демин В. В., Бабунашвили А. М., Ардеев В. Н. и др. Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии: двухлетние результаты. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2023;74(3):52-75. doi:10.24835/1727-818X-74-52.
11. Babunashvili AM, Azarov AV, Ardeev VN, et al. Consensus document of the expert group of the Russian scientific society of interventional cardioangiologists. On the routine use of intravascular imaging modalities (IVUS, OCT) during X-ray endovascular interventions for certain types of coronary artery lesions in chronic coronary syndrome and on the need to equip all X-ray operating rooms in the country with intravascular imaging systems. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2023;74(3):9-51. (In Russ.) Бабунашвили А. М., Азаров А. В., Ардеев В. Н. и др. Согласительный документ экспертной группы российского научного общества интервенционных кардиоангиологов. О рутинном применении внутрисосудистых визуализирующих модальностей (ВСУЗИ, ОКТ) во время рентгенэндоваскулярных вмешательств при отдельных типах поражений коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме и о необходимости оснащения всех рентгеноперационных страна системами внутрисосудистой визуализации. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2023;74(3):9-51. doi:10.24835/1727-818X-74-9.
12. Demin VV. Modern methods of intravascular visualization — directions of development, search for new technologies. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2014;(36):35-41. (In Russ.) Демин В. В. Современные методы внутрисосудистой визуализации — направления развития, поиски новых техно- логий. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2014;(36):35-41.
13. Zhang J, Gao X, Kan J, et al. Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: The ULTIMATE Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3126-37. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.013.
14. Räber L, Mintz GS, Koskinas, et al. ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2018;39(35):3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy460.
15. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
16. Hong SJ, Mintz GS, Ahn CM, et al. IVUS-XPL Investigators. Effect of Intravascular Ultrasound-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: 5-Year Follow-Up of the IVUS-XPL Randomized Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(1):62-71. doi:10.1016/j.jcin.2019.09.033.
17. Barkalov MN, Atanesyan RV, Matchin YuG. Endovascular treatment of patients with extended and diffuse lesions of the coronary arteries. Cardiology Bulletin. 2020;15(4):10-21. (In Russ.) Баркалов М. Н., Атанесян Р. В. Матчин Ю. Г. Эндоваскулярное лечение больных с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2020;15(4):10-21. doi:10.36396/MS.202015.4.002.
18. Zauralov OE, Ardeev VN, Demin VV, et al. Intravascular imaging and physiological assessment of coronary blood flow for treatment strategy in patients with acute coronary syndrome. Analysis of Russian registry of intravascular imaging and physiological methods in 2021-2022. Russian Cardiology Bulletin. 2024;19(3):43-52. (In Russ.) Зауралов О. Е., Ардеев В. Н., Демин В. В. и др. Роль внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока в определении стратегии лечения у пациентов с острым коронарным синдромом. Анализ итогов работы Российского регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии за 2021-2022гг. Кардиологический вестник. 2024;19(3):43-52. doi:10.17116/Cardiobulletin20241903143.
19. Roh JW, Bae S, Johnson TW, et al. KAMIR-NIH Investigators. Impact of Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction and Chronic Kidney Disease. Circ J. 2023;87(10):1339-46. doi:10.1253/circ.CJ-23-0189.
20. Kim Y, Bae S, Johnson TW, et al. KAMIR-NIH (Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health) Investigators [Link]. Role of Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Optimizing Outcomes in Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2022;11(5):e023481. doi:10.1161/JAHA.121.023481.
21. Choi IJ, Lim S, Choo EH, et al. Impact of Intravascular Ultrasound on Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(22):2431-43. doi:10.1016/j.jcin.2021.08.021.

# Коронарный атеросклероз и делирий у больных инфарктом миокарда

Мазур В.В.<sup>1</sup>, Орлова А.Н.<sup>1</sup>, Баженов Н.Д.<sup>1</sup>, Мазур Е.С.<sup>1</sup>, Рабинович Р.М.<sup>1,2</sup>,  
Николаева Т.О.<sup>1</sup>, Орлов Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь; <sup>2</sup>ГБУЗ "Областная клиническая больница". Тверь, Россия

**Цель.** Сравнить клинические характеристики и выраженность коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда (ИМ) с делирием и без такового.

**Материал и методы.** Проанализирован регистр 2537 больных ИМ, госпитализированных в 2023г в Областную клиническую больницу г. Твери. Делирий диагностирован у 58 (2,3%) пациентов, которые были включены в 1 группу, 2479 больных без делирия составили 2 группу. Индекс Gensini был рассчитан у 53 больных с делирием (основная группа) и 106 больных без делирия, включенных в группу сравнения путем подбора сопоставимых по возрасту пар.

**Результаты.** Больные 1 группы в среднем оказались старше больных 2 группы (76,0 vs 66,0 года, p<0,001), у них была ниже фракция выброса левого желудочка (43,0 vs 46,0%, p<0,001), чаще развивался мозговой инсульт в период госпитализации (8,6 vs 1,4%, p<0,001) и летальный исход (17,2 vs 6,4%, p=0,001). Основная и контрольная группы оказались сопоставимы по всем учитываемым переменным, за исключением индекса Gensini, среднее значение которого в основной группе было выше, чем в контрольной — 64,0 vs 46,0 баллов (p=0,002).

**Заключение.** Делирий при ИМ развивается преимущественно у лиц >69 лет с фракцией выброса <45%. Коронарный атеро-

склероз у больных ИМ с делирием в среднем более выражен, чем у больных без психических нарушений.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, делирий, коронарный атеросклероз, индекс Gensini.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 15/05/2025

Рецензия получена 23/06/2025

Принята к публикации 05/07/2025

 (cc) BY 4.0



**Для цитирования:** Мазур В. В., Орлова А. Н., Баженов Н. Д., Мазур Е. С., Рабинович Р. М., Николаева Т. О., Орлов Ю. А. Коронарный атеросклероз и делирий у больных инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4450. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4450. EDN: MJYQNE

## Coronary atherosclerosis and delirium in patients with myocardial infarction

Mazur V.V.<sup>1</sup>, Orlova A.N.<sup>1</sup>, Bazhenov N.D.<sup>1</sup>, Mazur E.S.<sup>1</sup>, Rabinovich R.M.<sup>1,2</sup>, Nikolaeva T.O.<sup>1</sup>, Orlov Yu.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University. Tver; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital. Tver, Russia

**Aim.** To compare clinical characteristics and severity of coronary atherosclerosis in patients with myocardial infarction (MI) with and without delirium.

**Material and methods.** The registry of 2537 patients with MI hospitalized in 2023 in the Tver Regional Clinical Hospital was analyzed. Delirium was diagnosed in 58 patients (2,3%) who were included in group 1, and 2479 patients without delirium from group 2. The Gensini score was calculated in 53 patients with delirium (main group) and 106 patients without delirium, included in the comparison group by selecting age-matched pairs.

**Results.** Patients in group 1 were on average older than patients in group 2 (76,0 vs 66,0 years, p<0,001), they had a lower left ventricular ejection fraction (43,0 vs 46,0%, p<0,001), more often developed stroke during hospitalization (8,6 vs 1,4%, p<0,001) and death (17,2 vs 6,4%, p=0,001). The main and control groups were comparable in all variables

taken into account, with the exception of Gensini score. Mean Gensini score was higher in the main group than in the control group — 64,0 vs 46,0 (p=0,002).

**Conclusion.** Delirium in MI develops mainly in people >69 years old with an ejection fraction <45%. Coronary atherosclerosis in patients with MI with delirium is, on average, more pronounced than in patients without mental disorders.

**Keywords:** myocardial infarction, delirium, coronary atherosclerosis, Gensini score.

**Relationships and Activities:** none.

Mazur V.V.\* ORCID: 0000-0003-4818-434X, Orlova A.N. ORCID: 0009-0003-9181-9395, Bazhenov N.D. ORCID: 0000-0003-0511-7366, Mazur E.S. ORCID: 0000-0002-8879-3791, Rabinovich R.M. ORCID:

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

e-mail: vera.v.mazur@gmail.com

[Мазур В. В.\* — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Орлова А. Н. — ассистент кафедры скорой медицинской помощи, ORCID: 0009-0003-9181-9395, Баженов Н. Д. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-0511-7366, Мазур Е. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Рабинович Р. М. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Николаева Т. О. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1103-5001, Орлов Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0001-9114-0436].

0000-0002-1562-6212, Nikolaeva T. O. ORCID: 0000-0002-1103-5001, Orlov Yu. A. ORCID: 0000-0001-9114-0436.

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

Received: 15/05/2025

Revision Received: 23/06/2025

Accepted: 05/07/2025

ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, КА — коронарная(-ые) артерия(-и), ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой).

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- У больных инфарктом миокарда (ИМ) делирий возникает в 1,4-13% случаев.
- Развитие делирия у больных ИМ увеличивает сроки госпитализации и ассоциируется с повышением летальности.
- Имеются данные о роли в развитии делирия системных гемодинамических нарушений, ведущих к гипоксии головного мозга.

### Что добавляют результаты исследования?

- Делирий при ИМ развивается преимущественно у лиц >69 лет с фракцией выброса левого желудочка <45%.
- Индекс Gensini, отражающий выраженность коронарного атеросклероза, у больных с делирием в среднем в 1,4 раза больше, чем у больных без делирия, а в группе лиц >75 лет в 1,7 раза (80,0 vs 48,0).

## Key messages

### What is already known about the subject?

- In patients with myocardial infarction (MI), delirium occurs in 1,4-13% of cases.
- Delirium in patients with MI increases the duration of hospitalization and is associated with an increase in mortality.
- There is evidence of the role of systemic hemodynamic disorders in the development of delirium, leading to cerebral hypoxia.

### What might this study add?

- Delirium in MI develops predominantly in individuals >69 years old with a left ventricular ejection fraction <45%.
- The Gensini score, reflecting the severity of coronary atherosclerosis, is on average 1,4 times higher in patients with delirium than in patients without delirium, and 1,7 times higher in the group of individuals >75 years old (80,0 vs 48,0).

## Введение

У больных инфарктом миокарда (ИМ) делирий возникает в 1,13% случаев [1, 2], увеличивает сроки госпитализации [3] и ассоциируется с повышением летальности [3, 4]. Показано, что риск делирия возрастает с увеличением возраста пациентов [1, 2, 5], но причины и механизмы развития этого осложнения окончательно не выяснены. Имеются данные о роли в развитии делирия системных гемодинамических нарушений, ведущих к гипоксии головного мозга [6, 7], а также о влиянии на риск развития делирия сопутствующей патологии, в частности, анемии [1] и хронической болезни почек [8]. Однако наиболее вероятной предпосылкой развития делирия на фоне ИМ представляется хроническая когнитивная дисфункция, связанная с выраженным атеросклерозом церебральных сосудов [9, 10]. Учитывая имеющиеся в литературе данные о тесной связи между выраженностью атеросклероза коронарных, интракраниальных и экстракраниальных артерий [11, 12], можно ожидать, что у больных ИМ с развившимся делирием коронарный атеросклероз более выражен, чем у больных без острых психических расстройств.

Цель работы — сравнить клинические характеристики и выраженность коронарного атеросклероза у больных ИМ с делирием и без такового.

## Материал и методы

Источником информации для настоящего исследования послужил регистр больных ИМ, госпитализированных в 2023 г в кардиологическое отделение с палатой реанимации и интенсивной терапии Областной клинической больницы г. Твери. Все включенные в регистр пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях, проведенное исследование было одобрено Этическим комитетом и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Регистр содержит информацию о 2537 больных ИМ, из которых у 1309 (51,6%) был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), а у 1228 (48,4%) — ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST).

Острые психические нарушения в виде психомоторного возбуждения и/или алогичности суждений и неспособности поддерживать беседу развивались у 58 (2,3%) пациентов: у 28 (48,3%) в 1-е сут., у 22 (38,0%) — на 2-е сут. и у 8 (13,8%) — на 3-и сут. госпитализации или позже. Пригла-

Таблица 1

## Характеристика больных ИМ с делирием (1 группа) и без такового (2 группа)

| Показатель   | 1 группа (n=58)   | 2 группа (n=2479) | p      |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]                                | 76,0 [71,0; 85,0] | 66,0 [58,0; 73,0] | <0,001 |
| Мужской пол, n (%)   | 33 (56,9)         | 1464 (59,0)       | 0,741  |
| ИМпST, n (%)   | 33 (56,9)         | 1276 (51,5)       | 0,414  |
| АГ, n (%)  | 57 (98,3)         | 2414 (97,4)       | 1,000  |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                              | 13 (22,4)         | 518 (20,9)        | 0,779  |
| ИБС, n (%)   | 11 (19,0)         | 492 (19,8)        | 0,868  |
| Отек или шок, n (%)  | 8 (13,8)          | 199 (8,0)         | 0,113  |
| ФВ ЛЖ, %   | 43,0 [40,5; 45,0] | 46,0 [43,0; 49,0] | <0,001 |
| Время до госпитализации, ч, Ме [Q25; Q75]                  | 6,0 [3,0; 12,0]   | 6,0 [3,0; 12,0]   | 0,522  |
| — при ИМпST  | 6,0 [2,5; 6,0]    | 3,0 [1,0; 6,0]    | 0,537  |
| — при ИМбпST   | 9,0 [3,0; 12,0]   | 12,0 [6,0; 12,0]  | 0,261  |
| Реперфузионная терапия при ИМпST, n (%)                    | 32 (97,0)         | 1186 (92,9)       | 0,724  |
| — в т.ч. первичное ЧКВ                                     | 24 (72,7)         | 786 (61,6)        | 0,210  |
| — в т.ч. ЧКВ после ТЛТ                                     | 7 (21,2)          | 376 (29,5)        | 0,340  |
| — в т.ч. только ТЛТ  | 1 (3,0)           | 24 (1,9%)         | 0,475  |
| Время "дверь-баллон" при первичном ЧКВ, мин, Ме [Q25; Q75] | 53,0 [43,0; 86,7] | 46,0 [40,0; 60,0] | 0,082  |
| ЧКВ при ИМбпST, n (%)                                      | 19 (76,0)         | 948 (78,8)        | 0,735  |
| Инсульт, n (%)   | 5 (8,6)           | 35 (1,4)          | <0,001 |
| Госпитализация, сут., Ме [Q25; Q75]                        | 10,0 [5,0; 12,0]  | 8,0 [6,0; 10,0]   | 0,044  |
| Летальный исход, n (%)                                     | 10 (17,2)         | 158 (6,4)         | 0,001  |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], n (%) — абсолютное (относительное) значение.

шенным на консультацию психиатром у 47 (81,0%) больных была диагностирована гиперактивная форма делирия, у 8 (13,8%) — гипоактивная и у 3 (5,2%) — смешанная.

Все 58 больных с делирием были включены в 1 группу, остальные 2479 больных составили 2 группу. Эти группы были сформированы для сравнения клинических характеристик больных ИМ с делирием и без такового. Для сравнения выраженности коронарного атеросклероза были сформированы основная и контрольная группы, в которые включались пациенты с выполненной коронарной ангиографией (аппарат Philips Allura Xper). В основную группу (группу "случаев") были включены 53 пациента с делирием; контрольная группа формировалась из числа больных без делирия путем подбора пар, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту и полу. Для этого из общего списка больных выделялась группа лиц того же возраста и пола, что и пациент основной группы, а из этой группы случайным образом выбирались два пациента для включения в контрольную группу. Таким образом, в контрольную группу были включены 106 пациентов.

У всех больных, вошедших в основную и контрольную группы, был рассчитан индекс Gensini, отражающий выраженность коронарного атеросклероза [13, 14]. Степень стеноза и место поражения коронарной артерии (КА) оценивались следующим образом: 1 балл присваивался за сужение  $\leq 25\%$ , 2 балла — за сужение 26–50%, 4 балла — за сужение 51–75%, 8 баллов — за сужение 76–90%, 16 баллов — за сужение 91–99% и 32 балла — за полную окклюзию. После этого каждый рассчитанный балл атеросклеротического поражения КА умножается на коэффициент, учитывающий важность локализации поражения в коронарном кровообращении (5 — для левой

главной КА, 2,5 — для проксимальных сегментов передней межжелудочковой или огибающей ветвей левой КА, 1,5 — для среднего сегмента левой передней нисходящей КА, 1,0 — для правой КА, дистального сегмента левой передней нисходящей КА, заднебоковой артерии и тупой маргинальной артерии и 0,5 — для других сегментов). Итоговый балл Gensini рассчитывали путем суммирования показателей для отдельных коронарных сегментов [13, 14]. Поскольку у больных ИМпST имелась тромботическая окклюзия в инфаркт-связанной артерии, оценка индекса Gensini проводилась после реперфузии, чтобы можно было подсчитать дистальные очаги поражения.

Статистический анализ проводился с помощью программы MedCalc® Statistical Software version 20.106 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). Поскольку распределение всех анализируемых числовых переменных отличалось от нормального, для их характеристики использовались медиана (Ме) и интерквартильный размах [Q25; Q75], а для оценки межгрупповых различий — непараметрический критерий Манна-Уитни. При выполнении множественных межгрупповых сравнений вносились поправка Бонферрони. Сравнение выборочных долей проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ , а при невозможности его использования из-за недостаточного числа наблюдений в ячейках 4-польной таблицы — с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Для определения отрезных точек выполнялся ROC-анализ, а для оценки влияния изучаемого фактора на шансы развития делирия — анализ логистической регрессии. Во всех случаях результаты признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

## Характеристика больных основной и контрольной групп

| Показатель   | Группа случаев<br>(основная) (n=53) | Группа контроля<br>(n=106) | p     |
|--|-------------------------------------|----------------------------|-------|
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75]                                | 76,0 [71,0; 85,0]                   | 76,0 [71,0; 85,0]          | 0,985 |
| Мужчины, n (%)   | 24 (45,3)                           | 48 (45,3)                  | 1,000 |
| ИМпST, n (%)   | 31 (58,5)                           | 60 (56,6)                  | 0,821 |
| АГ, n (%)  | 52 (98,1)                           | 105 (99,1)                 | 1,000 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                              | 12 (22,6)                           | 24 (22,6)                  | 1,000 |
| ИБС, n (%)   | 10 (18,9)                           | 30 (28,3)                  | 0,198 |
| Шок или отек, n (%)  | 7 (13,2)                            | 15 (14,2)                  | 0,871 |
| ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]                                    | 43,0 [40,0; 45,0]                   | 44,5 [40,0; 47,0]          | 0,121 |
| Индекс Gensini, баллы, Me [Q25; Q75]                       | 64,0 [40,0; 99,0]                   | 46,0 [28,0; 64,0]          | 0,002 |
| Время до госпитализации, ч, Me [Q25; Q75]                  | 6,0 [3,0; 9,7]                      | 7,5 [3,0; 12,0]            | 0,233 |
| — при ИМпST  | 6,0 [3,0; 6,0]                      | 4,5 [3,0; 9,0]             | 0,650 |
| — при ИМбпST   | 9,0 [3,0; 12,0]                     | 9,0 [6,0; 12,0]            | 0,341 |
| Реперфузионная терапия при ИМпST, n (%)                    | 30 (96,8)                           | 57 (95,0)                  | 1,000 |
| — в т.ч. первичное ЧКВ                                     | 23 (74,2)                           | 35 (58,3)                  | 0,170 |
| — в т.ч. ЧКВ после ТЛТ                                     | 7 (22,6)                            | 19 (31,7)                  | 0,465 |
| — в т.ч. только ТЛТ  | 0 (0,0)                             | 3 (5,0)                    | 0,548 |
| Время "дверь-баллон" при первичном ЧКВ, мин, Me [Q25; Q75] | 53,0 [43,0; 86,7]                   | 57,0 [42,5; 79,5]          | 0,986 |
| ЧКВ при ИМбпST, n (%)                                      | 19 (86,4)                           | 36 (78,3)                  | 0,524 |
| Инсульт, n (%)   | 4 (7,5)                             | 2 (1,9)                    | 0,096 |
| Госпитализация, сут., Me [Q25; Q75]                        | 10,0 [5,0; 12,3]                    | 8,0 [7,0; 12,0]            | 0,622 |
| Летальный исход, n (%)                                     | 9 (17,0)                            | 9 (8,5)                    | 0,112 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], n (%) — абсолютное (относительное) значение.

## Результаты

Как следует из представленных в таблице 1 данных, группы больных с делирием и без такового были сопоставимы по половому составу, характеру основного заболевания, распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета и клинических проявлений ишемической болезни сердца в анамнезе. Однако больные 1 группы, в среднем, были на 10 лет старше, а фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у них, в среднем, была на 3 процентных пункта ниже.

Между сравниваемыми группами не выявлено различий по срокам госпитализации и характеру проводимого лечения. В обеих группах подавляющему большинству больных с ИМпST была выполнена реваскуляризация, главным образом, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В обеих группах большинству больных ИМбпST также было выполнено ЧКВ, поскольку 62,7% таких больных были переведены из первичных сосудистых центров для выполнения экстренной реваскуляризации. По медикаментозному лечению сравниваемые группы также не различались, поскольку все пациенты получали медикаментозную терапию в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Сравниваемые группы не различались по частоте возникновения тяжелых гемодинамических рас-

тностей в дебюте ИМ, но в целом течение заболевания у больных 1 группы было более тяжелым. Так, у них в 6,11 (2,48-15,02) раза чаще возникал инсульт в период госпитализации и в 2,70 (1,51-4,85) раза чаще наступал летальный исход, а продолжительность госпитализации, в среднем, была на 2 дня больше.

Таким образом, больные ИМ, осложненным развитием делирия, в среднем были старше больных без делирия и имели более низкую ФВ ЛЖ. ROC-анализ показал, что отрезная точка, разделяющая больных с высокой и низкой вероятностью развития делирия, для возраста равна 69 годам (AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой) =0,783; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,767-0,799; p<0,001), а для ФВ ЛЖ — 44% (AUC =0,685; 95% ДИ: 0,667-0,704; p<0,001). Возраст >69 лет увеличивал шансы развития делирия в 10,5 (4,97-22,3) раза (p<0,001), а ФВ ЛЖ <45% — в 5,05 (2,78-9,18) раза (p<0,001). Оба фактора продемонстрировали статистически значимое влияние на шансы развития делирия и в анализе множественной регрессии. Независимое влияние возраста >69 лет на шансы развития делирия оказалось =8,25 (3,85-17,6382), p<0,001, а ФВ ЛЖ <45% — 3,65 (1,99-6,69).

В таблице 2 представлены результаты сравнения основной и сформированной путем подбора пар контрольной группы. Эти группы оказались

Таблица 3

Индекс Gensini у больных разного возраста с делирием и без такового, Me [Q25; Q75]

| Возраст | Нет делирия       | Есть делирий       | p     |
|---------|-------------------|--------------------|-------|
| ≤75 лет | 44,0 [26,0; 64,0] | 52,0 [30,0; 96,0]  | 0,246 |
| >75 лет | 48,0 [40,0; 60,0] | 80,0 [45,5; 102,0] | 0,018 |

Примечание: Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

сопоставимы не только по возрасту и половому составу, но и по большинству других учитываемых признаков, включая средние значения ФВ ЛЖ, продолжительность госпитализации, частоту развития инсультов и госпитальную летальность. Статистически значимых различий между основной и контрольной группами по частоте развития инсульта в период госпитализации и госпитальной летальности также не было выявлено. Однако стоит отметить, что частота развития инсульта в основной группе была в 4,00 (0,75-21,1) раза выше, чем в контрольной.

Единственное статистически значимое различие, выявленное между основной и контрольной группами, касалось индекса Gensini, среднее значение которого в основной группе было на 18 баллов больше, чем в контрольной. ROC-анализ показал, что отрезная точка индекса Gensini, разделяющая больных с высокой и невысокой вероятностью развития делирия, равна 68 баллам. При индексе Gensini, превышающем это значение, шансы развития делирия у больных ИМ возрастают в 3,898 (1,897-8,006) раза,  $p=0,001$ .

В таблице 3 представлены средние значения индекса Gensini в подгруппах, выделенных в зависимости от возраста пациентов и наличия делирия. Медиана возраста больных, включенных в основную и контрольную группу, равнялась 76 годам, поэтому в группу условно "молодых" пациентов были отнесены пациенты в возрасте  $\leq 75$  лет, а в группу условно "старых" пациентов — лица в возрасте  $>75$  лет.

Средние значения индекса Gensini при наличии и отсутствии делирия статистически значимо различались только у больных  $>75$  лет. Разность средних значений в этом случае достигала 32 баллов. В возрасте  $\leq 75$  лет различия между больными с делирием и без такового составили 8 баллов, однако не достигли статистической значимости (таблица 3).

## Обсуждение

В настоящем исследовании делирий был диагностирован у 58 (2,29%) больных ИМ. Этот показатель оказался близок к результатам, полученным в работе Abdullah A, et al. [1] — 1,4%, но был в несколько раз ниже, чем в ряде других исследований. Так, по данным Jäckel M, et al. [3] делирий развивается у 10,9% больных ИМ, а по данным Tan JF,

et al. [2] — у 12,97%. Однако в этих исследованиях для диагностики делирия использовались специальные опросники, позволяющие выявить психические расстройства любой тяжести, в т.ч. легкие, не привлекающие внимания обычного медицинского персонала. В настоящем исследовании делирий диагностировался психиатром, необходимость в консультации которого возникала лишь в случае достаточно выраженных когнитивных или поведенческих расстройств. Таким образом, результаты настоящего исследования отражают не истинную частоту развития делирия у больных ИМ, а частоту клинически значимых случаев, затрудняющих или делающих невозможной реализацию протокола лечения основного заболевания.

По данным исследования, делирий при ИМ развивается преимущественно у лиц  $>69$  лет с ФВ ЛЖ  $<45\%$ , что полностью согласуется с результатами ряда исследований, показавших возрастание риска делирия с увеличением возраста пациентов [1, 2, 5] и нарастанием системных гемодинамических нарушений, ведущих к гипоксии головного мозга [6]. К последствиям делирия формально можно отнести возрастание частоты развития инсульта в период госпитализации с 1,4 до 8,6%, увеличение сроков пребывания в стационаре с 8 до 10 сут. и повышение госпитальной летальности с 6,4 до 17,2%. При сравнении сопоставимых по возрасту групп (основная и контрольная) все указанные различия теряют статистическую значимость, что позволяет связать их с возрастом пациентов и не рассматривать снижение ФВ ЛЖ в качестве одной из причин, а развитие инсульта, возрастание сроков госпитализации и повышение летальности — в качестве последствий делирия. Однако соотношение заболеваемости инсультом в основной и контрольной группах (7,5 vs 1,9%) осталось практически таким же, как и в целом у больных с делирием и без такового (8,6 vs 1,4%). Отсутствие статистической значимости при столь выраженных различиях можно объяснить недостаточной статистической мощностью сформированного комплекса и предположить, что патогенетическая связь делирия с инсультом все же существует.

Связующим звеном между делирием и инсультом у больных ИМ может служить атеросклероз мозговых сосудов, выраженность которого коррелирует с выраженностю коронарного атеросклероза [11, 12]. В работе, Wang K-Y, et al. [15] было показано, что 10-летняя заболеваемость мозговым инсультом у пациентов с оценкой Gensini  $>38$  баллов (17,3%) выше, чем у пациентов с оценкой Gensini 11-38 баллов (14,4%), а у последних выше, чем при индексе Gensini  $<11$  баллов (11,4%). Настоящее исследование показало, что индекс Gensini, отражающий выраженность коронарного атеросклероза, у больных с делирием, в среднем, в 1,4 раза больше,

чем у больных без делирия (64,0 vs 46,0), а в группе лиц >75 лет — в 1,7 раза (80,0 vs 48,0). По данным настоящего исследования, у больных ИМ с индексом Gensini >68 баллов шансы возникновения делирия возрастают почти в 4 раза.

Разумеется, выраженность атеросклеротического поражения мозговых сосудов — не единственный фактор, способствующий развитию делирия у больных ИМ. Об этом свидетельствует тот факт, что у больных в возрасте ≤75 лет статистически значимой связи между индексом Gensini и острыми психическими расстройствами не выявлено. Можно полагать, что в этом случае ведущую роль играет предшествовавшая развитию ИМ хроническая экзогенная (например, алкоголизм или использование наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома) или эндогенная интоксикация (например, хроническая болезнь почек) [8]. Однако этот вопрос требует отдельного изучения.

Специального изучения заслуживает и вопрос о роли системных гемодинамических нарушений в развитии делирия у больных ИМ. В настоящем исследовании не выявлено влияния тяжелых нарушений гемодинамики (шок или отек легких) в дебюте ИМ на вероятность развития делирия, однако показано, что у больных с ФВ ЛЖ <45% шансы появления делирия возрастают в 3,65 раза. Следует отметить, что разность медиан ФВ у больных с делирием и без такового составила всего лишь 3 процентных пункта (43,0 vs 46,0%), а в исследовании случай-контроль — всего лишь 1,5 процентных пункта (43,0 vs 44,5%), но при выраженнем церебральном атеросклерозе даже столь небольшие различия могут сыграть роль в развитии делирия.

Таким образом, судя по результатам настоящего исследования, значения индекса Gensini >68

баллов, наряду с возрастом пациента и сниженной ФВ ЛЖ, можно рассматривать как потенциальные предикторы развития делирия у больных ИМ. Однако для оценки прогностических возможностей этих предикторов требуется более крупное проспективное исследование, актуальность которого определяется очевидной практической значимостью раннего выявления больных ИМ с высоким риском развития делирия.

**Ограничения исследования.** Исследование проводилось с использованием архивных данных, что наложило на него ряд ограничений. Во-первых, в исследовании была определена не истинная частота развития делирия у больных ИМ, а частота развития только клинически значимых психических расстройств. Во-вторых, отсутствие объективных данных о состоянии мозговых сосудов не позволило выявить связь между выраженностью коронарного и церебрального атеросклероза. В-третьих, по той же причине не удалось оценить вклад в развитие делирия других потенциальных факторов риска, таких, например, как хроническая алкогольная интоксикация или использование наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома.

### Заключение

Делирий при ИМ развивается преимущественно у лиц >69 лет с ФВ ЛЖ <45%. Коронарный атеросклероз у больных ИМ с развившимся делирием в среднем существенно более выражен, чем у больных без острых психических нарушений.

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

### Литература/References

1. Abdullah A, Egbire G, Salama A, et al. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the National Inpatient Sample. *Clin Cardiol.* 2018; 41(7):910-15. doi:10.1002/clc.22972.
2. Tan JF, Duan L, Han JC, et al. Clinical characteristics of delirium in older patients with first-ever acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention: A retrospective study. *Herz.* 2024;49:456-63. doi:10.1007/s00059-024-05250-5.
3. Jäckel M, Zotzmann V, Wengenmayer T, et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit after acute myocardial infarction, insight from a retrospective registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(6):1072-81. doi:10.1002/ccd.29275.
4. Zhidyaevskij AG, Mendelevich VD, Galyautdinov GS, et al. Features of mental disorders and their correction in patients with cardiac pathology. *Kazan Medical Journal.* 2020;101(2):212-25. (In Russ.) Жидяевский А.Г., Менделевич В.Д., Галяутдинов Г.С. и др. Особенности психических расстройств и их коррекции у пациентов с кардиальной патологией. Казанский медицинский журнал. 2020;101(2):212-25. doi:10.17816/KMJ2020-212.
5. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006; 354(11): 1157-65. doi:10.1056/NEJMra052321.
6. Gel'fand BR, Linev DV, Yaroshetskiy AI, et al. Delirium in patients in critical conditions: criteria for assessing the severity, prognosis, treatment. *Annals of Surgery.* 2016;21(1-2):60-73. (In Russ.) Гельфанд Б.Р., Линев Д.В., Ярошеский А.И. и др. Делирий у больных в критических состояниях: критерии оценки тяжести, прогноз, лечение. Анналы хирургии. 2016;21(1-2):60-73. doi:10.18821/1560-9502-2016-21-1-60-73.
7. Muradyan NA, Kuzmina IM, Gvindzhiliya TR, et al. Cerebral dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023; 15(4):507-14. (In Russ.) Мурадян Н.А., Кузьмина И.М., Гвнджилия Т.Р. и др. Острый инфаркт миокарда, осложненный церебральной дисфункцией. Трансплантология. 2023;15(4):507-14. doi:10.23873/2074-0506-2023-15-4-507-514.
8. Detweiler MB, Lutgens BW, Choudhury D, et al. Association of Renal Clearance with Cerebral White Matter Vascular Disease in Hospitalized Veterans With and Without Delirium. *South Med J.* 2020; 113(8):401-6. doi:10.14423/SMJ.0000000000001132.

9. Baradaran H, Dahlstrom KA, Culleton S, et al. Association between Extracranial Carotid Artery Plaque and Cognitive Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2022;51(5):377-85. doi:10.1159/000526822.
10. Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(10):579-96. doi:10.1038/s41582-022-00698-7.
11. Konstantinova EV, Sagatelyan AA, Bogdanova AA, et al. Comparative assessment of the signs of instability of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome with duplex scanning and computed tomography-angiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3275. (In Russ.) Константинова Е. В., Сагателян А. А., Богданова А. А. и др. Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и компьютерной томографической ангиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3275. doi:10.15829/1728-8800-2022-3275.
12. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983; 51:606-12. doi:10.1016/S0002-9149(83)80105-2.
14. Yokokawa T, Yoshihisa A, Kiko T, et al. Residual Gensini score is associated with long-term cardiac mortality in patients with heart failure after percutaneous coronary intervention. *Circ Rep.* 2020;2:89-94. doi:10.1253/circrep.CR-19-0121.
15. Wang K-Y, Zheng Y-Y, Wu T-T, et al. Predictive Value of Gensini Score in the Long-Term Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent PCI. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8: e778615. doi:10.3389/fcvm.2021.778615.

# Параметры ABCDE-стресс-эхокардиографии в прогнозе ближайших сердечно-сосудистых событий у пациентов с подтвержденной и подозреваемой ишемической болезнью сердца

Тимофеева Т.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Ефимова В.П.

ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

**Цель.** Оценить роль параметров стресс-эхокардиографии (СЭ) по протоколу ABCDE как предикторов сердечно-сосудистых событий (ССС).

**Материал и методы.** В одноцентровое проспективное исследование включено 253 пациента (мужчин  $n=130$ , 51,4%), медиана возраста 62 (53; 68) года с подтвержденной (14,2%) и подозреваемой ишемической болезнью сердца. СЭ с физической нагрузкой проводилась по клиническим показаниям. Протокол ABCDE включал оценку нарушений локальной сократимости (шаг А), В-линий (шаг В), сократительного (шаг С), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг Е) резервов левого желудочка. Медиана срока наблюдения 198 (118; 324) дней, у 21 (8,3%) пациента выполнена реваскуляризация, 11 пациентов (4,4%) повторно госпитализированы по поводу ССС. Оценивалось влияние клинических и эхокардиографических показателей на вероятность развития конечных точек.

**Результаты.** Частота аномальных результатов СЭ составила 8,7% ( $n=22$ ) для шага А, 10,7% ( $n=27$ ) для шага В, 63,6% ( $n=161$ ) для шага С, 47,4% ( $n=120$ ) для шага D и 35,6% ( $n=90$ ) для шага Е. Независимым предиктором повторной госпитализации был профиль (комбинация положительных шагов по результатам СЭ) ABCDE (отношение шансов — odds ratio, OR 22,4;  $p=0,003$ ); предикторами реваскуляризации — сумма баллов ABCDE (OR) 24,4;  $p=0,005$ ), характер боли в груди (OR 7,2;  $p=0,005$ ), профиль DE (OR 762;  $p=0,003$ ), величина хронотропного резерва (OR 437;  $p=0,019$ ), количество факторов риска (OR 7,7;  $p=0,009$ ).

**Заключение.** СЭ по протоколу ABCDE позволяет провести комплексную оценку функционального состояния сердца, улучшить диагностическую способность стресс-теста и выявить предикторы ССС у пациентов с подозреваемой и подтвержденной ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** стресс-эхокардиография ABCDE, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 02/07-2025

Рецензия получена 22/07-2025

Принята к публикации 29/07-2025



## ABCDE stress echocardiography parameters in predicting immediate cardiovascular events in patients with confirmed and suspected coronary artery disease

Timofeeva T. M., Safarova A. F., Kobalava Zh. D., Efimova V. P.  
Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the role of stress echocardiography (SE) parameters according to ABCDE protocol as predictors of cardiovascular events (CVD).

**Material and methods.** This single-center prospective study included 253 patients (men  $n=130$ , 51,4%; median age, 62 (53; 68) years) with confirmed (14,2%) and suspected coronary artery disease (CAD). Exercise SE was performed according to clinical indications. The ABCDE protocol included assessment of regional wall motion (step A),

B-lines (step B), contractile (step C), coronary (step D), chronotropic (step E) reserves of the left ventricle. The median follow-up period was 198 (118; 324) days. Twenty one (8,3%) patients underwent revascularization, while 11 patients (4,4%) were rehospitalized for cardiovascular events. The influence of clinical and echocardiographic parameters on endpoints was assessed.

**Results.** The incidence of abnormal SE results was 8,7% ( $n=22$ ) for step A, 10,7% ( $n=27$ ) for step B, 63,6% ( $n=161$ ) for step C, 47,4%

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

e-mail: [timtan@bk.ru](mailto:timtan@bk.ru)

[Тимофеева Т. М.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, врач отделения ультразвуковых и функциональных методов исследования Университетской клинической больницы им. В. В. Виноградова, ORCID: 0000-0001-6586-7404, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, врач отделения ультразвуковых и функциональных методов исследования Университетской клинической больницы им. В. В. Виноградова, ORCID: 0000-0003-2412-5986, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, зав. отделением ультразвуковых и функциональных методов исследования Университетской клинической больницы им. В. В. Виноградова, ORCID: 0000-0002-4389-9752].

(n=120) for step D, and 35,6% (n=90) for step E. An independent predictor of readmission was the ACDE profile (a combination of positive SE steps) (odds ratio, OR 22,4; p=0,003); predictors of re-vascularization were the ABCDE score (OR 24,4; p=0,005), chest pain pattern (OR 7,2; p=0,005), DE profile (OR 762; p=0,003), chronotropic reserve (OR 437; p=0,019), number of risk factors (OR 7,7; p=0,009).

**Conclusion.** ABCDE protocol SE allows for a comprehensive assessment of heart functional status, improves the diagnostic ability of stress test, and identifies predictors of cardiovascular disease in patients with suspected and confirmed CAD.

**Keywords:** ABCDE stress echocardiography, coronary artery disease, revascularization.

**Relationships and Activities:** none.

Timofeeva T. M.\* ORCID: 0000-0001-6586-7404, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Efimova V. P. ORCID: 0000-0002-4389-9752.

\*Corresponding author: timtan@bk.ru

**Received:** 02/07/2025

**Revision Received:** 22/07/2025

**Accepted:** 29/07/2025

**For citation:** Timofeeva T. M., Safarova A. F., Kobalava Zh. D., Efimova V. P. ABCDE stress echocardiography parameters in predicting immediate cardiovascular events in patients with confirmed and suspected coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4489. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4489. EDN: WATKON

АД — артериальное давление, АРНН — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), НЛС — нарушение локальной сократимости, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, САД — систолическое АД, СЭ — стресс-эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, протокол ABCDE — оценка нарушений локальной сократимости (шаг А), В-линий (шаг В), сократительного (шаг С), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг E) резервов левого желудочка, ABCDE-СЭ — СЭ по протоколу ABCDE, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Стресс-эхокардиография (СЭ) показана для диагностики ишемической болезни сердца с высоким классом рекомендаций.
- Важную дополнительную информацию может дать многоступенчатый протокол ABCDE.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Использование протокола ABCDE-СЭ с физической нагрузкой позволяет стратифицировать риск пациентов с подтвержденной и подозреваемой ишемической болезнью сердца.
- Дополнительные параметры протокола ABCDE-СЭ могут улучшить диагностическую ценность нагрузочного тестирования.

### Key messages

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

- Stress echocardiography (SE) is indicated for the diagnosis of coronary artery disease with a high recommendation class.
- The multi-stage ABCDE protocol can provide important additional information.

#### What might this study add?

- The use of ABCDE-SE protocol with exercise allows risk stratification of patients with confirmed and suspected coronary artery disease.
- Additional parameters of ABCDE SE protocol can improve the diagnostic value of exercise testing.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) несет на себе бремя примерно одной трети всех смертей в западных странах среди лиц >35 лет [1]. В Российской Федерации масштаб проблемы не менее велик. ИБС входит в число самых частых нозологий и причин временной нетрудоспособности [2]. В связи с этим актуальной представляется проблема поиска предикторов не только больших сердечно-сосудистых событий [3], но и мягких конечных точек, таких как повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, выявление значимого поражения коронарного русла для принятия решений. Активно изучается роль визуализирующих методик для выявления признаков ишемии и стратификации риска развития отдаленных осложнений у пациентов с ИБС. Важную дополнительную информацию может дать современный протокол стресс-эхокардиографии (СЭ), этапы которого расцениваются как сумма па-

тофизиологических составляющих ишемического каскада, а именно: шаг А (нарушение локальной сократимости) отражает региональную ишемию миокарда, шаг В (В-линии) — субклинический легочный застой, диастолическая дисфункция, шаг С (снижение сократительного резерва левого желудочка — ЛЖ) — дисфункцию миокардиального ответа на нагрузку, шаг D (ограничение коронарного резерва) — микрососудистая дисфункция, шаг Е (снижение хронотропного резерва) — вегетативная дисрегуляция [4-6]. Комплексная оценка этих компонентов позволяет идентифицировать гетерогенные механизмы ишемии и может иметь принципиальное значение в определении тактики ведения пациентов для улучшения их прогноза [4, 7].

Таким образом, цель исследования — поиск предикторов выявления значимого поражения коронарных артерий и повторных госпитализаций у пациентов с подтвержденной и подозреваемой

ИБС по данным расширенного протокола СЭ с физической нагрузкой по протоколу ABCDE.

## Материал и методы

В одностороннее проспективное исследование включено 253 пациента. На стационарном лечении находились 203 (80,2%) пациента, из них с подозрением на острый коронарный синдром — 106 (41,9%). Причиной назначения СЭ были подозреваемая (n=175, 69,2%) или подтвержденная (n=36, 14,2%) ИБС, жалобы на одышку (n=42, 16,6%) [2]. Всем больным проводили клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб с определением характера боли (0 — нет, 1 — неангинозная, 2 — атипичная/одышка как эквивалент боли, 3 — типичная) [8], анамнеза, факторов риска (курение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, отягощенная наследственность, дислипидемия и ожирение [2, 9]), осмотр пациента, общеклиническое, биохимическое исследование крови. Предтестовая вероятность ИБС рассчитывалась традиционно [2, 9]. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями;  $\beta$ -блокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов перед стресс-исследованием не отменялись лишь у пациентов с известным многососудистым поражением.

Трансторакальную эхокардиографию [10, 11], скрининговое исследование брахиоцефальных артерий, СЭ по расширенному 5-ступенчатому протоколу выполняли на ультразвуковой системе экспериментального класса Vivid E90 (GE) с использованием горизонтального велоэргометра Schiller Ergosana ERG 911S/LS или на тренажоре Schiller MTM-1500 Med. ABCDE-СЭ включала 5 шагов с двукратными измерениями (покой/пик нагрузки) [5, 6, 12]:

1. А: нарушения локальной сократимости ЛЖ (критерий (+) — новые зоны);
2. В: сумма В-линий в 4 точках при УЗИ-легких (критерий (+) — прирост  $\geq 2$ );
3. С: отношение силы ЛЖ (систолическое (САД) артериальное давление (АД)/конечно-систолический объем) нагрузка/покой (критерий (+) —  $\leq 2,0$ );
4. Д: отношение скоростей в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) нагрузка/покой (критерий (+) —  $\leq 2,0$ );
5. Е: отношение частоты сердечных сокращений (ЧСС) нагрузка/покой (критерий (+) —  $< 1,8$ ).

По результатам ABCDE-СЭ определялся профиль пациента (сочетание положительных шагов) и сумма баллов (количество положительных шагов).

Критериями прекращения теста были появление новых зон нарушения локальной сократимости (НЛС), сильная боль в груди, диагностическое смещение сегмента ST, чрезмерное повышение АД (САД  $\geq 240$  мм рт.ст., диастолического АД (ДАД)  $\geq 120$  мм рт.ст.), ограничивающая одышка, достижение максимальной прогнозируемой ЧСС и значимые аритмии.

Коронароангиографию (КАГ) со стентированием проводили по клиническим показаниям. Ангиографическая картина известна у 95 (37,5%) пациентов (до СЭ КАГ выполнена 56 пациентам, после — 54).

Оценивалось влияние параметров на развитие конечных точек: реваскуляризация, регоспитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания.

Исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические

Таблица 1

### Клинико-анамнестические и лабораторные показатели

| Показатель                                 | Значение           |
|--|--------------------|
| Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)   | 35 (13,8)          |
| Курение в настоящем или в анамнезе, n (%)  | 80 (31,6)          |
| Шкала GRACE, M $\pm$ SD (n=106)            | 103 $\pm$ 22       |
| Шкала SCORE, Me (Q25; Q75)                 | 3 (2; 6)           |
| Предтестовая вероятность, %, Me (Q25; Q75) | 14 (10; 26)        |
| Общий холестерин, ммоль/л, Me (Q25; Q75)   | 5,0 (4,1; 6,1)     |
| Глюкоза, г/л, Me (Q25; Q75)                | 5,7 (5,0; 6,7)     |
| Гемоглобин, г/л, Me (Q25; Q75)             | 141 (131; 152)     |
| Креатинин, мкмоль/л, Me (Q25; Q75)         | 85 (74; 97)        |
| NT-проБНР, пг/мл, Me (Q25; Q75) (n=71)     | 95,8 (34,8; 188,0) |

Примечание: GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, Me (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), NT-проБНР — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" и "Правилами клинической практики в Российской Федерации". Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

**Статистический анализ.** Расчет объема выборки выполнен по методу Отдельновой К.А. (мощность 80%;  $\alpha=0,05$ ). Статистическая обработка проведена в SPSS 27.0. Количественные переменные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (M $\pm$ SD) при нормальном распределении или как медиана [интерквартильный размах] (Me [Q25; Q75]) при асимметричном распределении, проверенном критерием Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Корреляции оценены коэффициентом Спирмена. Зависимости выявлены одно-/многофакторной бинарной логистической регрессией с определением отношения шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительного интервала (ДИ). Прогнозирование выживаемости выполнено методом Каплана-Майера (сравнение — лог-ранковый критерий).

## Результаты

По полу группа разделилась на равные части (мужчин n=130, 51,4%), Me возраста 62 (53; 68) года. Наиболее частыми сопутствующими состояниями были гипертоническая болезнь (n=214; 84,6%), дислипидемия (n=196; 77,5%), ожирение или избыточная масса тела (n=86; 34,0% и n=98; 38,7%, соответственно), сахарный диабет 2 типа (n=86; 34,0%). Остальные клинико-анамнестические, лабораторные показатели представлены в таблице 1.

Боли в груди расценены как неангинозные у 47 (18,6%) пациентов, атипичные — у 52 (20,6%), типичные — у 67 (26,5%). Сумма факторов риска

сердечно-сосудистых заболеваний составила 5 у 8 (3,2%) пациентов, 4 — у 18 (7,1%), 3 — у 77 (30,4%), 2 — у 104 (41,1%), 1 — у 39 (15,4%); 26 (10,3%) пациентов имели стентирование в анамнезе. Многососудистое поражение коронарного русла имели 40 (15,8%), однососудистое — 20 (7,9%), не выявлено значимого поражения коронарных артерий у 35 (13,8%) пациентов. Наиболее часто была поражена ПМЖВ (n=54, 56,8%). У подавляющего большинства пациентов сократительная способность ЛЖ в покое была сохранна (фракция выброса ЛЖ >50%, n=245; 96,8%).

Причинами прекращения стресс-теста были достижение предустановленной ЧСС (n=112; 44,3%), критерии положительной пробы (n=14; 5,5%), непереносимая усталость/одышка (n=72; 28,5%), высокая артериальная гипертензия (n=55; 21,7%). При этом достигнутый % предустановленной ЧСС составил 96 (89; 100), нагрузки — 81 (67; 103).

Основные показатели СЭ представлены в таблице 2.

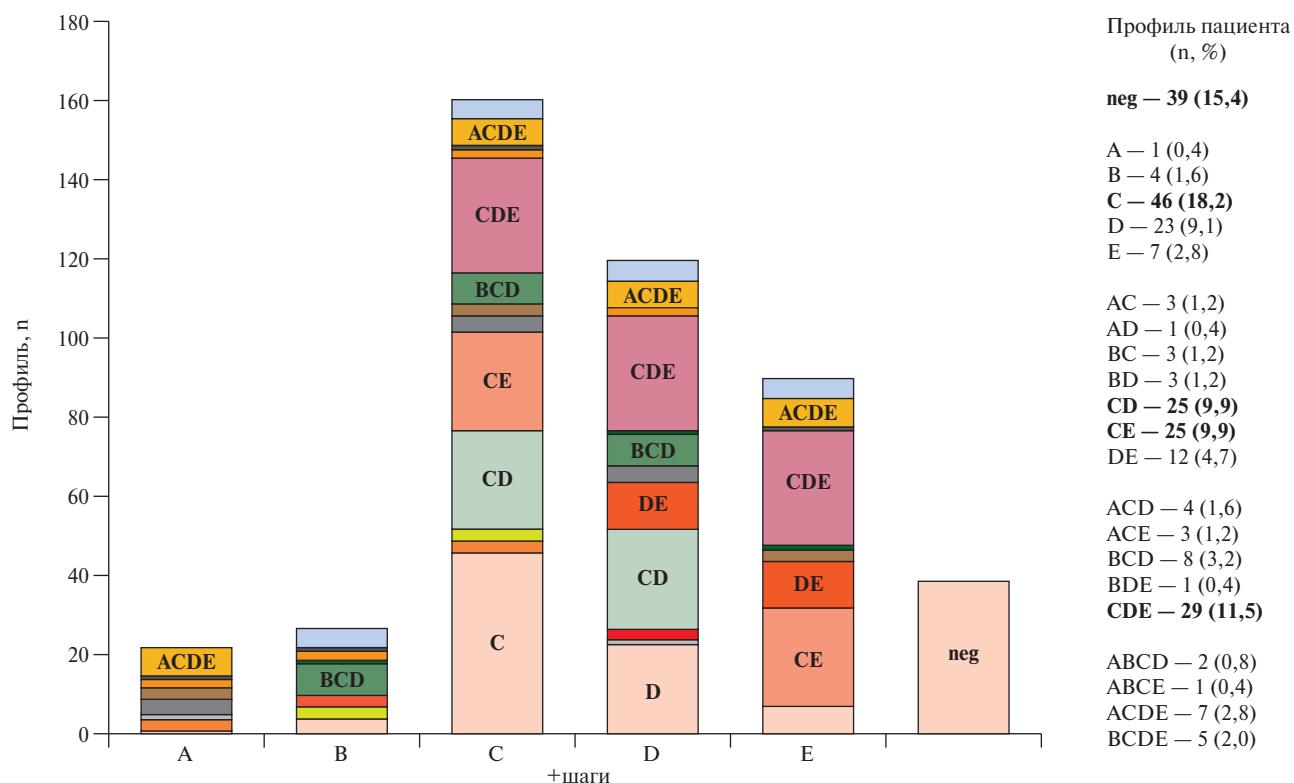
Частота аномальных результатов составила 8,7% (n=22) для шага А, 10,7% (n=27) для шага В, 63,6% (n=161) для шага С, 47,4% (n=120) для шага D и 35,6% (n=90) для шага Е. У большей части пациентов имелся, по крайней мере, один балл в результате СЭ, что предполагает, что протокол ABCDE дает,

по крайней мере, одно отклонение у очень высокой доли пациентов с подозреваемой и подтвержденной ИБС. Доминирующим профилем был "С" — у 46 (18,2%) пациентов. Самым частым сочетанием

**Таблица 2**  
Количественные показатели ступеней СЭ

| Показатель                           | Покой                         | Нагрузка |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------|
| ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75); M±SD        | 58 (54; 62) 62±7              |          |
| В-линии, Me (Q25; Q75)               | 0 (0;0) 0 (0;0)               |          |
| САД, мм рт.ст., Me (Q25; Q75)        | 130 (118; 140) 195 (176; 210) |          |
| Сократительный резерв, Me (Q25; Q75) | 1,77 (1,43; 2,07)             |          |
| Коронарный резерв, Me (Q25; Q75)     | 1,85 (1,52; 2,09)             |          |
| Хронотропный резерв, Me (Q25; Q75)   | 1,84 (1,65; 2,08)             |          |
| Сумма баллов ABCDE, n (%)            |                               |          |
| 0                                    | 39 (15,4)                     |          |
| 1                                    | 82 (32,4)                     |          |
| 2                                    | 72 (28,5)                     |          |
| 3                                    | 45 (17,8)                     |          |
| 4                                    | 15 (5,9)                      |          |

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, протокол ABCDE — оценка нарушений локальной сократимости (шаг А), В-линий (шаг В), сократительного (шаг С), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг Е) резервов левого желудочка, Me (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).



*Рис. 1* Профили пациентов (сочетания положительных шагов) по результатам ABCDE-СЭ (столбцы — положительные шаги; их составляют горизонтальные разноцветные стопки — профили, толщина стопки соответствует частоте встречаемости данного профиля). Примечание: протокол ABCDE — оценка нарушений локальной сократимости (шаг А), В-линий (шаг В), сократительного (шаг С), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг Е) резервов левого желудочка, ABCDE-СЭ — стресс-эхокардиография по протоколу ABCDE. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

положительных шагов был профиль CDE — у 29 (11,5%) пациентов (рисунок 1).

Месяца наблюдения составила 198 (118; 324) дней. КАГ по сумме клинико-диагностических показаний выполнена 54 (21,3%) пациентам. Были зарегистрированы конечные точки: выявление значимого поражения коронарного русла, требующее реваскуляризации ( $n=21$ ; 8,3%), повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания ( $n=11$ ; 4,4%).

В одно- и многофакторном анализе выявлено значимое влияние на вероятность повторной госпитализации профиля ACDE (сочетание ишемического ответа, снижения коронарного, хронотропного и сократительного резервов) доли выполненной предустановленной нагрузки и таких анамнестических факторов как терапия блокаторами рецепторов к аngiotenzin II (БРА) и аngiotenzinовых рецепторов и неприлизаина ингибиторами (АРНИ) (таблица 3).

Таблица 3

Характеристики связи анамнестических и эхокардиографических данных с вероятностью повторной госпитализации

| Предиктор  | Однофакторный анализ |       | Многофакторный анализ |       |
|--|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|  | COR (95% ДИ)         | p     | AOR (95% ДИ)          | p     |
| Назначение БРА   | 4,0 (1,2-13,7)       | 0,027 | 5,5 (1,4-21,3)        | 0,013 |
| Назначение АРНИ  | 5,60 (1,05-29,90)    | 0,044 | 7,4 (1,2-46,3)        | 0,033 |
| Доля выполненной предустановленной по возрасту и полу нагрузки во время СЭ |                      |       | 1,022 (1,003-1,040)   | 0,021 |
| Профиль ACDE   | 9,4 (1,6-54,5)       | 0,012 | 19,7 (2,6-148,6)      | 0,004 |

Примечание: АРНИ — аngiotenzinовых рецепторов и неприлизаина ингибиторы, БРА — блокаторы рецепторов аngiotenzin II, ДИ — доверительный интервал, СЭ — стресс-эхокардиография, COR — crude odds ratio (грубое отношение шансов; однофакторный анализ), AOR — adjusted odds ratio (корректированное отношение шансов; многофакторный анализ), профиль ACDE — ишемический ответ (шаг A), снижение сократительного (шаг C), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг E) резервов левого желудочка.

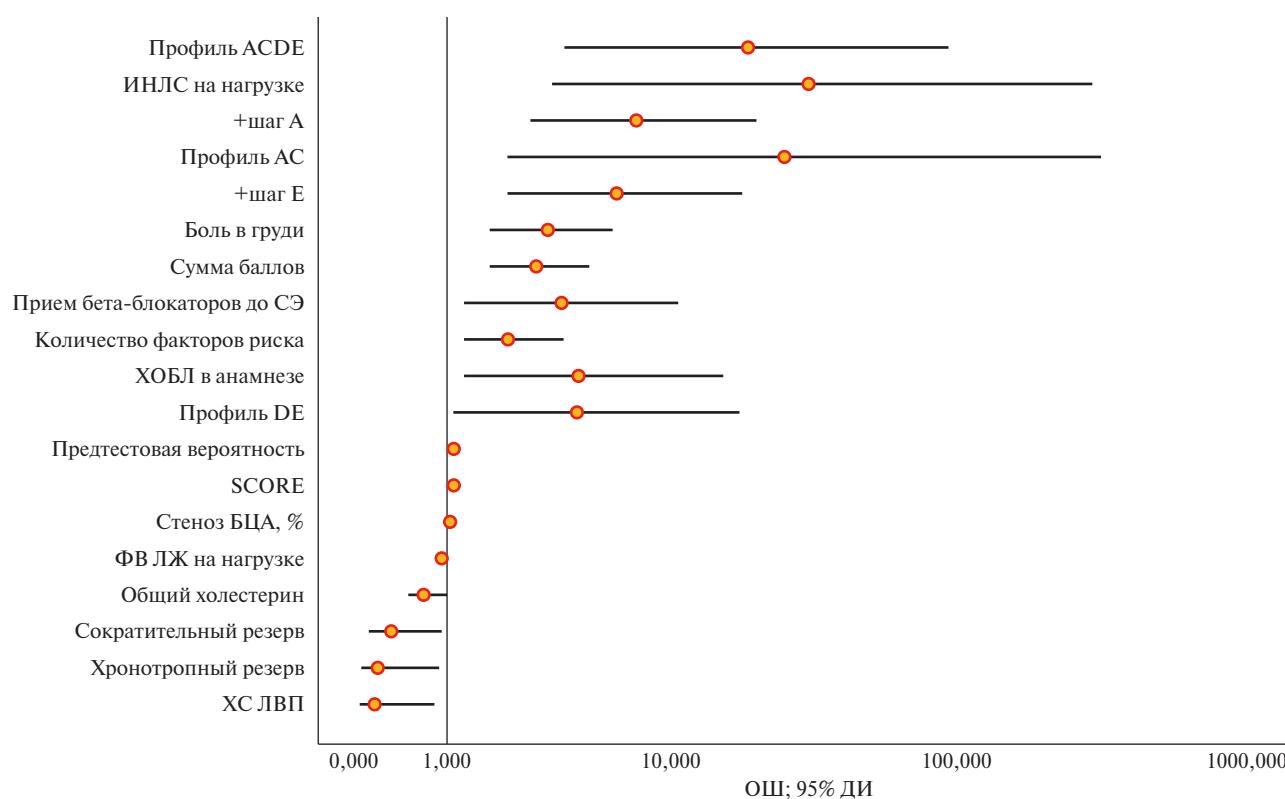


Рис. 2 Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов значимого поражения коронарного русла у пациентов с подозреваемой и подтвержденной ИБС.

Примечание: БЦА — брахиоцефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ОШ — отношение шансов, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, СЭ — стресс-эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, профиль АС — ишемический ответ (шаг A), снижение сократительного (шаг C) резерва ЛЖ, профиль ACDE — ишемический ответ (шаг A), снижение сократительного (шаг C), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг E) резервов ЛЖ, профиль DE — снижение коронарного (шаг D), хронотропного (шаг E) резервов ЛЖ, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Предикторы другой изучаемой нами конечной точки — реваскуляризации — из числа клинико-лабораторных и эхокардиографических показателей по данным однофакторного анализа представлены на рисунке 2. Наиболее значимыми повышающими вероятность этой точки стали индекс НЛС на пике нагрузки и профиль АС (сочетание ишемического ответа и снижения сократительного резерва; снижающими вероятность реваскуляризации — величина сократительного и хронотропного резервов, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности).

Независимыми предикторами выявления значимого поражения коронарного русла по результатам многофакторного анализа стали сумма баллов по данным ABCDE-СЭ, характер боли в груди,

профиль DE, величина хронотропного резерва, количество факторов риска (таблица 4).

Выживаемость пациентов без выявления необходимости в реваскуляризации значимо отличалась в зависимости от суммы баллов СЭ (рисунок 3).

## Обсуждение

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [2] и Европейского общества кардиологов [9] СЭ, основанная на регионарной аномалии движения стенки, рекомендуется в качестве начального теста для диагностики у пациентов с подозреваемой или установленной ИБС из-за ее широкой доступности, отсутствия радиации и отсутствия необходимости использования контраста на основе йода или гадолиния [5]. В настоящее время, учитывая ограниченную ценность оценки лишь зон нарушения локальной сократимости в ходе СЭ [13], протокол модернизирован до ABCDE-СЭ с учетом В-линий, сократительного, коронарного и хронотропного резервов ЛЖ. Кроме повышения диагностической ценности такого протокола, сделан акцент и на возможностях прогнозирования. Каждая патофизиологическая переменная может независимо и постепенно вносить вклад в прогностическое неблагополучие отдельного пациента, и, следовательно, исход будет прогрессивно ухудшаться с увеличением числа аномальных этапов во время функционального тестирования сердца [12].

В настоящем исследовании оценивали диагностическую и прогностическую значимость не только параметров ABCDE-СЭ, но и клинико-анамнестических факторов.

Среди клинических параметров, по нашим данным, значимое влияние на повторную госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием имели прием БРА, прием АРНИ. Прием БРА и АРНИ в качестве предикторов повторных госпитализаций, вероятно, объясняется частым назначением этих препаратов более коморбидным пациентам с сердечной недостаточностью в сочетании с плохо контролируемой артериальной гипертонией, у которых и прогноз относительно повторных госпитализаций хуже, чем у пациентов без хронической сердечной недостаточности и с хорошо контролируемой артериальной гипертонией.

Из ряда показателей СЭ одним из предикторов повторных госпитализаций стала доля выполненной предустановленной по возрасту и полу нагрузки во время СЭ (скорректированное отношение шансов — adjusted odds ratio, AOR 1,02;  $p=0,014$ ), что на первый взгляд противоречит не вызывающим сомнений доказательствам в отношении профилактических эффектов достаточного уровня физической активности. Однако, если рассматривать оценку толерантности к физической нагрузке как один из элементов кардиореабилитации, более вы-

Таблица 4

Характеристики связи клинических и эхокардиографических данных с вероятностью значимого поражения коронарного русла

| Предиктор                 | Многофакторный анализ         |       |
|---------------------------|-------------------------------|-------|
|                           | AOR (95% ДИ)                  | p     |
| Сумма баллов ABCDE        | 24,4 (2,6-228,6)              | 0,005 |
| Характер боли в груди     | 7,2 (1,8-28,4)                | 0,005 |
| Профиль DE                | 762 ( $10^{-6} \times 10^4$ ) | 0,003 |
| Хронотропный резерв       | 437 ( $3-7 \times 10^4$ )     | 0,019 |
| Количество факторов риска | 7,7 (1,7-35,7)                | 0,009 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, протокол ABCDE — оценка нарушений локальной сократимости (шаг А), В-линий (шаг В), сократительного (шаг С), коронарного (шаг D), хронотропного (шаг Е) резервов левого желудочка, AOR — adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов; многофакторный анализ).

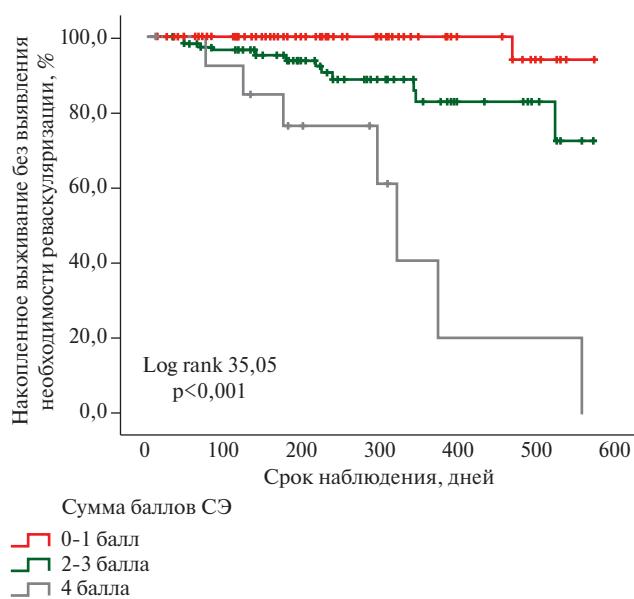


Рис. 3 Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов с подтвержденной или подозреваемой ИБС в зависимости от суммы баллов СЭ.

Примечание: СЭ — стресс-эхокардиография.

сокий процент соответствия выполненной нагрузки у пациентов с более частыми последующими госпитализациями может объясняться более высокой комплаентностью, заинтересованностью в результатах исследования у более тяжелых пациентов, с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [14]. Кроме того, меньшая доля выполненной нагрузки, возможно, связана с неоптимальной малокомпонентной или вовсе отсутствующей медикаментозной коррекцией у пациентов с меньшим риском сердечно-сосудистых заболеваний, что подразумевает, возможно, более высокие значения ЧСС, САД и ДАД, индекса массы миокарда ЛЖ. Все это может приводить к снижению толерантности к физической нагрузке [15].

Предикторами другой конечной точки — выявления значимого поражения коронарного русла — стали такие общепризнанные маркеры неблагоприятного прогноза как увеличение и появление новых зон НЛС на нагрузке, характер боли в груди, количество факторов риска, риск по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), предтестовая вероятность ИБС, степень поражения брахиоцефальных артерий, фракция выброса ЛЖ на нагрузке, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, что согласуется с результатами других исследований [16-21].

Сумма баллов, хронотропная некомпетентность, сниженный сократительный резерв в качестве предикторов неблагоприятных исходов фигурируют и в других исследованиях, посвященных многоступенчатой СЭ [12, 16, 17, 22, 23].

Индуцируемая ишемия является результатом последовательности патофизиологических событий, соответствующих ишемическому каскаду, инициированному дисбалансом между доставкой и потребностью миокарда в кислороде.

Функциональное ABCDE-стресс-тестирование основано на спектре маркеров, фокусирующихся на различных аспектах функции ЛЖ. В настоящее время продолжаются исследования, имеющие целью выяснить, как эти новые или дополнительные маркеры вписываются в классическую концептуальную модель ишемического каскада [4]. Предикторная способность различных профилей, т.е. комбинации положительных шагов по результатам СЭ, ранее не изучалась. Однако это могло бы повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента. Например, положительный шаг А предполагает реваскуляризацию или усиление антиангинальной медикаментозной терапии; шаг В — усиление диуретической терапии [2, 5, 9]. В настоящей работе предиктором повторной госпитализации стал профиль пациен-

та ACDE. Значимо повышают вероятность другого изученного нами исхода — выявление необходимости реваскуляризации коронарных сосудов — профили ACDE и AC по данным однофакторного анализа, профиль DE по данным многофакторного анализа. Эти данные коррелируют с результатами Ciampi Q, et al., которые показали, что сниженный коронарный резерв по данным многофакторного регрессионного анализа связан в т.ч. с индуцируемой ишемией (OR 6,5; 95% ДИ: 4,9-8,5; p<0,01) [17].

Одним из крупных исследований в области ABCDE-СЭ является завершившееся международное исследование StressEcho 2020. В нем показано, что независимым предиктором смерти от всех причин по данным многофакторного анализа стала сумма баллов, равная 3 (отношение рисков — hazard ratio (HR) 3,472; 95% ДИ: 1,483-8,135; p=0,004), 4 (HR 4,045; 95% ДИ: 1,595-10,259; p=0,004) и 5 (HR 5,678; 95% ДИ: 2,106-15,313; p<0,001) [11]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами относительно выявления необходимости реваскуляризации; выживаемость пациентов без выявления необходимости в реваскуляризации значимо различалась в зависимости от суммы баллов СЭ (p<0,001). В настоящее время продолжается многоцентровое исследование StressEcho 2030, в котором предполагается получить ответы на вопросы о наименее благоприятных профилях ABCDE-СЭ у пациентов различных групп в отношении различных событий [24].

**Ограничения исследования.** Данные получены из рутинной клинической практики, "ослепленная" экспертиза оценка не проводилась. Оценка коронарной анатомии проводилась не всем пациентам, недлительный период наблюдения. Малое количество пациентов с индуцированным НЛС вследствие небольшого размера выборки может влиять на презентативность характеристик.

### Заключение

Таким образом, несмотря на ограничения исследования, расширенный протокол ABCDE-СЭ позволяет проводить комплексную оценку функционального состояния сердца, улучшать диагностическую способность классического стресс-теста и выявлять предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов как с подозреваемой, так и с подтвержденной ИБС.

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

### Литература/References

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann Transl Med. 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
2. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараши О.Л.,

- Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
3. Mehta P, McDonald S, Hirani R, et al. Major adverse cardiac events after emergency department evaluation of chest pain patients with advanced testing: Systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2022;29(6):748-64. doi:10.1111/acem.14407.
  4. Gaibazzi N, Ciampi Q, Cortigiani L, et al.; Stress Echo 2030 Study Group. Multiple phenotypes of chronic coronary syndromes identified by ABCDE Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024;37(5):477-85. doi:10.1016/j.echo.2023.12.003.
  5. Stress echocardiography. Picano E, ed. 6<sup>th</sup> ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2015. ISBN: 978-3-031-31061-4. doi:10.1007/978-3-031-31062-1.
  6. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1-41.e8. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001.
  7. Zhuravleva OA, Ryabova TR, Vrublevsky AV, et al. Stress Echocardiography by the ABCDE Protocol In the Assessment of Prognosis of Stable Coronary Heart Disease. *Kardiologiya*. 2024;64(4):22-30. (In Russ.) Журавлева О.А., Рябова Т.Р., Врублевский А.В. и др. Прогностическое значение стресс-эхокардиографии, выполненной по расширенному протоколу, при стабильной ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2024;64(4):22-30. doi:10.18087/cardio.2024.4.n2572.
  8. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2 Pt 1):574-5. doi:10.1016/s0735-1097(83)80093-x.
  9. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
  10. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al.; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48. doi:10.1093/ejechocard/jen174.
  11. Matskeplishvili ST, Saidova MA, Mironenko Myu, et al. Standard transthoracic echocardiography. Guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6271. (In Russ.) Мацкеплишвили С.Т., Сайдова М.А., Мироненко М.Ю. и др. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6271. doi:10.15829/1560-4071-2025-6271.
  12. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J*. 2021;42(37):3869-78. doi:10.1093/eurheartj/ehab493.
  13. Cortigiani L, Ramirez P, Coltellini M, et al. Drop-off in positivity rate of stress echocardiography based on regional wall motion abnormalities over the last three decades. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(4):627-32. doi:10.1007/s10554-018-1501-3.
  14. Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. Physical activity as a means of preventing cardiovascular diseases in elderly patients. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):19-22. (In Russ.) Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н., Руничина Н.К. и др. Физические нагрузки как средство профилактики сердечнососудистых заболеваний у пожилых пациентов. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):19-22. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22.
  15. Dydyshko VT, Naumkina PI, Barsukov AV. Predictors of low tolerance to physical activity in young and middle-aged men. *Physical and Rehabilitation Medicine*. 2024;6(2):12-26. (In Russ.) Дыдышко В.Т., Наумкина П.И., Барсуков А.В. Предикторы низкой толерантности к физической нагрузке у мужчин молодого и среднего возраста. *Физическая и реабилитационная медицина*. 2024; 6(2):12-26. doi:10.26211/2658-4522-2024-6-2-12-26.
  16. Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):7. doi:10.1186/s12947-017-0099-2.
  17. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, et al. Functional, anatomical, and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(18):2278-91. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1046.
  18. Timofeeva TM, Safarova AF, Pavlikov GS, et al. Clinical and diagnostic value of ABCDE stress echocardiography with exercise in patients with myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2024;64(12):35-43. (In Russ.) Тимофеева Т.М., Сафарова А.Ф., Павликов Г.С. и др. Клинико-диагностическое значение пошаговой стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой по протоколу ABCDE у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2024;64(12):35-43. doi:10.18087/cardio.2024.12.n2751.
  19. Yarmedova SF, Yavelov IS, Drapkina OM. Myocardial ischemia as a cause of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(12):4267. (In Russ.) Ярмёдова С.Ф., Явёлов И.С., Драпкина О.М. Ишемия миокарда как причина приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4267. doi:10.15829/1728-8800-2024-4267.
  20. Kozlov SG, Chernova OV, Shitov VN, et al. Stress echocardiography vs coronary computed tomography angiography for the detection of obstructive coronary artery disease in patients aged >70 years with suspected stable coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2374. (In Russ.) Козлов С.Г., Чернова О.В., Шитов В.Н. и др. Сравнение результатов стресс-эхокардиографии и компьютерной томографической ангиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов >70 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2374. doi:10.15829/1728-8800-2020-2374.
  21. Koretsky SN, Mirgorodskaya OV, Vasyuk YuA, et al. Diagnostic significance of myocardial and multimodal contrast exercise stress echocardiography in the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3540. (In Russ.) Корецкий С.Н., Миргородская О.В., Васюк Ю.А. и др. Диагностическая значимость миокардиальной и мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий при стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3540. doi:10.15829/1728-8800-2023-3540.
  22. Bombardini T, Zagatina A, Ciampi Q, et al. Stress Echo 2020 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. Feasibility and value of two-dimensional volumetric stress echocardiography. *Minerva Cardiol Angiol*. 2022;70(2):148-59. doi:10.23736/S2724-5683.20.05304-9.
  23. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577.
  24. Picano E, Ciampi Q, Arbucci R, et al. Stress Echo 2030: the new ABCDE protocol defining the future of cardiac imaging. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):C63-7. doi:10.1093/eurheartj/suad008.

# Оценка перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденоzinтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на фоне приема медикаментозной терапии

Соболева Г.Н.<sup>1</sup>, Егоркина О.Ф.<sup>1</sup>, Гаман С.А.<sup>1</sup>, Карпов Ю.А.<sup>1</sup>, Терновой С.К.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Изучить возможность оценки перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) методом объемной компьютерной томографии (ОбКТ) сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденоzinтрифосфатом (АТФ) натрия у пациентов с необструктивной формой ишемической болезни сердца (ИБОКА) на фоне комбинированной медикаментозной терапии.

**Материал и методы.** Исследование ОбКТ сердца с АТФ натрия, совмещенной с компьютерной коронароангиографией, проводилось в динамике 46 пациентам с установленным диагнозом ИБОКА. Всем пациентам на момент включения в исследование была рекомендована гиполипидемическая терапия с достижением целевых значений показателей липидного спектра, антиангинальная и антитромботическая терапия.

**Результаты.** Динамика показателей перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от достижения целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) демонстрирует достоверное уменьшение количества сегментов миокарда ЛЖ с дефектами перфузии (2 [0; 3] vs 6 [3; 8],  $p<0,001$ ) и прирост коэффициента трансмуральной перфузии (КТП) в fazu стресса ( $1,14\pm0,12$  vs  $1,02\pm0,07$ ,  $p=0,004$ ). Выявлена отрицательная корреляция умеренной силы у пациентов с ИБОКА между средним значением КТП в fazu стресса и уровнем ХС ЛНП ( $n=45$ ,  $\rho=-0,56$ ;  $p=0,001$ ). Продемонстрирована статистически значимая положительная динамика в виде улучшения перфузии миокарда ЛЖ среди пациентов, принимавших комбинированную медикаментозную терапию.

**Заключение.** Прием комбинированной терапии достоверно ассоциирован с улучшением показателей перфузии миокарда ЛЖ,

а при достижении целевого уровня ХС ЛНП сопровождается достоверным увеличением КТП и уменьшением количества сегментов с дефектами перфузии у пациентов с ИБОКА по данным ОбКТ с пробой АТФ натрия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, перфузия миокарда левого желудочка, компьютерная томография, статины, антиангинальная терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 06/05/2025

**Рецензия получена** 09/06/2025

**Принята к публикации** 01/07/2025



**Для цитирования:** Соболева Г. Н., Егоркина О. Ф., Гаман С. А., Карпов Ю. А., Терновой С. К. Оценка перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденоzinтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на фоне приема медикаментозной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4442. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4442. EDN: DVWINJ

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

e-mail: egorkina\_90@list.ru

[Соболева Г. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6484-5884, Егоркина О. Ф.\* — аспирант отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0009-0008-2698-8869, Гаман С. А. — к.м.н., с.н.с. отдела рентгеновской компьютерной томографии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2165-3911, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Терновой С. К. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки, г.н.с. отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4374-1063].

## Evaluation of left ventricular myocardial perfusion using volumetric computed tomography with adenosine triphosphate test in patients with non-obstructive coronary artery disease during drug therapy

Soboleva G. N.<sup>1</sup>, Egorkina O. F.<sup>1</sup>, Gaman S. A.<sup>1</sup>, Karpov Yu. A.<sup>1</sup>, Ternovoy S. K.<sup>1,2</sup>

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

**Aim.** To study the potential of assessing left ventricular (LV) myocardial perfusion using volumetric computed tomography (VCT) with adenosine triphosphate (ATP) test in patients with non-obstructive coronary artery disease (NOCAD) during combined therapy.

**Material and methods.** Cardiac VCT with ATP test, combined with computed coronary angiography, was performed in 46 patients with an established diagnosis of NOCAD. At the time of enrollment, all patients were recommended lipid-lowering therapy to achieve target lipid profile parameters, antianginal and antithrombotic therapy.

**Results.** Changes of LV myocardial perfusion parameters depending on achievement of target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) demonstrates reliable decrease in the number of LV myocardial segments with perfusion defects (2 [0; 3] vs 6 [3; 8], p<0,001) and increase in transmural perfusion coefficient (TPC) in the stress phase (1,14±0,12 vs 1,02±0,07, p=0,004). Moderate negative correlation was revealed in patients with NOCAD between the mean TPC value in the stress phase and LDL-C level (n=45, rho=-0,56; p=0,001). Significant improvement of LV myocardial perfusion was demonstrated among patients receiving combination therapy.

**Conclusion.** Combination therapy is significantly associated with improved LV myocardial perfusion parameters. When the target LDL-C level is reached, it is accompanied by a significant TPC increase and a decrease in the number of segments with perfusion defects in patients with NOCAD according to VCT with an ATP test.

**Keywords:** coronary artery disease, left ventricular myocardial perfusion, computed tomography, statins, antianginal therapy.

**Relationships and Activities:** none.

Soboleva G. N. ORCID: 0000-0002-6484-5884, Egorkina O. F.\* ORCID: 0009-0008-2698-8869, Gaman S. A. ORCID: 0000-0002-2165-3911, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Ternovoy S. K. ORCID: 0000-0003-4374-1063.

\*Corresponding author:  
egorkina\_90@list.ru

**Received:** 06/05/2025

**Revision Received:** 09/06/2025

**Accepted:** 01/07/2025

**For citation:** Soboleva G. N., Egorkina O. F., Gaman S. A., Karpov Yu. A., Ternovoy S. K. Evaluation of left ventricular myocardial perfusion using volumetric computed tomography with adenosine triphosphate test in patients with non-obstructive coronary artery disease during drug therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4442. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4442. EDN: DWINJ

АТФ — аденоинтрифосфат, ДП — дефект перфузии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИБОКА — ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий, КАГ — коронарная ангиография, КМД — коронарная микросудистая дисфункция, КТ — компьютерная томография, КТП — коэффициент трансмуральной перфузии, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопroteины низкой плотности, ОБКТ — объемная КТ, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная КТ, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Статины положительно влияют на показатели миокардиального кровотока по данным позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Показано положительное влияние комбинированной терапии (статины+антиангинальные препараты) на перфузию миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца без обструктивного поражения коронарных артерий.

### Key messages

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

- Statins have a positive effect on myocardial flow parameters according to positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in patients with obstructive coronary artery disease.

#### What might this study add?

- The positive effect of combination therapy (statins+antianginal agents) on left ventricular myocardial perfusion in patients with non-obstructive coronary artery disease has been demonstrated.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) без обструктивного поражения коронарных артерий (ИБОКА) является причиной стенокардии, ремоделирования миокарда, и в конечном итоге, сердечной недостаточности [1]. Очевидна необходимость оптимальной медикаментозной терапии, способной эф-

ективно воздействовать на механизмы коронарной микросудистой дисфункции (КМД), как причины ИБОКА, способной улучшить прогноз и качество жизни таких пациентов. В актуальных рекомендациях Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ИБС [2, 3] представлен алго-

ритм терапевтического лечения ИБОКА [4], где обязательным является применение антиангиальной и гиполипидемической терапии для оптимизации прогноза и контроля симптомов.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в определении механизмов развития ИБОКА, определяющих выбор того или иного класса антиангиальных препаратов [5], остается невыясненной значимость влияния статинов на КМД. Ожидаются результаты исследования WARRIOR (The Women's IschemiA TRial to Reduce Events In Non-ObstRuctive CAD) по влиянию терапии ацетилсалициловой кислотой, высокointенсивных доз статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБОКА [6].

Эти задачи в значительной мере могут быть разрешены с внедрением новых высокотехнологичных методов оценки перфузии миокарда у пациентов с ИБОКА (ESC – European Society of Cardiology, 2024). Актуальным является изучение возможностей метода стресс-перфузационной объемной компьютерной томографии (ОбКТ) с аденоzinтрифосфатом (АТФ) натрия не только в целях верификации ишемии миокарда, но и с целью оценки эффективности медикаментозной терапии у пациентов с ИБОКА [3, 7].

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

Критерий включения в исследование: стенокардия I-III функционального класса (ФК) со стенозами в коронарных артериях <50% или интактные коронарные артерии по данным коронарной ангиографии (КАГ)/компьютерной томографии (КТ)-КАГ, а также наличие ишемии миокарда – холтеровское мониторирование электрокардиограммы, нагрузочные тесты, однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ).

Критерий невключения: нарушения ритма и проводимости сердца (тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, атриовентрикулярная блокада II-III ст., частая желудочковая экстрасистолия), острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующий месяц до включения в исследование, сердечная недостаточность II-IV ФК, снижение скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле MDRD, аллергическая реакция на йодсодержащие контрастные вещества, гипотония с уровнем артериального давления <90/60 мм рт.ст., наличие острого бронхобструктивного синдрома.

В период 2018-2024гг в соответствии с установленными критериями включения/невключения 46 пациент-

там с диагнозом ИБОКА дважды была проведена ОбКТ сердца с пробой с АТФ натрия, совмещенная с КТ-КАГ, при первоначальном обследовании и в отдаленном периоде. Рекомендуемая медикаментозная терапия включала: антиангиальные и антитромботические препараты, статины. Время проведения повторной пробы – от 1 года до 6 лет.

Исходно в исследование было включено 59 пациентов с клиникой стенокардии, преимущественно на уровне II-III ФК, средний возраст – 53±10,9 лет, женщин – 41 (69%), индекс массы тела – 29 кг/м<sup>2</sup>, курили 9 человек (15%), артериальную гипертонию имели – 47 (80%), сахарный диабет 2 типа 13 (22%), гиперлипидемию IIa/IIb типа – 28 (48%), отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям – 27 пациентов (46%). После обследования на 1 визите была рекомендована комбинированная медикаментозная терапия: антитромботическая, гиполипидемическая терапия (аторвастатин/розувастатин/симвастатин в дозе 20-40/10-20/10 мг/сут.), даны рекомендации достижения целевого значения холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) <1,4 ммоль/л, антиангиальная терапия была подобрана с учетом индивидуальных характеристик пациентов (бисопролол 2,5-5 мг/сут. в сочетании с амлодипином 5-10 мг/сут. или никорандил 30 мг/сут., ранолазин 500-1000 мг, ивабрадин 15 мг).

В отдаленном периоде ОбКТ сердца с пробой АТФ натрия проведена 46 пациентам: средний возраст на 2 визите составил 55±11,2 лет, в общей сложности 71% включенных в исследование пациентов были женщины, с клиникой стенокардии на уровне I-II ФК, индекс массы тела – 28 кг/м<sup>2</sup>, курили – 4 (9%), артериальную гипертонию имели – 37 (80%), сахарный диабет 2 типа – 10 (22%), гиперлипидемия 27 (59%), отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям – 21 (46%).

**Протокол исследования.** ОбКТ сердца с пробой с АТФ натрия проводилась в отделе томографии Института клинической кардиологии ФГБУ "НМИЦ кардиологии" им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России с использованием компьютерного томографа Aquilion One (Canon Medical Systems, Япония). Данная работа является обсервационным аналитическим динамическим ретроспективным исследованием.

Исследование проводилось натощак, с предварительной отменой за 48 ч до исследования антиангиальной терапии и выполнялось в два этапа: в покое выполнялись топограммы и нативное исследование в артериальную фазу контрастирования. Второй этап исследования – спустя 20 мин от первого введения рентгенконтрастного препарата: 1% раствор АТФ вводился в течение 5 мин с помощью шприцевого инфузационного дозатора с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин. Спустя 4 мин от начала инфузии АТФ или при достижении критериев прекращения исследования (боль в грудной клетке, отрицательная динамика электрокардиограммы, побочные реакции), не прерывая инфузию АТФ, вводился рентгенконтрастный препарат и выполнялась ОбКТ сердца в артериальную фазу контрастирования на том же уровне, что и в фазу покоя. Подробный протокол обследования и методика проведения ОбКТ сердца с АТФ натрия описан ранее [7].

**Качественный анализ.** Проводилось визуальное выявление участков относительной гипоперфузии миокар-

Таблица 1

Ассоциация между типом терапии и изменением КТП в фазу стресса по данным ОбКТ сердца с АТФ

| Тип терапии | Коэффициент регрессии | Ме [Q25; Q75]          | p     |
|-------------|-----------------------|------------------------|-------|
| 0           |                       | -0,014 [-0,083; 0,001] |       |
| 1           | 0,060                 | -0,015 [-0,064; 0,085] | 0,362 |
| 2           | 0,060                 | -0,055 [-0,097; 0,022] | 0,252 |
| 3           | 0,078                 | 0,026 [-0,297; 0,053]  | 0,074 |

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии, 1 – статины, 2 – антиангиальные препараты, 3 – комбинация статины+антиангиальные препараты, Ме [Q25; Q75] – медиана [интерквартильный размах].

Таблица 2

Ассоциация между типом терапии и изменением КТП в фазу покоя по данным ОбКТ сердца с АТФ

| Тип терапии | Коэффициент регрессии | Ме [Q25; Q75]          | p     |
|-------------|-----------------------|------------------------|-------|
| 0           |                       | 0,003 [-0,018; 0,038]  |       |
| 1           | 0,022                 | 0,008 [-0,043; 0,104]  | 0,727 |
| 2           | -0,013                | 0,011 [-0,073; 0,025]  | 0,789 |
| 3           | -0,004                | -0,003 [-0,035; 0,066] | 0,910 |

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии, 1 – статины, 2 – антиангиальные препараты, 3 – комбинация статины+антиангиальные препараты, Ме [Q25; Q75] – медиана [интерквартильный размах].

Таблица 3

Ассоциация между типом терапии и изменением сегментов с ДП миокарда ЛЖ по данным ОбКТ сердца с АТФ

| Тип терапии | Коэффициент регрессии | Ме [Q25; Q75]         | p     |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| 0           |                       | 3,000 [0,000; 5,000]  |       |
| 1           | -3,800                | 0,001 [-3,000; 3,000] | 0,180 |
| 2           | -2,085                | 0,001 [0,000; 4,000]  | 0,359 |
| 3           | -4,541                | 0,001 [-3,000; 2,000] | 0,015 |

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии, 1 – статины, 2 – антиангиальные препараты, 3 – комбинация статины+антиангиальные препараты, Ме [Q25; Q75] – медиана [интерквартильный размах].

Таблица 4

Ассоциация между типом терапии и количеством сегментов с ДП миокарда ЛЖ на 2 визите по данным ОбКТ сердца с АТФ

| Тип терапии | Коэффициент | Ме [Q25; Q75]         | p     |
|-------------|-------------|-----------------------|-------|
| 0           |             | 9,000 [8,000; 9,000]  |       |
| 1           | -2,933      | 6,000 [3,000; 8,000]  | 0,260 |
| 2           | -2,885      | 4,000 [1,000; 10,000] | 0,167 |
| 3           | -3,664      | 4,000 [3,000; 8,000]  | 0,033 |

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии, 1 – статины, 2 – антиангиальные препараты, 3 – комбинация статины+антиангиальные препараты, Ме [Q25; Q75] – медиана [интерквартильный размах].

да левого желудочка (ЛЖ). Истинный дефект перфузии (ДП) отмечался не менее чем в 2-х проекциях, чаще всего более, чем в одном сегменте. Оценка всех сегментов проводилась на нескольких последовательных срезах 2 специалистами в соответствии с 17-сегментной моделью Американской кардиологической ассоциации [8]. За истинный ДП принимали гиподенсный участок миокарда ЛЖ, выявленный в фазу стресса и не определяемый в фазу покоя, расположенный в субэндокардиальном слое, который визуализируется в одном или более сегментах минимум на 3-х последовательных срезах, при этом сравнивали рентгеновскую плотность смежных участков миокарда ЛЖ.

**Полуколичественный анализ.** Затем проводился полуколичественный анализ перфузии миокарда ЛЖ как в фазу покоя, так и в фазу стресса с помощью автоматических программ с определением перфузионного индекса, коэффициента трансмуральной перфузии (КТП), отражающих коронарную гемодинамику, в т.ч. на уровне микроциркуляции, а также построением полярных карт в зависимости от величины ослабления рентгеновской плотности контрастированного миокарда в покое и при нагрузке с помощью программного обеспечения Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation. Значение КТП <0,99 считается нарушением перфузии миокарда ЛЖ. Пятицветная полярная карта помогает определить выраженность ДП миокарда ЛЖ с помощью цветового кодирования, основанного на значениях КТП.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием Stata BE 18 (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC), MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium). Для всех статистических тестов использовался двусторонний уровень значимости 0,05. В случае ненормального распределения хотя бы в одной из групп применялся критерий Манна-Уитни. Нормальность распределения оценивалась по коэффициентам асимметрии и эксцесса и при помощи критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае распределения, отличного от нормального, количественные данные описывались с помощью медианы (Ме) с интерквартильным размахом [Q25; Q75]. Категориальные переменные представлены в виде количества наблюдений (n) и доли (%). Сравнение значений категориальных переменных в точке 1 и точке 2 (до и после) проводилось с использованием критерия Макнемара. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмана. Ассоциация между типом терапии и количественными исходами, оценивалась методом обобщенных линейных моделей.

## Результаты

При оценке приверженности к терапии было установлено, что 34 (74%) пациента из 46 принимали монотерапию статинами. Целевых значений ХС ЛНП достигли 7 (15%) пациентов.

В таблицах 1-4 представлена ассоциация между типом терапии и динамикой показателей КТП в покое и в фазу стресса (введение АТФ), изменением

Таблица 5

Различия показателей перфузии миокарда ЛЖ  
в зависимости от уровня ХС ЛНП у пациентов с ИБОКА на 2 визите

| Показатель  | ХС ЛНП <1,4 ммоль/л | ХС ЛНП ≥1,4 ммоль/л | p      |
|---|---------------------|---------------------|--------|
| n (%)   | 7 (15)              | 39 (85)             |        |
| Количество сегментов с ДП на 2 визите Me [Q25; Q75] | 2,000 [0,000;3,000] | 6,000 [3,000;8,000] | <0,001 |
| КТП в fazu стресса, M±SD                            | 1,140±0,120         | 1,020±0,070         | 0,004  |
| ΔКТП глобальный, M±SD                               | -0,130±0,146        | 0,038±0,153         | 0,084  |
| ΔКоличество сегментов с ДП, Me [Q25; Q75]           | -1 [-3,000; 0,000]  | 0 [-2,000; 3,000]   | 0,108  |

Примечание: ДП — дефект перфузии, КТП — коэффициент трансмуральной перфузии, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, M±SD — среднее ± стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

количества сегментов с ДП, и общим количеством сегментов с ДП на 2 визите в группе пациентов. Достоверного изменения перфузии миокарда ЛЖ в группе пациентов, принимавших только статины, не выявлено. Прием антиангинальной терапии ( $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, нитраты, никорандил, ранолазин, ивабрадин) достоверно не ассоциирован с динамикой перфузии миокарда ЛЖ, но сопровождался улучшением ФК стенокардии. Прием комбинированной терапии статистически значимо ассоциирован с улучшением показателей перфузии миокарда в виде уменьшения количества сегментов с ДП.

Динамика показателей перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛНП представлена в таблице 5 и демонстрирует достоверное уменьшение количества сегментов миокарда ЛЖ с ДП, прирост КТП в fazu стресса у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП при длительном приеме статинов. Также проведена оценка перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от достижения целевого уровня общего ХС. В группе пациентов, достигших целевого уровня общего ХС имеется достоверное уменьшение количества сегментов миокарда ЛЖ с ДП, более высокое значение КТП в fazu стресса.

Выявлена отрицательная корреляция умеренной силы у пациентов с ИБОКА между средним значением КТП в fazu стресса и уровнем ХС ЛНП ( $n=45$ ,  $\rho=-0,56$ ;  $p=0,001$ ), (рисунок 1). Продемонстрирована положительная корреляция умеренной силы у пациентов с ИБОКА между количеством ДП миокарда ЛЖ и уровнем ХС ЛНП ( $n=46$ ,  $\rho=0,43$ ;  $p=0,002$ ), (рисунок 2).

Также положительная динамика в виде улучшения перфузии миокарда ЛЖ статистически значимо ассоциирована с длительностью приема терапии статинами, и была подтверждена при разделении выборки на 2 группы в зависимости от продолжительности приема терапии (1 группа от 1 года до 2 лет, 2 группа  $\geq 2$  лет). 32 пациента из 46 принимали статины в течение 2 лет, 14 пациентов  $>2$  лет. У пациентов, находившихся на длительном лечении статинами, наблюдалось значительное улучшение

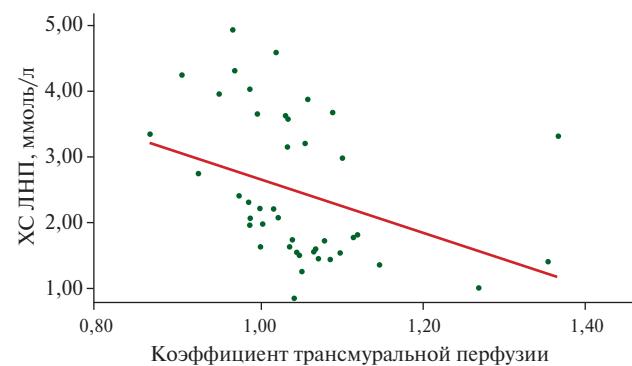


Рис. 1 Отрицательная корреляция у пациентов с ИБОКА между КТП в fazu стресса и уровнем ХС ЛНП.

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

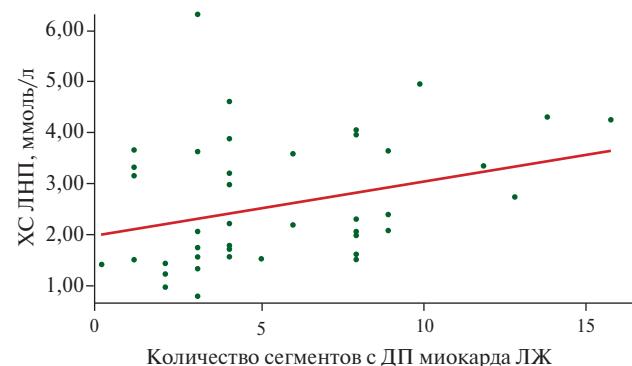


Рис. 2 Положительная корреляция у пациентов с ИБОКА между количеством ДП и уровнем ХС ЛНП.

Примечание: ДП — дефект перфузии, ЛЖ — левый желудочек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

перфузии миокарда ЛЖ в виде меньшего количества сегментов с ДП (3 [2; 4] vs 8 [3; 8],  $p=0,013$ ).

## Обсуждение

Результаты исследования выявили положительную динамику показателей перфузии миокарда ЛЖ, оцененную методом ОбКТ сердца с АТФ натрия, у пациентов с ИБОКА за период 3-летнего наблюдения, с достоверной динамикой на комбиниро-

ванной терапии (статины+антиангиальные препараты). Предпосылками к данному исследованию были доказательства наличия КМД как причины ишемии миокарда у пациентов с ИБОКА, возможность ее провокации с помощью препаратов АТФ [9] и визуализации провоцированной ишемии миокарда с помощью новых методов оценки перфузии миокарда ЛЖ, в т.ч. мультиспиральной КТ (МСКТ)/ОбКТ сердца. В рекомендациях Российского кардиологического общества 2020г подчеркнута необходимость верификации диагноза "микрососудистой стенокардии" как проявления ИБОКА и подбора антиангиальных препаратов с помощью инвазивных интракоронарных методов измерения резерва коронарного кровообращения и микрососудистого сопротивления, которые, к сожалению, остаются труднодоступными. По-видимому, именно по этой причине в рекомендациях ESC от 2024г отмечается смещение акцентов на использование неинвазивных технологий в визуализации ишемии миокарда у пациентов с ИБОКА.

Разработанный нами метод оценки перфузии миокарда по данным ОбКТ с пробой АТФ натрия [7] соответствует указанным современным тенденциям и опирается на полукачественные критерии ишемии миокарда, в частности КТП, качественные критерии в виде количества ДП на пике введения АТФ, разработанные в многоцентровом исследовании CORE 320 (Combined Noninvasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320 Detector Computed Tomography) [10]. Доказанная информативность признаков ДП и значения КТП в верификации ишемии миокарда методом ОбКТ сердца с пробой аденоцином была доказана в исследовании CORE 320 в сопоставлении с результатами инвазивной КАГ и ОФЭКТ.

Результаты настоящего исследования не продемонстрировали увеличение КТП в fazu стресса и снижение количества сегментов миокарда ЛЖ с ДП среди пациентов, принимавших в течение длительного времени (средний срок наблюдения 3 года) только антиангиальную терапию, однако мы отметили улучшение ФК стенокардии и, следовательно, качества жизни больных.

Особенно важным считаем результат достоверного снижения количества сегментов с ишемией миокарда ЛЖ и увеличения КТП в fazu стресса при достижении целевых уровней ХС ЛНП и общего ХС на фоне гиполипидемической терапии. Достижение такого результата на терапии средними дозами статинов доказывает проявление их плейотропного эффекта, а именно опосредованных вазодилатирующих эффектов, в данном случае и на сосудах микроциркуляции у пациентов с ИБОКА. В рамках данного исследования проведение дополнительных визитов пациентов не предусматривалось, таким образом организация и оценка эффективно-

сти и приверженности терапии не входили в задачи данной работы. К сожалению, к терапии статинами были привержены не все пациенты, большинство из них на амбулаторном этапе не выполнили рекомендации по достижению целевых значений показателей липидного спектра. В результате, к контрольному визиту уровень достижения целевых уровней липидов оказался значительно ниже ожидаемого, составив лишь 15% от общего числа пациентов, входящих в исследование, что соответствует реальной клинической практике.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ, где достижение целевого уровня общего ХС <4,0 ммоль/л наблюдается лишь в 4,0-11,4% случаев [11], в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) эффективность лечения ( достижение целевого значения ХС ЛНП) в группах мужчин и женщин составила 14,4 и 4,8%, соответственно [12]. Несмотря на достигнутый прогресс, эта проблема по-прежнему остается актуальной, количество пациентов, получающих статины, увеличивается, но достижение целевых значений липидов остается низким. Таким образом, оптимизация этой ситуации позволит рассчитывать на вероятность получения лучших результатов с точки зрения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с ИБОКА. Так, ранее было доказано достоверное увеличение амплитуды всех компонентов "активного" механизма регуляции сосудистого тонуса: эндотелиального, нейрогенного (симпатического) и миогенного по данным лазерной допплеровской флюметрии сосудов кожи у пациентов с ИБС на терапии розувастатином [13]. Наши результаты согласуются с данными предыдущих исследований, где неоднократно подчеркивают преимущества терапии статинами у пациентов с ИБОКА. Ранее проведено исследование, где было показано, что прием 10-80 мг аторвастатина или 40 мг правастатина у пациентов с гиперхолестеринемией сопровождалось улучшением миокардиального кровотока и коронарного резерва на 15-30% по данным позитронно-эмиссионной томографии с <sup>13</sup>N-аммонием и <sup>15</sup>O-водой [14, 15]. В исследовании с помощью стресс-эхокардиографии продемонстрировано увеличение показателя резерва миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии при приеме розувастатина 10 мг в течение 12 нед., однако имелась корреляция слабой силы [16]. Согласно данным Сергиенко И. В. и др. (НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова), миокардиальная перфузия по данным ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tс-МИБИ визуально ухудшалась у 18% пациентов на фоне приема розувастатина 10-40 мг vs 35% в группе плацебо, через год наблюдения [17].

В исследовании Mostaza J, et al. у больных с обструктивной формой ИБС продемонстрировано

влияние правастатина 20 мг на миокардиальную перфузию, оцененную при помощи ОФЭКТ миокарда с  $^{201}\text{TI}$  с фармакологической пробой с дипиридамолом, однако положительная динамика не была ассоциирована со снижением уровней ХС ЛНП и общего ХС [18].

В работе Boodhwani M, et al. (2006г) было показано улучшение эндотелий-независимой релаксации сосудов микроциркуляции на фоне приема аторвастатина, что может быть связано с улучшением тонуса гладких мышц сосудов [19]. Анализ 5-го регистра CONFIRM (COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) показал корреляцию между базовой терапией статинами и улучшением клинических исходов у пациентов с ИБОКА [20].

Применение современного высокотехнологичного метода неинвазивной оценки перфузии миокарда, каковым является ОбКТ сердца с пробой АТФ, позволило доказать улучшение резерва перфузии миокарда ЛЖ при длительной комбинированной терапии, важность назначения статинов и достижение целевых значений ХС ЛНП у пациентов с ИБС с малоизмененными или неизмененными КА. Наконец, результаты настоящего исследования подтвердили, что комбинированная терапия приво-

дит к улучшению перфузии миокарда ЛЖ, что клинически проявляется снижением ФК стенокардии вследствие оптимизации коронарного кровотока.

**Ограничения исследования:** исследование однокентровое нерандомизированное с относительно небольшой выборкой. В период между двумя этапами обследования отсутствовал систематический мониторинг состояния пациентов, оценка динамики их клинического статуса не проводилась, и соответственно, оптимизация дозировок лекарственных препаратов нами не осуществлялась.

### Заключение

Таким образом, прием комбинированной терапии достоверно ассоциирован с улучшением показателей перфузии миокарда ЛЖ (уменьшением количества ДП), а при достижении целевого уровня ХС ЛНП, сопровождается достоверным увеличением КТП и уменьшением количества сегментов с ДП у пациентов с ИБОКА по данным ОбКТ с пробой АТФ натрия, улучшением КЖ в виде увеличения количества пациентов с I ФК стенокардии.

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

### Литература/References

1. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352-71. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.042.
2. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Society of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараши О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/euroheartj/ehae177.
4. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol.* 2020;5894586. doi:10.1155/2020/5894586.
5. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2841-55. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.006.
6. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J.* 2021;237:90-103. doi:10.1016/j.ahj.2021.03.011.
7. Soboleva GN, Gaman SA, Ternovoy SK, et al. Clinical case: Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed tomography combined with adenosine triphosphate pharmacological test. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2018;8(3):273-8. (In Russ.) Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К. и др. Клинический случай: нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденоинтрифосфатом. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018;8(3):273-8. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-3-273-278.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42. doi:10.1161/hc0402.102975.
9. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(12):1072-84. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.014.
10. Magalhaes TA, Kishi S, George RT, et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis — The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9(5):438-45. doi:10.1016/j.jcct.2015.03.004.
11. Ezhov ME, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, et al. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study) Journal of atherosclerosis and dyslipidemias. Official journal of the Russian National atherosclerosis society. 2017;4(29):5-17. (In Russ.) Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А. и др. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения.

- Атеросклероз и дислипидемии. Журнал Национального общества по изучению атеросклероза. 2017;4(29):5-17.
12. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.). Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
13. Boiko VV, Soboleva GN, Fedorovich AA, et al. Effect of rosuvastatin on the parameters of microcirculation in patients with coronary artery disease. Russian Cardiology Bulletin. 2017;12(1):26-30. (In Russ.) Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А. и др. Влияние розувастатина на показатели микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестник. 2017;12(1):26-30.
14. Ilveskoski E, Lehtimäki T, Laaksonen R, et al. Improvement of myocardial blood flow by lipid-lowering therapy with pravastatin is modulated by apolipoprotein E genotype. Scan J Clin Lab Invest. 2007;67(7):723-34. doi:10.1080/00365510701297472.
15. Wielepp P, Baller D, Gleichmann U, et al. Beneficial effects of atorvastatin on myocardial regions with initially low vasodilatory capacity at various stages of coronary artery disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(12):1371-7. doi:10.1007/s00259-005-1828-6.
16. Sun BJ, Hwang E, Jang JY, et al. Effect of rosuvastatin on coronary flow reserve in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2014;114(8):1234-7. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.046.
17. Sergienko IV, Martirosyan LA. Left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia during statin therapy. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;2:38-47. (In Russ.) Сергиенко И.В., Мартиросян Л.А. Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;2:38-47.
18. Mostaza JM, Gomez MV, Gallardo F, et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. J Am Coll Cardiol. 2000;35(1):76-82. doi:10.1016/s0735-1097(99)00529-x.
19. Boodhwani M, Nakai Y, Voisine P, et al. High-dose atorvastatin improves hypercholesterolemic coronary endothelial dysfunction without improving the angiogenic response. Circulation. 2006; 114(1Suppl):I402-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000356.
20. Indraratna P, Naoum C, Ben Zekry S, et al. Aspirin and Statin Therapy for Nonobstructive Coronary Artery Disease: Five-year Outcomes from the CONFIRM Registry. RCTI. 2022;4(2):e210225. doi:10.1148/ryct.210225.

# Результаты 12-месячного наблюдения после имплантации центрифугального устройства механической поддержки левого желудочка

Шахраманова Ж. А., Нарусов О. Ю., Саидова М. А., Осмоловская Ю. Ф., Ганаев К. Г., Ширяев А. А., Меркулова И. А., Певзнер Д. В., Терещенко С. Н.

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

**Цель.** Изучить изменения гемодинамики по данным трансторакальной эхокардиографии, течение хронической сердечной недостаточности (ХСН), качество жизни (КЖ) пациентов, осложнения и летальность в течение 12 мес. после имплантации устройства механической поддержки левого желудочка (LVAD).

**Материал и методы.** В исследование включено 53 пациента с терминальной ХСН, соответствующих критериям имплантации LVAD. Группу 1 составили 23 пациента, которым проведена имплантация, в группу 2 вошли 30 пациентов, отказавшихся от операции. Исходно, перед выпиской, через 3, 6, 12 мес. проводились: трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, оценка функционального класса (ФК) ХСН, КЖ, концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида, количества госпитализаций, осложнений и летальных исходов.

**Результаты.** Летальность в группе 1 составила 30,4%, в группе 2 — 30,0%. Были зарегистрированы следующие осложнения имплантации LVAD: правожелудочковая недостаточность — 13, желудочно-кишечное кровотечение — 3, желудочковая тахикардия — 4, LVAD-ассоциированная инфекция — 14 случаев. В отличие от группы 2 в группе 1 уменьшились конечно-диастолический размер левого желудочка с 7,4 [7,1; 8,0] до 6,4 [5,7; 6,9] см ( $p<0,001$ ), митральная регургитация с  $2,2\pm0,54$  до  $1,44\pm0,4$  ст. ( $p<0,001$ ), концентрация N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида с 2239 [1623; 4057] до 740 [438,5; 1273] пг/мл ( $p<0,001$ ), улучшился ФК ХСН ( $p<0,001$ ),

зарегистрировано меньшее количество госпитализаций — 23 vs 37 ( $p=0,014$ ).

**Заключение.** В настоящем исследовании имплантация LVAD привела к улучшению внутрисердечной гемодинамики, ФК ХСН, КЖ, уменьшению количества госпитализаций, декомпенсаций ХСН, но не снижению летальности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, искусственный левый желудочек, LVAD.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 16/04/2025

Рецензия получена 29/04/2025

Принята к публикации 27/05/2025



**Для цитирования:** Шахраманова Ж. А., Нарусов О. Ю., Саидова М. А., Осмоловская Ю. Ф., Ганаев К. Г., Ширяев А. А., Меркулова И. А., Певзнер Д. В., Терещенко С. Н. Результаты 12-месячного наблюдения после имплантации центрифугального устройства механической поддержки левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4420. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4420. EDN: UPEAHQ

## Twelve-month follow-up after implantation of a centrifugal-flow left ventricular assist device

Shakhramanova Zh. A., Narusov O. Yu., Saidova M. A., Osmolovskaya Yu. F., Ganaev K. G., Ganaev K. G., Shiryaev A. A., Merkulova I. A., Pevzner D. V., Tereshchenko S. N.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** To study hemodynamic changes according to transthoracic echocardiography, heart failure (HF) course, quality of life (QOL) of patients, complications and mortality within 12 months after implantation of a left ventricular assist device (LVAD).

**Material and methods.** The study included 53 patients with end-stage HF who met the criteria for LVAD implantation. Group 1 included 23 patients who underwent implantation, while group 2 included 30

patients who refused the intervention. At baseline, before discharge, and after 3, 6, and 12 months, the following were performed: transthoracic echocardiography, 6-minute walk test, assessment of HF class, quality of life, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, hospitalization rate, complications, and fatal outcomes.

**Results.** Mortality in group 1 was 30,4%, and in group 2 — 30,0%. The following complications of LVAD implantation were recorded: right

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: Jane-20498@mail.ru

[Шахраманова Ж. А.\* — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0009-0007-9478-9530, Нарусов О. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-2960-0950, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Осмоловская Ю. Ф. — к.м.н., с.н.с., зав. 8 клиническим отделением отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7827-2618, Ганаев К. Г. — к.м.н., м.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8438-2450, Ширяев А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, член-корреспондент РАН, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Меркулова И. А — врач-кардиолог палаты реанимации и интенсивной терапии, м.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7461-3422, Певзнер Д. В. — д.м.н., г.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129].

ventricular failure — 13, gastrointestinal bleeding — 3, ventricular tachycardia — 4, LVAD-associated infection — 14 cases. Unlike group 2, in group 1, we recorded decrease of LV end-diastolic dimension from 7,4 [7,1; 8,0] to 6,4 [5,7; 6,9] cm ( $p<0,001$ ), mitral regurgitation from  $2,2\pm0,54$  to  $1,44\pm0,4$  st, ( $p<0,001$ ), N-terminal pro-brain natriuretic peptide from 2239 [1623; 4057] to 740 [438,5; 1273] pg/ml ( $p<0,001$ ), as well as improvement of HF class ( $p<0,001$ ), and lower hospitalization rate — 23 vs 37 ( $p=0,014$ ).

**Conclusion.** In the present study, LVAD implantation improved intracardiac hemodynamics, HF class, quality of life, as well as decreased the hospitalization and HF decompensation rates, but not a mortality.

**Keywords:** heart failure, artificial left ventricle, LVAD.

**Relationships and Activities:** none.

Shakhramanova Zh. A.\* ORCID: 0009-0007-9478-9530, Narusov O. Yu. ORCID: 0000-0003-2960-0950, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Osmolovskaya Yu. F. ORCID: 0000-0002-7827-2618, Ga-

naev K. G. ORCID: 0000-0002-8438-2450, Shiryaev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Merkulova I. A. ORCID: 0000-0001-7461-3422, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

\*Corresponding author:  
Jane-20498@mail.ru

**Received:** 16/04/2025

**Revision Received:** 29/04/2025

**Accepted:** 27/05/2025

**For citation:** Shakhramanova Zh. A., Narusov O. Yu., Saidova M. A., Osmolovskaya Yu. F., Ganaev K. G., Shiryaev A. A., Merkulova I. A., Pevzner D. V., Tereshchenko S. N. Twelve-month follow-up after implantation of a centrifugal-flow left ventricular assist device. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4420. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4420. EDN: UPEAHQ

АК — аортальный клапан, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, КДР — конечный диастолический размер, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖН — правожелудочковая недостаточность, Т6-мх — тест 6-минутной ходьбы, ТС — трансплантация сердца, ТГЭхоКГ —трансторакальная эхокардиография, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, LVAD — left ventricular assist device (устройство механической поддержки левого желудочка), INTERMACS — Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (регистр), NT-проБНР — Н-концевой промозговой натрийуретический пептид, НМ3 — HeartMate3 (устройство для механической поддержки левого желудочка 3-го поколения).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Имплантация LVAD (устройство механической поддержки левого желудочка) является эффективным методом лечения терминальной хронической сердечной недостаточности при невозможности трансплантации сердца.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Несмотря на осложнения, имплантация LVAD привела к уменьшению количества госпитализаций, улучшению качества жизни и функциональных возможностей пациентов.
- Выявлена хронологическая связь развития осложнений: в первые 6 мес. встречались правожелудочковая недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, желудочковая тахикардия, в последующем — LVAD-ассоциированная инфекция.
- В данном исследовании не удалось достичь снижения летальности. Необходимо совершенствовать отбор пациентов и их послеоперационное наблюдение.

### Key messages

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

- Left ventricular assist device (LVAD) implantation is an effective method for treating end-stage heart failure when heart transplantation is not possible.

#### What might this study add?

- Despite complications, LVAD implantation decreased hospitalization rate, improved quality of life and functional capabilities of patients.
- Following chronological relationship of complications was found: in the first 6 months, right ventricular failure, gastrointestinal bleeding, ventricular tachycardia occurred, and later — LVAD-associated infection.
- This study failed to reduce mortality. It is necessary to improve the selection of patients and their postoperative monitoring.

## Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) составляет 3,1% [1] и, несмотря на новые возможности фармакотерапии, прогноз пациентов остается неблагоприятным со смертностью 10,2%/год [1]. У пациентов с терминальной ХСН годовая смертность без трансплантации сердца или имплантации устройства механической поддержки

левого желудочка (LVAD, left ventricular assist device) достигает 25-75% [2, 3]. С учетом таких ограничений к трансплантации сердца (ТС), как дефицит донорских органов и наличие ряда противопоказаний, применение LVAD приобретает все большую актуальность [4, 5]. Только в США ежегодно имплантируют ~3000 устройств, а в Германии >1100 [6-8]. Осевые насосы, которые активно использовали 10-15 лет назад, приводили к большому проценту

тромботических осложнений, в связи с чем в большинстве случаев устройство имплантировалось на короткие сроки в рамках моста к ТС [6]. HeartMate3 (HM3) — устройство для механической поддержки левого желудочка 3-го поколения с магнитно-левитирующим насосом, большим пространством для тока крови, феноменом искусственной пульсации, что в совокупности улучшило его гемосовместимость и значительно уменьшило количество тромботических осложнений [9]. В исследовании Momentum-3 центрифужные устройства превзошли осевые в отношении выживаемости пациентов без инвалидизирующего острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также без развития вторичных конечных точек, и в дальнейшем практически вытеснили из практики устройства предыдущих поколений [10]. Согласно отчету регистра INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 2023г 99,8% имплантируемых устройств были полностью магнитно-левитационными, что привело к улучшению выживаемости и уменьшению количества нежелательных явлений [8]. Двухлетняя выживаемость после имплантации HM3 приближается к таковой после ТС [6]. Если раньше имплантация LVAD проводилась, в основном, в качестве моста к ТС, в настоящее время >82% имплантаций проводятся в рамках стратегии целевой терапии [8]. Увеличение продолжительности использования LVAD закономерно ассоциировано с ростом количества осложнений и изменением их спектра, что требует дальнейших исследований. В Российской Федерации имплантация LVAD является относительно новым методом лечения, а применение его в качестве целевой терапии началось только с 2022г, в связи с чем важен анализ полученного опыта. Результаты 6-месячного наблюдения уже были опубликованы нами ранее [11], в настоящей статье будут представлены итоги 12-мес. наблюдения.

Цель исследования — изучить изменения гемодинамики по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), клиническое течение ХСН, качество жизни (КЖ), отдаленные осложнения и летальность в течение 12 мес. после имплантации LVAD.

### Материал и методы

Имплантации LVAD HM3 проводились в 2022-2023гг в рамках клинической аprobации. Критериями включения в исследование считались ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) <30%, ФК сердечной недостаточности III-IV, профиль INTERMACS III-V, необходимость в инотропной поддержке или сердечный индекс <2,2 л/мин/м<sup>2</sup> без инотропной поддержки. Кроме того, пациент должен был соответствовать одному из следующих условий: находиться на оптимальной медикаментозной терапии в течение как минимум 45 дней из последних 60 с отсутствием эффекта от нее, или иметь тяжелую сердеч-

ную недостаточность в течение не <14 дней и зависеть от внутриаортальной баллонной контрапульсации не <7 дней. Критериями невключения в исследование служили: отказ пациента от участия, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, перикардит, амилоидоз, рестриктивная кардиомиопатия, наличие искусственного аортального клапана, наличие трансплантированных органов в анамнезе, активная инфекция, тромбоцитопения, психические расстройства, а также наличие выраженных нарушений функций жизненно важных органов. В исследование включены 53 пациента. Группу 1 составили 23 пациента с имплантированным LVAD. В группу контроля (группа 2) вошли 30 пациентов, отказавшихся от хирургического лечения. Период наблюдения составил один год. В рамках данного исследования оценивались следующие показатели: ФК сердечной недостаточности, толерантность к физическим нагрузкам с помощью теста 6-минутной ходьбы (T6-мх), КЖ по данным опросника EQ-5D (Euro-Qol 5 Dimensions), общее количество госпитализаций, в т.ч. вызванных декомпенсацией ХСН, концентрация N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), показатели летальности, а также послеоперационные осложнения. ТТЭхоКГ проводилась согласно современным рекомендациям по оценке камер сердца из парастернальной, апикальной и субкостальной позиций с одномоментной электрокардиографической синхронизацией с учетом особенностей визуализации у пациентов с LVAD. Все исследования проводились исходно, перед выпиской из стационара, а также через 3, 6 и 12 мес. после имплантации LVAD или выписки. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ SPSS 17.0.5. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Описательная статистика количественных переменных после анализа на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка представлена в виде среднего значения (M) со стандартным отклонением (SD) при нормальном распределении и в виде медианы с интерквартильным размахом (Me, [Q25; Q75]) при распределении, отличном от нормального. Сравнение двух групп по количественному признаку в случае нормального распределения при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ номинальных данных выполнен при помощи критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен на уровне  $p<0,05$  для всех тестов.

### Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Пациенты были сопоставимы по функциональному статусу ХСН, основным коморбидным фоновым заболеваниям и параметрам гемодинамики, но статистически значимо различались по полу.

Все пациенты получали максимально возможную терапию, которая включала базовую терапию ХСН, а также диуретики и дигоксин (таблица 2).

Таблица 1

## Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп

| Показатель                             | Группа 1          | Группа 2          | p     |
|--|-------------------|-------------------|-------|
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75]            | 62 [54; 65]       | 59 [52; 75; 71]   | 0,957 |
| Пол:                                   |                   |                   |       |
| Мужчины, n (%)                         | 23 (100)          | 25 (83,3) 5(16,7) | 0,042 |
| Женщины, n (%)                         |                   |                   |       |
| Этиология ХСН:                         |                   |                   |       |
| ИБС: ПИКС, n (%)                       | 13 (56,5)         | 19 (63,3)         | 0,619 |
| ДКМП, n (%)                            | 10 (43,5)         | 11 (36,7)         |       |
| ФК ХСН:                                |                   |                   |       |
| III, n (%)                             | 19 (82,6)         | 25 (83)           | 0,792 |
| IV, n (%)                              | 4 (17,4)          | 5 (17)            |       |
| Класс INTERMACS:                       |                   |                   |       |
| III, n (%)                             | 3 (13)            | 1 (3,3)           |       |
| IV, n (%)                              | 19 (83)           | 28 (93,4)         | 0,344 |
| V, n (%)                               | 1 (4)             | 1 (3,3)           |       |
| Наличие ФП, n (%)                      | 13 (56,5)         | 15 (50)           | 0,641 |
| Пароксизмальная форма, n (%)           | 7 (53,8)          | 8 (53,3)          | 0,98  |
| Постоянная форма, n (%)                | 6 (46,2)          | 7 (46,7)          | 0,98  |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)          | 3 (13)            | 7 (23,3)          | 0,347 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75] | 26,0 [23; 29]     | 27,5 [23; 31,25]  | 0,217 |
| ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]                | 23,0 [20; 24]     | 23,5 [19; 26,25]  | 0,296 |
| КДР ЛЖ, см, Me [Q25; Q75]              | 7,4 [7,1; 8,0]    | 7,1 [6,6; 7,9]    | 0,141 |
| ФВ ПЖ (3D), %, Me [Q25; Q75]           | 43 [38; 50]       | 44 [41; 48]       | 0,489 |
| NT-pro-BNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]       | 2239 [1623; 4057] | 2438 [1040; 4008] | 0,760 |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, INTERMACS — Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

## Исходная терапия ХСН в обеих группах

| Препарат               | Группа 1  |              | Группа 2  |              | p <sup>1</sup> | p <sup>2</sup> |
|------------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|----------------|----------------|
|                        | n (%)     | мг/сут, M±SD | n (%)     | мг/сут, M±SD |                |                |
| Валсартан + сакубитрил | 18 (78,3) | 93±66        | 24 (80,0) | 128,1±91,9   | 0,88           | 0,10           |
| Эналаприл              | 3 (13,0)  | 6,7±2,9      | 4 (13,3)  | 8,8±2,5      | 0,98           | 0,30           |
| Бисопролол             | 19 (82,6) | 3,8±2,5      | 27 (90,0) | 4,8±4        | 0,73           | 0,46           |
| Дапаглифлозин          | 23 (100)  | 10           | 28 (93,3) | 10           | 0,21           | 1,00           |
| Спиронолактон          | 23 (100)  | 40,2±16,4    | 30 (100)  | 47,9±34,4    | 1,00           | 0,56           |
| Фуросемид              | 23 (100)  | 55,7±40,9    | 30 (100)  | 50,7±24,5    | 1,00           | 0,90           |
| Дигоксин               | 8 (34,8)  | 0,16±0,06    | 9 (30,0)  | 0,15±0,06    | 0,71           | 0,90           |

Примечание: p<sup>1</sup> — значимость различий между группами по количеству пациентов, принимающих препарат; p<sup>2</sup> — значимость различий между группами по дозам препаратов. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В группе 2 терапия не менялась в течение 12 мес., т.к. титрация доз препаратов не представлялась возможной. Имплантация LVAD в группе 1 позволила эскалировать терапию ХСН. У части пациентов для достижения целевого среднего артериального давления (<80 мм рт.ст.) к максимальной дозе валсартана+сакубитрила требовалось добавление амлодипина (таблица 3).

Проведение ТТЭхоКГ у пациентов с имплантированным LVAD имеет особенности в связи с плохой визуализацией и невозможностью измерения ряда показателей ввиду работы устройства. Из-

за отсутствия четкого разграничения систолы и диастолы недостоверной является оценка фракции выброса ЛЖ, в связи с чем эффективность работы LVAD в основном определяется по динамике конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, степени митральной регургитации, положению межжелудочковой перегородки (МЖП), частоте открытия аортального клапана (АК). Динамика показателей ТТЭхоКГ отражена в таблице 4.

Через 12 мес. наблюдения имплантация LVAD привела к статистически значимому уменьшению КДР ЛЖ, а у 10 (62,5%) пациентов (здесь и далее %

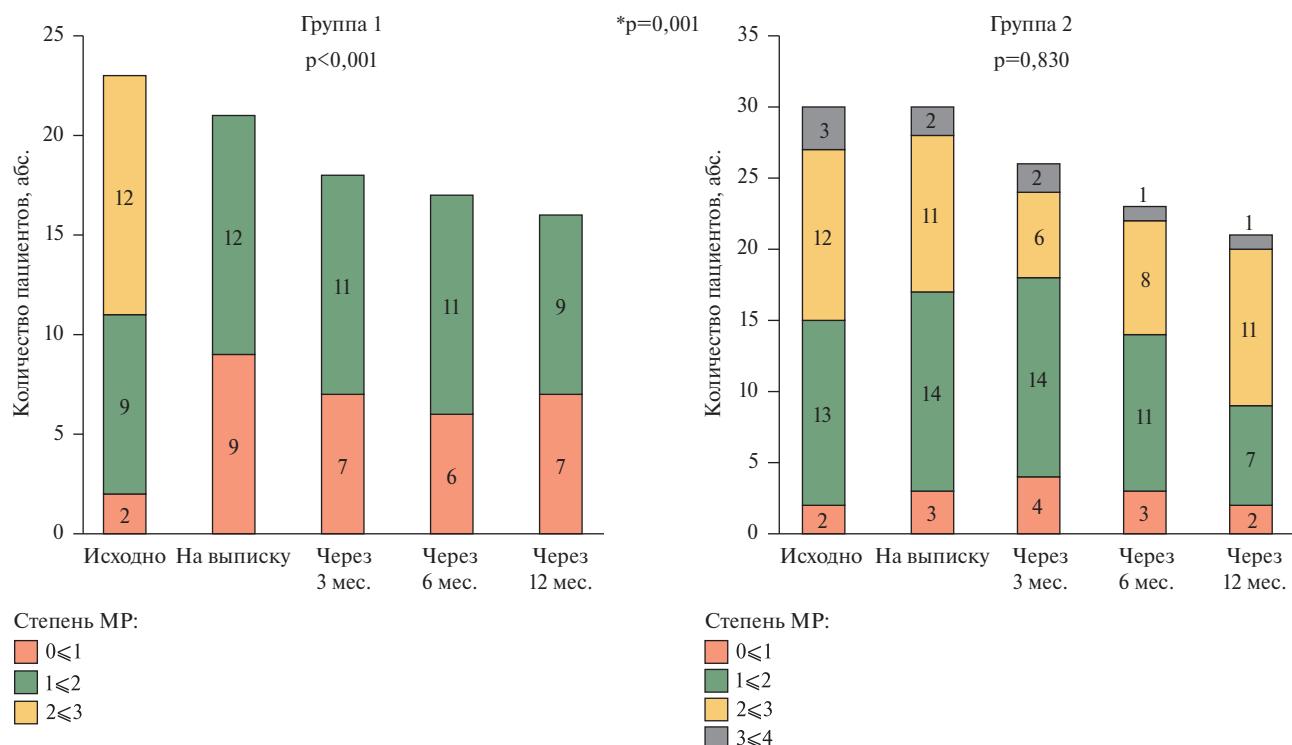
## Сердечная недостаточность

Таблица 3

### Терапия ХСН через год после имплантации LVAD

| Препарат               | Исходно (n=23) |                     | Через 12 мес. (n=16) |                     | $p^1$ | $p^2$ |
|------------------------|----------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------|-------|
|                        | n (%)          | мг/сут., M $\pm$ SD | n (%)                | мг/сут., M $\pm$ SD |       |       |
| Валсартан + сакубитрил | 18 (78,3)      | 93 $\pm$ 66         | 13 (81,3)            | 234,6 $\pm$ 128,1   | 0,822 | 0,001 |
| Эналаприл              | 3 (13,0)       | 6,7 $\pm$ 2,9       | 3 (18,7)             | 18,3 $\pm$ 18,9     | 0,63  | 0,52  |
| Бисопролол             | 19 (82,6)      | 3,8 $\pm$ 2,5       | 14 (87,5)            | 4,6 $\pm$ 3,4       | 0,96  | 0,27  |
| Дапаглифлозин          | 23 (100)       | 10                  | 16 (100)             | 10                  | 1,00  | 1,00  |
| Спиронолактон          | 23 (100)       | 40,2 $\pm$ 16,4     | 16 (100)             | 54,7 $\pm$ 35,6     | 1,00  | 0,76  |
| Фуросемид              | 23 (100)       | 55,7 $\pm$ 40,9     | 11 (68,8)            | 52,3 $\pm$ 49,0     | 0,005 | 0,59  |
| Дигоксин               | 8 (34,8)       | 0,16 $\pm$ 0,06     | 2 (12,5)             | 0,19 $\pm$ 0,08     | 0,12  | 0,51  |
| Амлодипин              |                |                     | 5 (31,3)             | 10                  | Нп    | Нп    |

Примечание:  $p^1$  — значимость различий между группами по количеству пациентов, принимающих препарат;  $p^2$  — значимость различий между группами по дозам препаратов. Нп — неприменимо.



*Rис. 1* Динамика митральной регургитации в обеих группах.

Примечание:  $p$  — внутри группы,  $p^*$  — между группами. МТ — митральная регургитация.

указан от количества пациентов, достигших 12-мес. точку) этот показатель уменьшился на  $>15\%$ . При этом у 13 (81,25%) пациентов не развились ни клинические ни эхокардиографические признаки дисфункции правых отделов сердца. В группе 2 размеры ЛЖ не изменились. В группе 1 за период наблюдения отмечалось статистически значимое уменьшение митральной регургитации с  $2,2 \pm 0,54$  до  $1,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ), и не отмечалось динамики в группе 2 ( $p=0,830$ ) (рисунок 1).

Через 12 мес. в группе 1 у 15 (93,8%) пациентов наблюдалось целевое нейтральное положение МЖП, у 8 (50%) пациентов определялось оптимальное открытие АК (1:2; 1:3). У 3 пациентов ре-

гистрировались единичные открытия АК (1:6; 1:8), еще у 4 АК открывался каждый цикл, АК не функционировал у 1 пациента. Спустя 12 мес. у пациентов с LVAD ожидаемо отмечалось значимое увеличение аортальной регургитации ( $p=0,044$ ), чего не регистрировалось в группе 2 ( $p=0,519$ ). Однако несмотря на прогрессирование аортальной регургитации ни у одного пациента с LVAD не развилась тяжелая аортальная недостаточность, требующая лечения.

Имплантация LVAD привела к улучшению функционального статуса пациентов, статистически значимому увеличению дистанции Т6-мх ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2) и улучшению ФК ХСН

Таблица 4

Динамика эхокардиографических показателей и уровня NT-proBNP в обеих группах

| Показатель                     | Группа 1          |                      |        | Группа 2          |                      |       |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|--------|-------------------|----------------------|-------|
|                                | Исходно (n=23)    | Через 12 мес. (n=16) | p      | Исходно (n=30)    | Через 12 мес. (n=21) | p     |
| КДР, см, Me [Q25; Q75]         | 7,4 [7,1; 8,0]    | 6,4 [5,7; 6,9]       | <0,001 | 7,1 [6,6; 7,9]    | 7,0 [6,4; 7,7]       | 0,908 |
| СДЛА, мм рт.ст., Me [Q25; Q75] | 30 [25; 40]       | 27 [21,5; 28,75]     | 0,034  | 38 [29; 47]       | 32 [26,5; 38]        | 0,174 |
| ПЗР ПЖ, см, Me [Q25; Q75]      | 2,7 [2,4; 3,0]    | 2,6 [2,5; 2,8]       | 0,886  | 2,75 [2,4; 3,13]  | 2,6 [2,35; 2,95]     | 0,495 |
| БРПЖ, см, Me [Q25; Q75]        | 4,3 [3,4; 4,6]    | 4,1 [3,6; 4,4]       | 0,742  | 4,1 [3,6; 4,5]    | 4,2 [3,95; 4,65]     | 0,282 |
| МР, степень, M±SD              | 2,2±0,54          | 1,44±0,4             | <0,001 | 2,3±0,8           | 2,2±0,7              | 0,830 |
| TP, степень, M±SD              | 1,32±0,51         | 1,38±0,34            | 0,459  | 1,6±0,6           | 1,5±0,6              | 0,245 |
| АР, степень, M±SD              | 0,48±0,53         | 0,84±0,54            | 0,044  | 0,47±0,54         | 0,57±0,57            | 0,519 |
| NT-proBNP, Me [Q25; Q75]       | 2239 [1623; 4057] | 740 [438,5; 1273]    | <0,001 | 2438 [1040; 4008] | 1892 [1005; 4371]    | 0,774 |

Примечание: АР — аортальная регургитация, БРПЖ — базальный размер правого желудочка, КДР конечный диастолический размер, МР — митральная регургитация, ПЗР ПЖ — переднезадний размер правого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, — ТР триkuspidальная регургитация, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

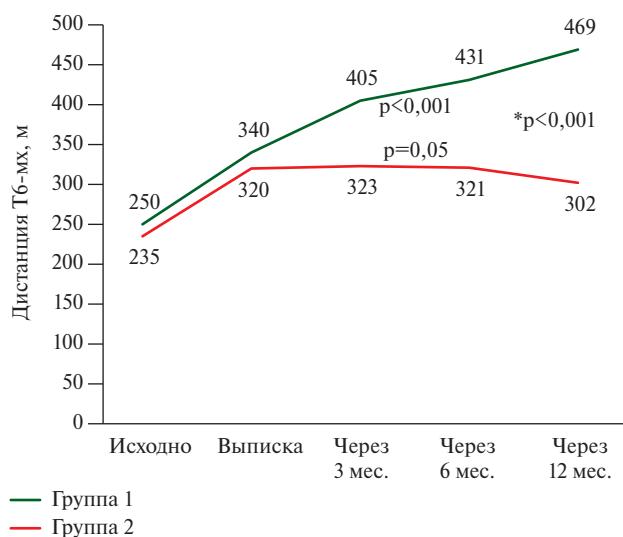


Рис. 2 Динамика Т6-мх в обеих группах.

Примечание: p — внутри группы, p\* — между группами. Т6-мх — тест 6-минутной ходьбы.

Таблица 5  
Общее количество осложнений у пациентов с LVAD

| Осложнение      | Количество случаев |
|-----------------|--------------------|
| Плеврит         | 18                 |
| Делирий         | 4                  |
| ЖТ              | 4                  |
| ПЖН             | 13                 |
| ЖКК             | 3                  |
| Инфекция кабеля | 14                 |
| Сепсис          | 2                  |
| ОНМК            | 2                  |

Примечание: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖН — правожелудочковая недостаточность, LVAD — left ventricular assist device (устройство механической поддержки левого желудочка).

(p<0,001) (рисунок 3). В группе 2 отмечалась тенденция к увеличению дистанции Т6-мх, однако различия не достигли статистической значимости (p=0,05), и, в отличие от группы 1, улучшение происходило только во время госпитализации, что привело к достоверной разнице между группами через 12 мес. наблюдения (p<0,001) (рисунок 2).

В качестве лабораторного маркера течения ХСН оценивалось изменение концентрации NT-proBNP. Клиническое улучшение пациентов с LVAD нашло свое подтверждение в статистически значимом снижении NT-proBNP при отсутствии динамики в группе 2, что проявилось достоверным различием между группами через 1 год (рисунок 4). КЖ в большей степени улучшалось в группе 1 (увеличение с 30 до 67,5 vs с 32,5 до 45 баллов по опроснику EQ-5D). Через 12 мес. группы стали статистически значимо различаться по этому признаку (p<0,001).

При оценке безопасности имплантации LVAD в качестве долгосрочной терапии учитывалось количество и структура осложнений, частота повторных госпитализаций, в т.ч. по причине декомпенсации ХСН, и летальность. Структура осложнений отражена в таблице 5. Подробный анализ госпитальных и произошедших в первые 6 мес. осложнений был проведен нами ранее [11, 12]. После 6 мес. наблюдения превалирующим осложнением оказалась кабель-ассоциированная инфекция: всего 14 случаев за 1 год у 6 пациентов. Кроме этого, был зарегистрирован 1 случай желудочковой тахикардии, приведший к летальному исходу.

В группе 1 частота повторных госпитализаций по любой причине составила 1 случай на 1 пациента (всего 23 госпитализации), при этом среди пациентов без инфекции кабеля — 0,4 на 1 пациента, в т.ч. всего 4 случая в связи с декомпенсацией ХСН. В группе 2 зарегистрировано статистически значимо большее количество повторных госпитализаций

## Сердечная недостаточность

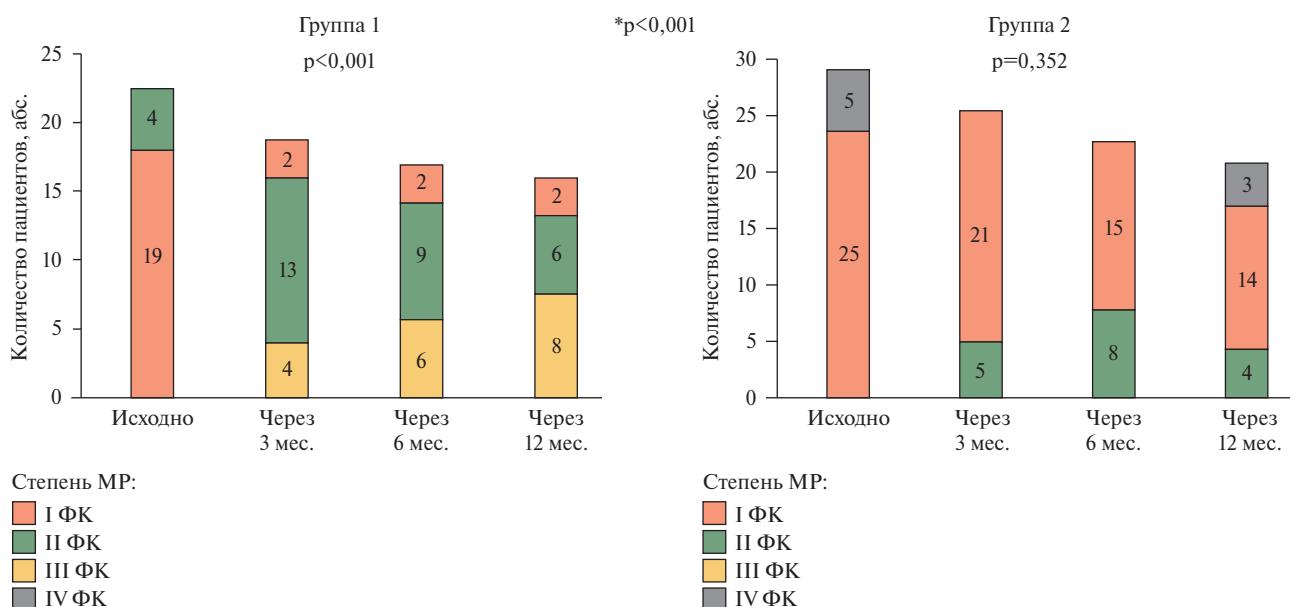


Рис. 3 Динамика ФК ХСН в обеих группах.

Примечание: р — внутри групп, р\* — между группами. ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

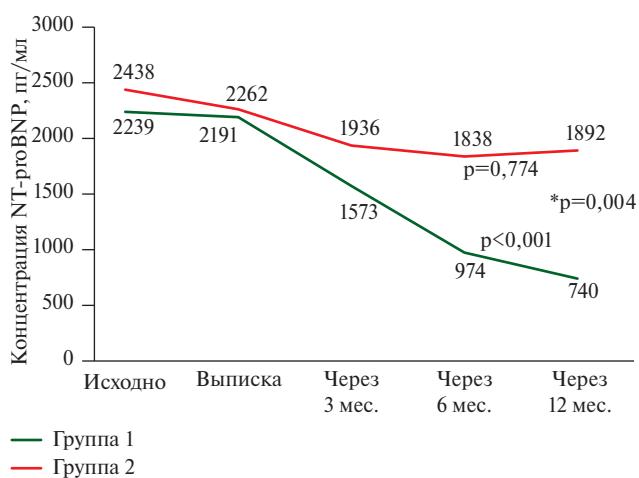


Рис. 4 Динамика уровня NT-proBNP в обеих группах.

Примечание: р — внутри групп, р\* — между группами. НТ-проБНР — Н-концевой фрагмент предшественника мозгового на-трийуретического пептида.

ций — 37 случаев ( $p=0,014$ ), в 100% — по причине декомпенсации ХСН ( $p<0,001$ ), что составило 1,23 госпитализации на 1 пациента.

Общая летальность среди пациентов с LVAD за 1 год наблюдения составила 30,4% (7 пациентов). Большинство событий произошло в первые 6 мес. и были обусловлены в 1 случае острой неокклюзионной мезентериальной ишемией [13], в 1 случае — правожелудочковой недостаточностью (ПЖН), в 2 — желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК), еще в 1 — ОНМК и 1 сепсисом. После прохождения 6-мес. точки наблюдения был зарегистрирован только 1 летальный исход по причине желудочковой тахикардии. В группе 2 летальность

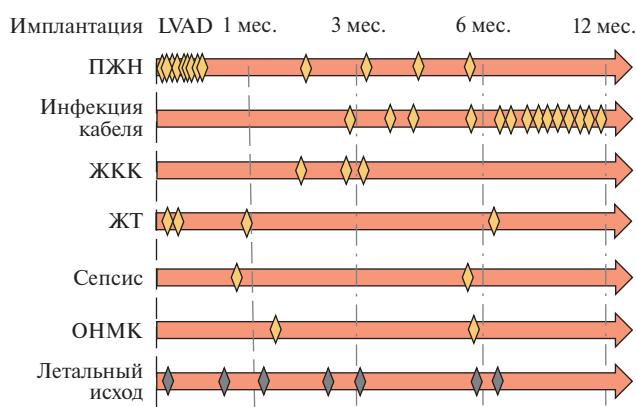


Рис. 5 Временная шкала развития осложнений у пациентов с LVAD. Примечание: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖН — правожелудочковая недостаточность, LVAD — left ventricular assist device (устройство механической поддержки левого желудочка).

составила 30,0% (9 пациентов), все случаи были обусловлены сердечно-сосудистыми причинами (3 — внезапной сердечной смертью, 6 — в связи с прогрессированием ХСН).

### Обсуждение

Имплантация LVAD кардинальным образом перестраивает гемодинамику. В настоящем исследовании у большинства пациентов с LVAD изменения соответствовали критериям оптимальной разгрузки ЛЖ: уменьшению его размера более чем на 15% [14]. Такое улучшение внутрисердечной гемодинамики сопровождалось повышением толерантности к физическим нагрузкам, улучшением ФК и клинического

течения терминальной ХСН по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией. Стоит отметить, что улучшение наступает уже в ранние послеоперационные сроки и продолжается в течение всего периода наблюдения, в то время как в группе 2 какая-либо положительная динамика отмечается только во время госпитализации, т.е. в период достижения максимально возможной компенсации ХСН с дальнейшей тенденцией к ухудшению. Наглядным подтверждением этому в настоящей работе послужило различие в ФК между группами: через 12 мес. наблюдения I ФК имели большинство пациентов с LVAD и ни один пациент из группы 2. Схожие результаты были получены в большинстве исследований [10, 15, 16]. Благодаря улучшению функциональных возможностей и меньшему количеству госпитализаций, пациенты с LVAD имели более высокий уровень КЖ по сравнению с группой 2, даже несмотря на чрескожный кабель и необходимость постоянной зарядки устройства. В 2023г было опубликовано исследование MCS A-QOL (Mechanical Circulatory Support: Measures of Adjustment and Quality of Life), посвященное физическому, социальному и психическому здоровью у пациентов с LVAD [17]. Основным отличием исследования MCS A-QOL послужил меньший срок наблюдения, 6 мес., но, как и в нашей работе, наиболее значимое улучшение толерантности к физической нагрузке и КЖ были зафиксированы уже в первые 3 мес. с момента операции. Однако важно учитывать, что увеличение продолжительности использования LVAD приводит к изменению структуры осложнений. В регистре INTERMACS было показано, что результаты имплантации LVAD в качестве целевой терапии были хуже, чем в рамках терапии моста [18]. Вероятно, это связано с тем, что стратегия целевой терапии подразумевает более тяжелую когорту пациентов с противопоказаниями к ТС.

С 2018г прослеживается закономерность увеличения доли имплантации LVAD в качестве долгосрочной терапии [8], что, видимо, обусловлено одобрением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) применения в качестве целевой терапии устройства НМЗ<sup>1</sup>. Сегодня эта тенденция продолжается и в 2022г уже >80% устройств были имплантированы в рамках долгосрочной терапии [8]; поэтому анализ профиля безопасности длительного использования LVAD приобретает особое значение. При хронологическом анализе осложнений прослеживается их четкое разделение на ранние и поздние. В первые 6 мес. после имплантации устройства наиболее часто встречалась ПЖН. В последующем картина кардинально меняется и начинают превалировать исключительно инфекционные осложнения, количество которых увеличивается с течением времени

(рисунок 5). Более ранний период отличается лучшей комплаентностью пациентов, строгим соблюдением рекомендаций, частыми визитами на осмотр к врачу, в то время как позднее приверженность пациентов к рутинным мероприятиям по уходу снижается, что ожидаемо приводит к крайне резкому росту инфекционных осложнений.

Полученные в настоящей работе результаты согласуются с уже опубликованными литературными данными. В исследовании 2023г проведенный ретроспективный анализ по выявлению факторов риска кабель-ассоциированной инфекции выявил линейную зависимость ее кумулятивного риска от времени использования LVAD [19].

Наличие инфекции значительно увеличивает число повторных госпитализаций, что объясняет возрастание их количества после 6 мес. от времени оперативного вмешательства. В то же время наибольшее количество летальных исходов (6 из 7) было зафиксировано в первые 6 мес. после имплантации LVAD; это представляется закономерным с учетом того, что именно в этот период в основном и развивались такие грозные осложнения, как ПЖН, ЖКК, желудочковые тахикардии и ОНМК.

**Ограничения исследования.** Небольшая выборка пациентов, что не позволяет нивелировать влияние случайных событий и может влиять на результаты исследования.

## Заключение

Имплантация LVAD в качестве целевой терапии является перспективным и нередко единственным возможным вариантом лечения терминальной ХСН. Опыт ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова" свидетельствует о положительном влиянии операции на внутрисердечную гемодинамику, функциональные возможности, количество госпитализаций и КЖ пациентов. В то же время внедрение метода часто сопровождается более высокой летальностью, которая снижается по мере накопления опыта. Наша работа продемонстрировала, что летальность во многом зависит от соблюдения критериев отбора пациентов, точности прогнозирования развития ПЖН и тщательности наблюдения за пациентами в первые 6 мес. с акцентом на своевременное выявление первых признаков ЖКК и контроль международного нормализованного отношения. В дальнейшем усилия врачей должны быть направлены на профилактику инфекционных осложнений, обучение пациентов уходу за кабелем и поддержание их высокой мотивации. Такой дифференцированный подход, на наш взгляд, будет способствовать улучшению результатов и более широкому распространению этой технологии в России.

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

<sup>1</sup> <https://www.fda.gov/media/119049/download>.

## Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologija. 2021; 61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХЧН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Habal MV, Garan AR. Long-term management of end-stage heart failure. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(2):153-66. doi:10.1016/j.bpa.2017.07.003.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab670.
4. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;56(2):230-70. doi:10.1093/ejcts/ezz098.
5. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
6. Mehra MR, Cleveland JC Jr, Uriel N, et al. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. Eur J Heart Fail. 2021;23(8): 1392-400. doi:10.1002/ejhf.2211.
7. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehaa062.
8. Jorde UP, Saeed O, Koehl D, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2023 Annual Report: Focus on Magnetically Levitated Devices. Ann Thorac Surg. 2024;117(1):33-44. doi:10.1016/j.athoracsur.2023.11.004.
9. Shah M, Hafeez Y, Burns P, et al. Shared Care to Destination Therapy Left Ventricular Assist Device Site: a Novel Strategy to Start a Successful Mechanical Circulatory Support Program. Curr Cardiol Rep. 2021;23(8):112. doi:10.1007/s11886-021-01533-z.
10. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. JAMA. 2022;328(12):1233-42. doi:10.1001/jama.2022.16197.
11. Shakhramanova ZA, Narusov OYu, Amanatova VA, et al. Impact of centrifugal-flow left ventricular assist device implantation on the disease course, functional class, and quality of life in patients with end-stage heart failure with reduced ejection fraction. A 6-month follow-up experience. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(12):6127. (In Russ.) Шахраманова Ж.А., Нарусов О.Ю., Аманатова В.А. и др. Влияние имплантации центрифугального устройства механической поддержки левого желудочка на течение заболевания, функциональный класс и качество жизни пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Опыт 6-месячного наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2024;29(12):6127. doi:10.15829/1560-4071-2024-6127.
12. Ganaev KG, Dzybinskaya EV, Narusov OYu, et al. Inhospital outcomes of implantation of a centrifugal left ventricular assist device in patients with endstage heart failure: experience of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(6):5846. (In Russ.) Ганаев К.Г., Дзыбинская Е.В., Нарусов О.Ю. и др. Госпитальные результаты имплантации центрифугальной системы поддержки функции левого желудочка пациентам с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (опыт НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова). Российский кардиологический журнал. 2024;29(6):5846. doi:10.15829/1560-4071-2024-5846.
13. Ganaev KG, Lavrikova TA, Dzybinskaya EV, et al. Acute non-occlusive mesenteric ischemia after left ventricular assist device implantation. Clinical review for general practice. 2024;5(6):26-32. (In Russ.) Ганаев К.Г., Лаврикова Т.А., Дзыбинская Е.В. и др. Острая неокклюзионная мезентеральная ишемия после имплантации искусственного левого желудочка. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(6):26-32. doi:10.47407/kr2024.5.6.00431.
14. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, et al. Echocardiography in the Management of Patients with Left Ventricular Assist Devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(8):853-909. doi:10.1016/j.echo.2015.05.008.
15. Mehra MR, Castagna F, Butler J, et al. The transformative potential of left ventricular assist devices in advanced heart failure: no more a therapeutic orphan. Eur Heart J. 2024;45(8):626-8. doi:10.1093/eurheartj/ehad555.
16. Begdildayev AT, Turtabaev BU, Ustemirov EB, et al. Follow-up of patients with left ventricular assist device. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2023;16(4):358-61. (In Russ.) Бегдильдаев А.Т., Туртабаев Б.У., Устемиров Е.Б. и др. Динамическое наблюдение пациентов с искусственным левым желудочком сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(4):358-61. doi:10.17116/kardio202316041358.
17. Hahn EA, Allen LA, Lee CS, et al. PROMIS: Physical, Mental and Social Health Outcomes Improve From Before to Early After LVAD Implant: Findings From the Mechanical Circulatory Support: Measures of Adjustment and Quality of Life (MCS A-QOL) Study. J Card Fail. 2023;29(10):1398-411. doi:10.1016/j.cardfail.2023.03.013.
18. Yuzefpol'skaya M, Schroeder S, Houston B, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 Annual Report: Focus on the 2018 Heart Transplant Allocation System. Ann Thorac Surg. 2023;115(2):311-27. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.11.023.
19. Köhler AK, Körperich H, Morshuis M, et al. Pre-operative risk factors for driveline infection in left ventricular-assist device patients. ESC Heart Fail. 2022;9(6):3995-4002. doi:10.1002/ehf2.14112.

# Возможности кардиопульмонального тестирования и диастолического стресс-теста в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертонией и ожирением

Шупенина Е.Ю., Сафарова Г.А., Васюк Ю.А.

ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить возможности кардиопульмонального тестирования в сочетании со стресс-эхокардиографией с дозированной физической нагрузкой (ФН) в выявлении хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением.

**Материал и методы.** В обсервационное исследование были включены 150 больных с АГ, из которых 35 — без ожирения и не имели признаков СН, 35 — с ожирением и без признаков СН, 80 — с признаками СНсФВ и ожирением. Артериальная гипертония считалась выявленной, если офисное артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт.ст., ожирение диагностировалось при индексе массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Пациентам выполнялись эхокардиография (ЭхоКГ) в покое и на фоне дозированной ФН, анализировались параметры систолической и диастолической функции ЛЖ. При проведении диастолического стресс-теста оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на уровне 50 Вт, при достижении анаэробного порога (АП), субмаксимальной частоты сердечных сокращений, а также в период восстановления.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 10,8$  лет. Динамика показателей тканевой допплерографии у больных с признаками СНсФВ показала достоверно более низкие значения скорости движения септальной (е' септ.) и латеральной (е' лат.) части фиброзного кольца митрального клапана на всех этапах ФН, по сравнению с другими группами. При этом е' септ. и е' лат. увеличивались по мере достижения АП, а дальнейшее увеличение ФН не сопровождалось повышением данных показателей и на уровне субмаксимальной частоты сердечных сокращений.

**Заключение.** Сочетание диастолического стресс-теста с кардиопульмональным тестированием позволило выявить снижение си-

столической функции ЛЖ на фоне увеличения нагрузки выше АП у больных СНсФВ, тогда как в других группах эти параметры продолжали расти. Данные показатели могут быть использованы в диагностике СНсФВ при неубедительном приросте соотношения максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Е/е') при небольшом уровне ФН.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, диастолический стресс-тест, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, эхокардиография.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 24/11/2024

Рецензия получена 02/12/2024

Принята к публикации 28/04/2025



**Для цитирования:** Шупенина Е.Ю., Сафарова Г.А., Васюк Ю.А. Возможности кардиопульмонального тестирования и диастолического стресс-теста в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертонией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4296. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4296. EDN: NPPRHJ

## Potential of cardiopulmonary exercise testing and diastolic stress test in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity

Shupenina E. Yu., Safarova G. A., Vasyuk Yu. A.

Russian University of Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the potential of cardiopulmonary exercise testing in combination with exercise stress echocardiography in detection of heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with hypertension (HTN) and obesity.

**Material and methods.** The observational study included 150 patients with HTN, of which 35 were without obesity and had no signs of HF,

35 — with obesity and without signs of HF, while 80 had signs of HFpEF and obesity. Hypertension was considered detected with office blood pressure  $\geq 140/90$  mm Hg, while obesity — with a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Patients underwent resting and exercise echocardiography, and the parameters of systolic and diastolic left ventricular (LV) function were analyzed. During the diastolic stress test, LV diastolic function

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

e-mail: m-medik@mail.ru

[Шупенина Е.Ю. — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0001-6188-4610, Сафарова Г.А.\* — ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-4870-0252, Васюк Ю.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2913-9797].

was assessed at 50 W, upon reaching the anaerobic threshold (AT), submaximal heart rate, and during the recovery period.

**Results.** The mean age of patients was 58,2±10,8 years. Changes of tissue Doppler parameters in patients with HFpEF showed significantly lower septal and lateral mitral annulus velocity ( $e'$ ) at all exercise stages, compared with other groups. At the same time, septal and lateral  $e'$  increased as AT was reached, and a further exercise increase was not accompanied by an increase in these parameters at the level of submaximal heart rate.

**Conclusion.** The combination of diastolic stress test with cardiopulmonary testing made it possible to identify a decrease in LV systolic function with a load increase above AT in patients with HFpEF, while in other groups these parameters continued to grow. These parameters can be used in the diagnosis of HFpEF with an inconclusive increase in the ratio of the peak velocity of early diastolic transmitral flow to early diastolic rise of LV base ( $E/e'$ ) at a low exercise level.

**Keywords:** heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction, diastolic stress test, cardiopulmonary exercise testing, echocardiography.

АГ — артериальная гипертония, АП — азотный порог, ДД — диастолическая дисфункция, ДСТ — диастолический стресс-тест, ДФ — диастолическая функция, КПНТ — кардиопульмональный тест, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердий,  $e'$  септ. — скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана,  $e'$ лат. — скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана,  $E/e'$  — соотношение максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, GLS — Global Longitudinal Strain (глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении),  $V_{max}$  ТР — максимальная скорость регургитации на трикуспидальном клапане.

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ) представляет собой сложное состояние, на долю которого приходится более половины всех госпитализаций пациентов с СН, что подчеркивает ее значимость для системы здравоохранения во всем мире [1]. Каждый год наблюдается рост числа пациентов с этим диагнозом, эффективные методы лечения пока не разработаны, а уровень смертности остается высоким. Прогнозируется дальнейшее увеличение случаев СНсФВ из-за роста продолжительности жизни и повышения распространенности среди населения таких заболеваний как ожирение и артериальная гипертония (АГ) [2].

Постановка диагноза СНсФВ до сих пор остается трудной задачей, несмотря на рекомендованные алгоритмы диагностики данного заболевания [3, 4]. Симптомы в этой группе больных неспецифичны, а уровни натрийуретического пептида могут быть в пределах нормальных значений даже при подтвержденной СНсФВ, в особенности у людей с ожирением [5]. Проведение стандартной эхокардиографии (ЭхоКГ) в покое также может быть недостаточным для диагностики СНсФВ. Известно, что в основе диагностики СНсФВ лежит выявление объективных признаков застоя или повышенного давления наполнения ЛЖ, обусловленного диастолической дисфункцией (ДД) [6, 7]. Согласно данным Европейского регистра 2020г, диагноз СНсФВ был поставлен лишь у четверти пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, при использовании критериев, предложенных Европей-

**Relationships and Activities:** none.

Shupenina E.Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610, Safarova G.A.\* ORCID: 0000-0003-4870-0252, Vasyuk Yu.A. ORCID: 0000-0003-2913-9797.

\*Corresponding author:  
m-medik@mail.ru

**Received:** 24/11/2024

**Revision Received:** 02/12/2024

**Accepted:** 28/04/2025

**For citation:** Shupenina E.Yu., Safarova G.A., Vasyuk Yu.A. Potential of cardiopulmonary exercise testing and diastolic stress test in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4296. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4296. EDN: NPPRHJ

ским обществом кардиологов в 2016г. Отсутствие рестриктивного/псевдонормального типа ДД при выполнении ЭхоКГ исключало СН, а симптомы связывались с обострением сопутствующих заболеваний [8, 9].

Поскольку многим пациентам с СНсФВ диагноз устанавливается только при первой госпитализации по поводу декомпенсированной СН, что может приводить к задержке начала лечения и ухудшению клинических исходов, в настоящее время приоритетным в отношении СНсФВ становится ее более раннее выявление [10]. Однако в этом тоже есть сложности, т.к. давление наполнения ЛЖ повышается только во время физиологического стресса, такого как ФН [5]. В последние годы стресс-ЭхоКГ продемонстрировала важное значение для выявления повышенного давления наполнения ЛЖ при ФН на ранней стадии СНсФВ [11]. Тем не менее, количество исследований, посвященных выявлению субклинической СНсФВ при стресс-ЭхоКГ и кардиопульмональном нагрузочном тестировании (КПНТ), ограничено, а полученные в них результаты носят предварительный характер и требуют уточнения. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — определение возможности КПНТ в сочетании со стресс-ЭхоКГ с дозированной ФН в выявлении СНсФВ у пациентов с АГ и ожирением.

## Материал и методы

Всего в исследовании приняли участие 150 больных: 35 больных с АГ и нормальной массой тела (групп-

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

- Диастолический стресс-тест в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием позволяет более точно диагностировать сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).
- Основными диагностическими критериями являются повышение соотношения максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу до  $\geq 15$ , увеличение максимальной скорости регургитации на триkuspidальном клапане ( $V_{max TP} > 3,4$  м/с).

**Что добавляют результаты исследования?**

- У пациентов с ожирением при нагрузке 50 Вт наблюдались признаки начальной диастолической дисфункции, которые также сохранялись в период восстановления.
- Оценка скоростных показателей тканевой допплерографии ( $e'$  септ. и  $e'$ лат.) позволила выявить снижение систолической функции ЛЖ на фоне увеличения нагрузки выше анаэробного порога у больных с признаками СНсФВ, тогда как в группах пациентов с нормальной или незначительно сниженной массой тела и артериальной гипертонией и пациентов с артериальной гипертонией и ожирением эти параметры продолжали расти.
- Использование трансторакальной 2-мерной эхокардиографии с применением технологии Speckle Tracking дало возможность выявить ранние признаки нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ при физической нагрузке и позволило подозревать субклиническое течение СНсФВ.

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

- Diastolic stress test in combination with cardiopulmonary exercise testing allows for a more accurate diagnosis of heart failure with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (HFpEF).
- The main diagnostic criteria are an increase in ratio of the peak velocity of early diastolic transmtral flow to early diastolic rise of LV base  $\geq 15$ , an increase in peak tricuspid regurgitation velocity  $> 3,4$  m/s.

**What might this study add?**

- In obese patients, initial diastolic dysfunction was observed under a load of 50 W, which also persisted during the recovery period.
- Evaluation of tissue Doppler velocity parameters (septal and lateral  $e'$ ) made it possible to identify a decrease in LV systolic function with an increase in load above the anaerobic threshold in patients with HFpEF, whereas in groups of patients with normal or slightly reduced body weight and hypertension and patients with hypertension and obesity, these parameters continued to increase.
- The use of transthoracic 2-dimensional speckle-tracking echocardiography made it possible to identify early signs of impaired systolic and diastolic LV function during exercise and made it possible to suspect the subclinical course of HFpEF.

па 1), 35 пациентов с АГ, ожирением и без признаков СН (группа 2) и 80 пациентов с АГ, ожирением и признаками СНсФВ (группа 3). В исследование были включены 39 (26%) мужчин и 111 (74%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 10,8$  лет. Критерии включения: АГ (офисное артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и признаки СНсФВ.

Диагноз СНсФВ устанавливался на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology), 2016 [6], который включал в себя несколько основных критериев:

- наличие симптомов и/или признаков СН (одышка, отеки, снижение толерантности к ФН и др.);
- фракция выброса ЛЖ  $\geq 50\%$  по данным ЭхоКГ в покое;
- выявление у пациента ДД ЛЖ при проведении ЭхоКГ в покое в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (АОЭ) и Евро-

пейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACCB) 2016г.

Оценка диастолической функции (ДФ) ЛЖ проводилась из апикальной 4-камерной позиции с использованием импульсно-волновой допплерографии для трансмитрального потока. ДФ ЛЖ оценивали по 4 основным признакам:

- соотношение максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу ( $e'/e'_{ср.} > 14$ ;
- скорость диастолического подъема септальной части фиброзного кольца митрального клапана ( $e'$ септ.)  $< 7$  см/с, скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана ( $e'$ лат.)  $< 10$  см/с;
- максимальная скорость регургитации на трикуспидальном клапане ( $V_{max TP} > 2,8$  м/с;

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные и факторы риска у больных АГ без или с ожирением, а также с признаками СНсФВ при включении в исследование

| Показатели                                |                     | 1 группа (n=35)     | 2 группа (n=35)     | 3 группа (n=80)                   |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Пол, n (%)                                | Муж.                | 13 (37,1)           | 17 (48,6)           | 10 (12,5)* <sup>#</sup>           |
|   | Жен.                | 22 (62,9)           | 18 (51,4)           | 70 (87,5)* <sup>#</sup>           |
| Возраст, лет, M±SD                        |                     | 49,0±7,3            | 48,2±6,0            | 66,2±6,0* <sup>#</sup>            |
| Длительность ожирения, лет, M±SD          |                     | —                   | 14,7±10,5           | 22,4±11,9                         |
| Степень ожирения, n (%)                   | 1-я                 | —                   | 21 (60%)            | 42 (52,5%)                        |
|   | 2-я                 | —                   | 11 (31,4%)          | 22 (27,5%)                        |
|   | 3-я                 | —                   | 3 (8,6%)            | 16 (20%) <sup>#</sup>             |
| ОТ, см (M±SD)                             | Муж.                | 90,4±6,8            | 106,3±14,8*         | 121,8±9,6* <sup>#</sup>           |
|   | Жен.                | 81,6±10,3           | 98,9±16,4*          | 111,2±10,3* <sup>#</sup>          |
| ОТ/ОБ (M±SD)                              | Муж.                | 0,86±0,04           | 0,97±0,05*          | 1,04±0,05* <sup>#</sup>           |
|   | Жен.                | 0,79±0,05           | 0,88±0,09*          | 0,92±0,06* <sup>#</sup>           |
| Длительность АГ, лет, Ме (Q25-Q75)        |                     | 2,0 (1,0-6,0)       | 4,5 (2,0-10,0)      | 16,0 (10,0-25,0)* <sup>#</sup>    |
| Степень АГ, n (%)                         | 1-я                 | 29 (82,9)           | 24 (68,6)           | 1 (1,3)                           |
|   | 2-я                 | 6 (17,1)            | 10 (28,6)           | 14 (17,5)                         |
|   | 3-я                 | 0                   | 1 (2,8)             | 65 (81,2)                         |
| Факторы сердечно-сосудистого риска, n (%) | Курение             | 7 (20,0)            | 14 (40,0)*          | 9 (11,3) <sup>#</sup>             |
|   | Дислипидемия        | 8 (22,9)            | 9 (25,7)            | 40 (50,0)* <sup>#</sup>           |
|   | СД                  | 0                   | 4 (11,0)            | 38 (47,5) <sup>#</sup>            |
|   | Отягощенный анамнез | 14 (40,0)           | 4 (11,4)*           | 69 (86,3)* <sup>#</sup>           |
| Храп в ночное время (%)                   |                     | 9 (25,7)            | 20 (57,1)*          | 63 (78,8)*                        |
| Одышка при ФН (%)                         |                     | 0                   | 6 (17,1)            | 72 (90)* <sup>#</sup>             |
| 6-минутный тест ходьбы, м, Ме (25%-75%)   |                     | 475,0 (465,0-575,0) | 425,0 (375,0-430,0) | 337,5* <sup>#</sup> (250,0-370,0) |
| Заболевания периферических артерий, n (%) |                     | 2 (5,7%)            | 5 (14,3)            | 15 (18,9)                         |
| Заболевания почек, n (%)                  |                     | 1 (2,9)             | 3 (8,6)             | 16 (20,0)* <sup>#</sup>           |
| Заболевания щитовидной железы, n (%)      |                     | 5 (16,7)            | 1 (3,3)             | 25 (31,3)* <sup>#</sup>           |

Примечание: АГ — артериальная гипертония, Ме (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах), СД — сахарный диабет, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ФН — физическая нагрузка. \* — p<0,05 в сравнении с 1 группой, <sup>#</sup> — p<0,05 в сравнении со 2 группой.

— индексированный объем левого предсердия >34 мл/м<sup>2</sup>.

При выявлении у пациента ≥3 признаков, диагностировалась ДД ЛЖ. При выявлении только 1 признака ДД ЛЖ исключалась. При выявлении 2 признаков результат расценивался как неопределенный и предполагал проведение дополнительного исследования — диастолического стресс-теста (ДСТ).

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми включенными пациентами. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При общеклиническом обследовании 84 (56,0%) пациента жаловались на одышку при ФН, 6 (4%) — отмечали одышку в покое, 16 (10,7%) — одышку в ночное время; 62 (41,3%) больных предъявляли жалобы на слабость, 32 (21,3%) пациента отмечали перебои в работе сердца, 59 (39,3%) — сердцебиение, 21 (14,0%) — ночной кашель; у 28 (18,7%) пациентов выявлена пастозность стоп и голени, у 37 (24,7%) — отеки.

Стресс-ЭхоКГ с дозированной ступенчато возрастающей ФН в сочетании с КПНТ была проведена в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации [12] на горизонтальном велоэргометре Ergoline (Германия) с программным обеспечением

MetaControl 3000 и блоком нагрузочного газоанализа 123 включенным пациентам до назначения стандартной терапии, из них 64 пациентам с признаками СНсФВ и неоднозначными данными стандартной и расширенной ЭхоКГ. Оценка ДФ ЛЖ проводилась на уровне 50 Вт при достижении анаэробного порога (АП), субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также в период восстановления. Критерием достижения АП являлось: преобладание выделения CO<sub>2</sub> над потреблением O<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе, превышение вентиляторного эквивалента по O<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub>) над вентиляторным эквивалентом по CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>), повышение дыхательного обменного коэффициента (Respiratory Exchange Ratio, RER) >1. Для выявления ДД оценивались параметры трансмитрального допплеровского спектра, тканевой допплерографии, Vmax TP. ДСТ считался положительным при увеличении соотношения максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e') ≥15, Vmax TP >3,4 м/с.

Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain, GLS) оценена с использованием технологии "след пятна" (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) и опции "AFI" из апикальной позиции на уровне 2-х, 3-х и 4-х камер. Расчет GLS проводил-

Таблица 2

ДФ ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ у больных АГ без или с ожирением, а также с признаками СНсСФ при включении в исследование

| Показатель, M±SD        | 1 группа (n=31) | 2 группа (n=28) | 3 группа (n=64)          |
|-------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| E 50 Вт, см/с           | 85,8±10,4       | 74,7±13,9       | 100,6±17,5* <sup>#</sup> |
| A 50 Вт, см/с           | 79,4±15,7       | 80,6±12,0       | 104,7±18,2* <sup>#</sup> |
| E/A 50 Вт               | 1,12±0,3        | 0,90±0,2*       | 0,97±0,2                 |
| e' септ. (см/с) 50 Вт   | 10,7±1,6        | 9,4±2,3         | 8,1±1,7*                 |
| e' лат. (см/с) 50 Вт    | 15,6±2,8        | 14,4±3,2        | 10,7±2,2* <sup>#</sup>   |
| E/e' сп. 50 Вт          | 6,6±1,1         | 6,7±0,9         | 11,1±3,1* <sup>#</sup>   |
| Vmax TP (м/с) 50 Вт     | 1,75±0,5        | 1,70±0,3        | 3,0±0,4* <sup>#</sup>    |
| e' септ. (см/с) АП      | 12,6±3,3        | 14,3±3,5        | 9,6±1,5* <sup>#</sup>    |
| e' лат. (см/с) АП       | 16,7±3,2        | 16,5±4,6        | 12,1±2,1* <sup>#</sup>   |
| Vmax TP (м/с) АП        | 2,17±0,2        | 2,10±0,2        | 3,22±0,2* <sup>#</sup>   |
| e' септ. (см/с) субмЧСС | 14,8±3,6        | 18,3±2,1        | 9,0±1,9* <sup>#</sup>    |
| e' лат. (см/с) субмЧСС  | 17,7±3,3        | 20,3±2,5        | 11,4±3,1* <sup>#</sup>   |
| E восст. (см/с)         | 79,5±10,8       | 80,8±18,1       | 92,4±18,3*               |
| A восст. (см/с)         | 80,6±14,8       | 85,3±10,7       | 98,7±17,9*               |
| E/A восст.              | 0,99±0,2        | 0,94±0,2*       | 0,94±0,2*                |
| e' септ. (см/с) восст.  | 9,6±1,1         | 8,8±1,3         | 6,7±1,4*                 |
| e' лат. (см/с) восст.   | 13,1±3,1        | 13,5±1,7        | 9,2±1,8* <sup>#</sup>    |
| E/e' сред. восст.       | 6,8±1,1         | 7,2±1,7         | 13,0±2,8* <sup>#</sup>   |
| Vmax TP (м/с) восст.    | 1,7±0,2         | 1,8±0,2         | 2,5±0,5* <sup>#</sup>    |

Примечание: АП — анаэробный порог, восст. — период восстановления, ЛЖ — левый желудочек, СНсСФ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, субмЧСС — субмаксимальная частота сердечных сокращений, Е/A — соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердий, e' септ. — скорость диастолического подъема септальной части фиброзного кольца митрального клапана, e' лат. — скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, Е/e' сп. — соотношение максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, Vmax TP — максимальная скорость регургитации на трикуспидальном клапане. \* — p<0,05 в сравнении с группой 1, # — p<0,05 в сравнении с группой 2.

ся автоматически или по формуле (GLS2C + GLS4C + GLS5C)/3. Кроме того оценивали деформацию в каждом из 17 сегментов ЛЖ. Стандартная ЭхоКГ и деформация в продольном направлении были оценены в покое и на пике ФН.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 12.0 Statsoft. При нормальном распределении признака данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), а также абсолютного числа и процентного соотношения. Для непараметрического распределения данных использовали медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Для статистической обработки в зависимости от распределения переменной применяли критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование проведено согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Этическим Комитетом.

## Результаты

При анализе изменений трансмитрального кровотока на начальной ступени нагрузки (50 Вт) скорости наполнения ЛЖ в диастолу и систолу предсердий (пики Е и А) были существенно выше

у больных 3 группы по сравнению с другими группами, что может свидетельствовать о нарушении адаптационных механизмов к ФН (таблица 2).

У пациентов с ожирением без признаков СН было выявлено наименьшее соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердий (Е/A), что характерно для ДД 1 ст. Дальнейшее увеличение нагрузки приводило к увеличению ЧСС и слиянию пиков Е и А, что не позволяло анализировать трансмитральный допплеровский спектр.

Оценка пиков Е и А в период восстановления подтверждала выявленные на начальном этапе нагрузки изменения: у больных 3 группы скоростные показатели наполнения ЛЖ остались достоверно самыми высокими, а соотношение пиков Е/A у больных 2 группы, достоверно ниже, чем у пациентов из 1 группы. При анализе динамики показателей тканевой допплерографии у больных с признаками СНсСФ были выявлены достоверно более низкие значения e' септ. и e' лат. на всех этапах ФН по сравнению с другими группами. При этом e' септ. и e' лат. увеличивались по мере достижения АП, а дальнейшее увеличение ФН не сопровождалось повышением данных показателей и на уровне субмаксимальной ЧСС они, наоборот, снизились.

У больных 3 группы были выявлены максимальные значения соотношения  $E/e'$  на уровне 50 Вт нагрузки и в период восстановления, что являлось важным диагностическим критерием. В этой же группе больных  $V_{max\ TP}$  было достоверно выше, по сравнению с другими пациентами, что являлось критерием положительного ДСТ и подтверждало наличие СН.

Несмотря на нормальные значения ФВ ЛЖ, анализ GLS показал, что у пациентов с подозрением на СНсФВ его значение существенно снижалось на пике нагрузки, в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых данный параметр как в покое, так и при физической активности оставался в пределах нормальных значений. Такие данные могут свидетельствовать о субклинической дисфункции сердечной мышцы.

## Обсуждение

Анализ результатов настоящего исследования показал, что ДСТ является эффективным методом ранней диагностики ДД и СНсФВ. В современных рекомендациях также предложено применять его как диагностический инструмент для выявления СН у пациентов с необъяснимой одышкой [11].

Известно, что во время ФН у лиц с нормальной ДФ  $e'$  увеличивается в той же степени, что и пик Е митрального клапана и общее отношение  $E/e'$  остается неизменным и не превышает значения 6-8. У пациентов с ДД пик Е в процессе нагрузки прогрессивно нарастает, тогда как скорость  $e'$  остается сниженной, тем самым приводя к высокой величине соотношения  $E/e'$  [13]. Так, соотношение  $E/e' \geq 15$  на сегодняшний день является ключевым показателем повышения давления наполнения ЛЖ [14]. В исследовании Takagi T, et al. [15] у трети из 310 пожилых пациентов, направленных на стресс-ЭхоКГ, после ФН соотношение  $E/e'$  было  $\geq 15$ . Эти пациенты были достоверно старше ( $p=0,005$ ), имели существенно больший индекс массы тела ( $p=0,046$ ), у них значимо чаще выявлялось нарушение толерантности к глюкозе ( $p=0,006$ ), они имели достоверно больший индекс массы ЛЖ ( $p=0,038$ ) и увеличенный показатель индексированного объема ЛП ( $p=0,004$ ), а также более высокое значение  $E/e'$  в покое ( $p<0,001$ ).

Непереносимость ФН и появление одышки во время ее выполнения у больных с ожирением не являются специфическими признаками СНсФВ. ДСТ и КНПТ предоставляют ценную информацию для диагностики СНсФВ в этой группе больных [16].

При оценке результатов стресс-ЭхоКГ в сочетании с КНПТ выяснилось, что у больных СНсФВ до достижения АП происходит небольшой прирост  $e'$  септ. и  $e'$ лат., тогда как при дальнейшем увеличении нагрузки до субмаксимальной ЧСС эти показатели снижаются. У пациентов с ожирением уже на

начальной ступени нагрузки (50 Вт) значение соотношения пиков Е и А было выше, что характерно для ДД 1 ст. При этом прирост  $e'$ септ. и  $e'$ лат. сохранился на всем протяжении нагрузочного теста.

Помимо этого, в группе пациентов с признаками СНсФВ  $V_{max\ TP}$  была значительно выше по сравнению с другими участниками исследования. Это служило критерием положительного ДСТ и подтверждало наличие СН. Эти данные согласуются с исследованиями Obokata R, et al., которые, основываясь на инвазивных измерениях давления в ЛЖ, обнаружили, что комбинация  $E/e'$  и скорости регургитации на трикуспидальном клапане при нагрузке обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики СНсФВ [17]. К такому же выводу пришли в исследовании Belevavskiy E, et al., где сочетание отношения  $E/e'$  с показателем скорости регургитации на трикуспидальном клапане при ФН существенно повышало эффективность диагностики пациентов с СНсФВ (чувствительность составила 72,7%, специфичность — 79,5%, а точность — 78%) [18]. Таким образом, можно полагать, что и показатель  $E/e'$ , и скорости регургитации на трикуспидальном клапане при ФН могут иметь клиническую ценность для пациентов в "серой зоне" с подозрением на СНсФВ.

**Ограничения исследования.** Исследование ограничено малой выборкой пациентов. Больные с подозрением на СНсФВ, как правило, пожилого возраста и не могут переносить длительно ФН. Основными причинами отказа от проведения нагрузочной пробы были заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, артриты), наличие болевого синдрома при педализации без ФН.

## Заключение

Проведение ДСТ в сочетании с КНПТ позволяет более точно диагностировать СНсФВ. Считается, что основными диагностическими критериями являются повышение  $E/e'$  до  $\geq 15$ , увеличение  $V_{max\ TP} > 3,4$  м/с. Анализ этих показателей возможен на начальном этапе нагрузочного теста (50 Вт) и в период восстановления. Оценка скоростных показателей тканевой допплерографии ( $e'$  септ. и  $e'$ лат.) позволила выявить снижение систолической функции ЛЖ на фоне увеличения нагрузки выше АП у больных СНсФВ, тогда как в других группах эти параметры продолжали расти. Данные особенности могут быть использованы в диагностике СНсФВ при неубедительном приросте  $E/e'$  при небольшом уровне ФН. У больных с ожирением на уровне нагрузки 50 Вт отмечались признаки начальной ДД, которые сохранялись и в период восстановления. По данным трансторакальной 2-мерной ЭхоКГ с использованием технологии Speckle Tracking выявляются ранние признаки нарушения систолической и диастолической функ-

ции ЛЖ при ФН, что подтверждается снижением GLS и позволяет подозревать субклиническое течение заболевания.

## Литература/References

1. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
2. Gohar A, Kievit RF, Valstar GB, et al. Opportunistic screening models for high-risk men and women to detect diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in the community. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(6):613-23. doi:10.1177/2047487318816774.
3. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020;17:559-73. doi:10.1038/s41569-020-0363-2.
4. Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Namazova GA. Novel algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2569. (In Russ.) Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2569. doi:10.15829/1728-8800-2021-2569.
5. Yang JH, Harada T, Choi KH, et al. Peripheral venous pressure-assisted exercise stress echocardiography in the evaluation of pulmonary hypertension during exercise in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2022;15:e009028. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009028.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/euroheartj/ehw128.
7. Buckley LF, Canada JM, Del Buono, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2018;5:372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
8. Pavlyukova EN, Kuzhel DA. Heart failure with preserved ejection fraction: the role of diastolic stress test in diagnostic algorithms. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2):4147. (In Russ.) Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):4147. doi:10.15829/1560-4071-2021-4147.
9. Kaplon-Cieślicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology – Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2098-112. doi:10.1002/ehf2.12817.
10. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American diabetes association. Diabetes Care. 2022;45:1670-90. doi:10.2337/dc22-0014.
11. Harada T, Kagami K, Obokata M. Exercise stress echocardiography in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9:87. doi:10.3390/jcd9030087.
12. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al.; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur J Echocardiogr. 2008;9(4):415-37. doi:10.1093/ejechocard/jen175.
13. Sozzi FB, Maganti K, Malanchini G, et al. Diastolic stress test in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(19):2089-91. doi:10.1177/2047487319857976.
14. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Expert consensus developed under the auspices of the National Medical Research Center of Cardiology, Society of Experts in Heart Failure (SEHF), and Russian Association of Experts in Ultrasound Diagnosis in Medicine (REUDM). Kardiologii. 2020;60(12):48-63. (In Russ.) Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Алёхин М. Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Кардиология. 2020;60(12):48-63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219.
15. Takagi T, Yoshikawa J. Diastolic stress echocardiography in Japanese elderly patients: prevalence and features of patients with elevated left ventricular filling pressure after treadmill stress. J Echocardiogr. 2011;9:17-23. doi:10.1007/s12574-010-0062-9.
16. Shim CY. Stress Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2021;17(3):435-45. doi:10.1016/j.hfc.2021.02.007.
17. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. Circulation. 2017;135:825-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
18. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. ESC Heart Fail. 2019;6(1):146-53. doi:10.1002/ehf2.12375.

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

# Ассоциация кальциноза артерий молочной железы с показателями репродуктивной функции и кардиоваскулярными факторами риска у женщин

Бочкирева Е.В.<sup>1</sup>, Ким И.В.<sup>1</sup>, Метельская В.А.<sup>1,2</sup>, Бутина Е.К.<sup>1</sup>, Молчанова О.В.<sup>1</sup>, Яровая Е.Б.<sup>1,3</sup>, Филичкина Е.М.<sup>1,3</sup>, Борисова А.Л.<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 ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

**Цель.** Изучить ассоциацию кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) с репродуктивным анамнезом и факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Материал и методы.** Обследовано 198 женщин 40-74 лет, группы с наличием/отсутствием КАМЖ сформированы по принципу случай-контроль в соотношении 1:1 с учетом возраста. Оценивали анамнез, параметры репродуктивной функции, ФР ССЗ, клинико-инструментальные, лабораторные показатели.

**Результаты.** Женщины с КАМЖ чаще находились в постменопаузе, чем женщины без КАМЖ ( $p=0,032$ ), имели большую частоту грудного вскармливания ( $p=0,033$ ), более низкие значения веса ( $p=0,001$ ), роста ( $p<0,001$ ) и окружности талии (ОТ) ( $p=0,004$ ), более высокий уровень артериального давления (АД) ( $p<0,05$ ). При однофакторном регрессионном анализе КАМЖ ассоциировался с постменопаузой, грудным вскармливанием, большим количеством беременностей, более низкими показателями роста, ОТ, систолического АД. При многофакторном анализе обнаружена значимая ассоциация КАМЖ с ростом ( $p=0,011$ ), ОТ ( $p=0,001$ ) и систолическим АД ( $p=0,003$ ). Женщины без КАМЖ чаще курили в прошлом ( $p=0,032$ ). Ассоциации КАМЖ с показателями липидного, углеводного обмена и воспалением не выявлено.

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют связь этой формы сосудистого кальциноза только с некоторыми из известных ФР ССЗ: АД, постменопаузой, а также с грудным вскарм-

ливанием, оказывающим протективное действие в отношении ССЗ. КАМЖ может рассматриваться в качестве перспективного маркера риска ССЗ, специфичного для женского пола, где имеются регуляторные механизмы, отличные от процессов атерогенеза.

**Ключевые слова:** кальциноз артерий молочной железы, постменопауза, беременность, грудное вскармливание, антропометрия, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 22/05/2025

**Рецензия получена** 23/06/2025

**Принята к публикации** 08/08/2025



**Для цитирования:** Бочкирева Е. В., Ким И. В., Метельская В. А., Бутина Е. К., Молчанова О. В., Яровая Е. Б., Филичкина Е. М., Борисова А. Л., Драпкина О. М. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы с показателями репродуктивной функции и кардиоваскулярными факторами риска у женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4455. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4455. EDN: EVBBDP

## Association of breast arterial calcification with reproductive function indicators and cardiovascular risk factors in women

Bochkareva E. V.<sup>1</sup>, Kim I. V.<sup>1</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1,2</sup>, Butina E. K.<sup>1</sup>, Molchanova O. V.<sup>1</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,3</sup>, Filichkina E. M.<sup>1,3</sup>, Borisova A. L.<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>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; <sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To study the association of breast arterial calcification (BAC) with reproductive history and cardiovascular risk factors (RFs).

**Material and methods.** A total of 198 women aged 40-74 years were examined. The groups with/without BAC were formed according to the case-control method in a 1:1 ratio taking into account age. Medical

history, reproductive function, cardiovascular risk factors, clinical and paraclinical parameters were assessed.

**Results.** Women with BAC were more often postmenopausal than women without BAC ( $p=0,032$ ), had a higher breastfeeding prevalence ( $p=0,033$ ), lower values of weight ( $p=0,001$ ), height ( $p<0,001$ ), and

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

e-mail: ivkimivkim@gmail.com

[Бочкирева Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-0836-7539, Ким И. В. — к.м.н., н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5122-4723, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Бутина Е. К. — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2960-7044, Молчанова О. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-3623-5752, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Филичкина Е. М. — лаборант лаборатории биостатистики, аспирант механико-математического факультета, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Борисова А. Л. — н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0002-4453-8430].

waist circumference (WC) ( $p=0,004$ ), and higher blood pressure (BP) ( $p<0,05$ ). In univariate regression analysis, BAC was associated with postmenopause, breastfeeding, a higher number of pregnancies, lower height, WC, and systolic BP. In multivariate analysis, BAC was significantly associated with height ( $p=0,011$ ), WC ( $p=0,001$ ), and systolic BP ( $p=0,003$ ). Women without BAC were more likely to have former smoking ( $p=0,032$ ). No associations of BAC with lipid and carbohydrate metabolism parameters or inflammation were found.

**Conclusion.** The results demonstrate an association of BAC with only some of the known cardiovascular RFs as follows: blood pressure, postmenopause, and breastfeeding, which has a protective effect on cardiovascular diseases. BAC may be considered as a promising marker of female-specific cardiovascular risk with regulatory mechanisms different from atherogenesis processes.

**Keywords:** breast arterial calcification, postmenopause, pregnancy, breastfeeding, anthropometry, cardiovascular risk factors.

**Relationships and Activities:** none.

Bochkareva E.V. ORCID: 0000-0003-0836-7539, Kim I.V.\* ORCID: 0000-0001-5122-4723, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-

9129, Butina E. K. ORCID: 0000-0003-2960-7044, Molchanova O.V. ORCID: 0000-0003-3623-5752, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
ivkimivkim@gmail.com

**Received:** 22/05/2025

**Revision Received:** 23/06/2025

**Accepted:** 08/08/2025

**For citation:** Bochkareva E.V., Kim I.V., Metelskaya V.A., Butina E.K., Molchanova O.V., Yarovaya E.B., Filichkina E.M., Borisova A.L., Drapkina O.M. Association of breast arterial calcification with reproductive function indicators and cardiovascular risk factors in women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4455. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4455. EDN: EVBBDP

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МТ — масса тела, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], OR — odds ratio (отношение шансов).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ) представляет собой форму медиального кальциноза, отличного от кальциноза интимы, связанного с атеросклерозом.
- КАМЖ рассматривается в качестве перспективного маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), специфичного для женского пола.
- Имеются противоречивые данные о связи КАМЖ с традиционными факторами риска ССЗ — дислипидемией, воспалением, ожирением, курением, и параметрами репродуктивной функции.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые у женщин, представителей российской популяции, выявлена значимая ассоциация КАМЖ с параметрами репродуктивной функции — постменопаузой, грудным вскармливанием, количеством беременностей, а также с более низкими показателями антропометрии, и с более высоким уровнем артериального давления.
- Не выявлено ассоциации с показателями липидного, углеводного обмена и воспалением.
- Можно полагать, что ведущим патогенетическим механизмом развития ССЗ у лиц с КАМЖ является повышение сосудистой жесткости.

### Key messages

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

- Breast arterial calcification (BAC) is a form of medial calcification distinct from intimal calcification associated with atherosclerosis.
- BAC is considered as a promising marker of female-specific cardiovascular risk.
- There are conflicting data on the association of BAC with traditional cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, inflammation, obesity, smoking, and reproductive function parameters.

#### What might this study add?

- For the first time in Russian women, we revealed a significant association of BAC with reproductive function parameters (postmenopause, breastfeeding, number of pregnancies), as well as with lower anthropometric parameters and higher blood pressure.
- No association with lipid, carbohydrate metabolism parameters and inflammation were revealed.
- It can be assumed that the leading pathogenetic mechanism for cardiovascular disease development in individuals with BAC is increased vascular stiffness.

## Введение

Кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ) является частой случайной и, с онкологической точки зрения, доброкачественной находкой при скрининговой маммографии. КАМЖ представляет собой форму кальциноза медиальной оболочки артерий — медиальный кальциноз, отличный от кальциноза интимы, связанного с атеросклерозом, воспалением и формированием атеросклеротической бляшки [1-4]. В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь КАМЖ с увеличением риска ишемической болезни сердца и крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5-7]. С учетом этих данных, а также простоты визуального определения указанной формы сосудистого кальциноза и масштабов проведения маммографического скрининга, охватывающего десятки млн женщин, КАМЖ рассматривается в настоящее время в качестве перспективного специфического маркера риска ССЗ в женской популяции.

По современным представлениям, обе формы сосудистого кальциноза (медиальный кальциноз и кальциноз интимы) имеют сходные патофизиологические механизмы развития, связанные с нарушениями гомеостаза кальция и остеогенными трансформациями, однако различия в патофизиологических процессах, посредством которых кальциноз медиальной оболочки, в частности КАМЖ, и кальциноз интимы, вовлеченный в атерогенез, способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии, пока не ясны [2]. В частности, в литературе имеются весьма противоречивые данные о связи КАМЖ с такими факторами риска (ФР) ССЗ, как дислипидемия, ожирение, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, курение [5, 6]; есть сведения как о наличии, так и об отсутствии положительной корреляции между КАМЖ и этими патологическими состояниями.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что пол и репродуктивные факторы могут способствовать развитию ССЗ [8]. В период пременопаузы частота ССЗ среди женщин ниже по сравнению с мужчинами того же возраста, но этот защитный эффект, специфичный для пола, исчезает после менопаузы. Это связывают, в частности, с ослаблением протективного действия эстрогенов в отношении развития атеросклероза интимы, связанного со снижением уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и липопротеина(а), повышением уровня системного воспаления [9, 10]. Некоторые из этих механизмов могут иметь отношение к медиальной кальцификации, включая КАМЖ, но ясность в этом вопросе отсутствует, в т.ч. из-за недостаточного объема данных по указанной проблеме. Известна также связь между состоянием репродуктивной системы и традици-

онными ФР ССЗ: дислипидемией, артериальной гипертонией (АГ) [11], и наряду с этим — с развитием сосудистого кальциноза, в частности, КАМЖ [9]. Однако общность патофизиологических процессов, связанных с атерогенезом, репродуктивной функцией и сосудистым кальцинозом, в т.ч. КАМЖ, требует дальнейшего изучения, что будет способствовать разработке новых подходов для целенаправленного воздействия на управляемые ФР ССЗ у женщин.

При изучении роли КАМЖ как суррогатного маркера сердечно-сосудистого риска должны приниматься во внимание существенные региональные и этнические различия в распространенности этой формы сосудистого кальциноза [12, 13]. Вместе с тем имеются лишь единичные отечественные исследования, посвященные связи КАМЖ с традиционными ФР ССЗ [14], а связь с параметрами репродуктивной функции у женщин, представителей российской популяции, ранее не оценивалась.

Цель — изучить ассоциацию КАМЖ с ФР ССЗ и репродуктивным анамнезом у женщин, проходящих плановую профилактическую или диагностическую маммографию.

## Материал и методы

Для набора пациентов в группу исследования были проанализированы 4274 цифровые маммограммы женщин, последовательно прошедших профилактическую или диагностическую маммографию в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, НИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, ООО "Скандинавский Центр Здоровья" (г. Москва) на цифровых маммографических системах Mammomat Fusion (Siemens, Германия), GE Senographe Essential (США), МТЛ Маммо-4МТ (Россия), соответственно. Выполнялись стандартные полноформатные цифровые маммограммы в краниоакудальной и косой медиолатеральной проекциях. В дополнение к стандартной диагностике заболеваний молочной железы все маммограммы оценивались на наличие КАМЖ двумя независимыми врачами-радиологами.

Критерии включения: возраст 40-74 лет; срок между маммографией и проведением обследования <6 мес., подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: рак молочной железы, отсутствие одной из молочных желез.

В среднем, у 1 из 10 обследованных пациенток был выявлен КАМЖ. Группы сформированы по мере прохождения маммографии по принципу случай/контроль в соотношении 1:1 с учетом возраста, что позволяет исключить воздействие данного фактора на изучаемые параметры. Среди пациентов, которые получили приглашение на визит, отклик составил 76%. Всего в исследование включено 198 женщин, соответствующих заявленным критериям и выполнивших полную программу обследования.

Женщины были опрошены по анкете, включающей демографические данные, менопаузальный статус, количество беременностей и родов, грудное вскармливание. Оценивали статус курения, наличие низкого уровня фи-

зической активности (<30 мин/день по данным опроса), отягощенный анамнез по ССЗ, прием лекарственных препаратов, в т.ч. менопаузальной гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов. О наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, других ССЗ и сопутствующих заболеваний судили по данным опроса и медицинской документации; если имелись соответствующие анамнестические данные — проводили дополнительное обследование: тест с физической нагрузкой на тредмиле, стандартную эхокардиографию, стресс-эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Все женщины прошли физикальное обследование, электрокардиографию, антропометрию (рост, вес, индекс массы тела — МТ, окружность талии — ОТ).

Артериальное давление (АД) измеряли с помощью автоматического тонометра Omron M6 Comfort НЕМ 7213-АРУ трижды с интервалом не <2 мин, в расчет принимали средний показатель. АГ была диагностирована при систолическом АД  $\geq 140$  мм рт.ст., и/или диастолическом АД  $\geq 90$  мм рт.ст. на момент визита, и при приеме антигипертензивных препаратов.

Сбор, пробоподготовку, хранение и выдачу биоматериала для проведения биохимических исследований проводили в соответствии со стандартными операционными процедурами в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Биохимическое исследование крови включало определение уровня общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов стандартными энзиматическими методами. Значения ХС липопротеинов низкой плотности и ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС нелВП), определяли расчетным методом. Концентрацию аполипопротеинов АI и В в сыворотке

крови определяли колориметрическим фотохимическим методом; уровень липопротеина(а) — иммунотурбидиметрическим методом. Оценивали уровень инсулина методом иммунохемилюминесцентного анализа с расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА-ИР — Homeostasis model assessment of insulin resistance), глюкозы, С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вЧСРБ), мочевой кислоты, креатинина — стандартными биохимическими методами.

Диагноз сахарного диабета (СД) 2 типа устанавливали при наличии врачебного заключения о данном заболевании, гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л или при приеме сахароснижающих препаратов.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, протокол заседания № 04-06/21 от 29.04.2021г. Все участники исследования подписали информированное согласие.

**Статистическая обработка данных** проведена при помощи среды R 4.1. с открытым исходным кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию  $<0,2$ , для него приведены среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Если хотя бы одно из условий нарушено, то для параметра приведены медиана и интерквартильный размах ( $Me [Q25; Q75]$ ). Качественные показатели описаны абсолютными значениями и их долями в процентах. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась критерием Манна-Уитни, для дискретных — точным двусторонним критерием Фишера. Изучение

Таблица 1

Социально-демографические факторы, показатели репродуктивной функции и параметры антропометрии в зависимости от наличия КАМЖ

| Показатель                                      | КАМЖ- (n=99)         | КАМЖ+ (n=99)         | p      |
|---|----------------------|----------------------|--------|
| Социально-демографические факторы               |                      |                      |        |
| Возраст, лет ( $M \pm SD$ )                     | 60,9 $\pm$ 7,1       | 60,9 $\pm$ 7,1       | —      |
| Высшее образование, n (%)                       | 76 (76,8)            | 64 (64,6)            | 0,085  |
| Работает в настоящее время, n (%)               | 78 (78,8)            | 64 (64,6)            | 0,040  |
| Европеоидная раса, n (%)                        | 95 (96,0)            | 97 (98,0)            | 0,683  |
| Показатели репродуктивной функции               |                      |                      |        |
| Постменопауза, n (%)                            | 84 (84,8)            | 94 (94,9)            | 0,032  |
| Длительность постменопаузы, лет, Me [Q25; Q75]* | 10,0 [5,0; 15,2]     | 10,0 [5,0; 16,0]     | 0,651  |
| Количество беременностей, Me [Q25; Q75]         | 2,0 [1,0; 3,0]       | 3,0 [2,0; 4,0]       | 0,068  |
| Количество рожденных детей, Me [Q25; Q75]       | 1,0 [1,0; 2,0]       | 2,0 [1,0; 2,0]       | 0,246  |
| Грудное вскармливание, n (%)                    | 77 (77,8)            | 89 (89,9)            | 0,033  |
| МГТ в настоящее время, n (%)                    | 11 (11,1)            | 12 (12,1)            | 1,000  |
| КОК в настоящее время, n (%)                    | 9 (9,1)              | 8 (8,1)              | 1,000  |
| Антропометрия                                   |                      |                      |        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]          | 26,6 [24,2; 30,7]    | 26,2 [23,2; 29,0]    | 0,086  |
| Рост, см, Me [Q25; Q75]                         | 164,0 [161,5; 170,0] | 163,0 [157,5; 167,0] | <0,001 |
| Вес, кг, Me [Q25; Q75]                          | 73,0 [65,5; 85,0]    | 68,0 [60,5; 76,0]    | 0,001  |
| ОТ, см, Me [Q25; Q75]                           | 85,0 [78,0; 95,0]    | 81,0 [73,0; 90,8]    | 0,004  |

Примечание: \* — у женщин в постменопаузе, ИМТ — индекс массы тела, КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы, КАМЖ+ — женщины с наличием КАМЖ, КАМЖ- — женщины с отсутствием КАМЖ, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, МГТ — менопаузальная гормональная терапия,  $M \pm SD$  — среднее стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ОТ — окружность талии.

## Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 2

### Однофакторная и многофакторная логистическая регрессия для КАМЖ

| Женщины с КАМЖ+ vs КАМЖ- (референс) | Однофакторная модель |        | Многофакторная модель |        |
|-------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                     | OR (95% ДИ)          | р      | OR (95% ДИ)           | р      |
| Постменопауза                       | 3,36 (1,24-10,68)    | 0,024  | 2,38 (0,76-8,5)       | 0,153  |
| Количество беременностей            | 1,18 (1,01-1,39)     | 0,036  | 1,13 (0,94-1,38)      | 0,199  |
| Грудное вскармливание               | 2,54 (1,16-5,92)     | 0,023  | 2,3 (0,85-6,53)       | 0,106  |
| Рост, см                            | 0,91 (0,86-0,95)     | <0,001 | 0,93 (0,88-0,99)      | 0,025  |
| ОТ, см                              | 0,96 (0,93-0,98)     | 0,001  | 0,94 (0,91-0,97)      | <0,001 |
| Систолическое АД, мм рт.ст.         | 1,02 (1,01-1,04)     | 0,014  | 1,03 (1,01-1,06)      | 0,003  |
| Никогда не курила                   | референс             | —      | референс              | —      |
| Курила в прошлом                    | 0,38 (0,15-0,91)     | 0,036  | 0,57 (0,2-1,57)       | 0,282  |
| Курит в настоящее время             | 0,37 (0,13-1)        | 0,059  | 0,62 (0,19-1,87)      | 0,406  |

Примечание: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы, КАМЖ+ — женщины с наличием КАМЖ, КАМЖ- — женщины с отсутствием КАМЖ, ОТ — окружность талии, OR — odds ratio (отношение шансов).

Таблица 3

### ФР ССЗ в зависимости от наличия КАМЖ

| Показатель  | КАМЖ- (n=99)         | КАМЖ+ (n=99)         | р     |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| АГ, п (%)   | 47 (47,5)            | 48 (48,5)            | 1,000 |
| Систолическое АД, мм рт.ст., Мe [Q25; Q75]                              | 122,0 [112,0; 132,5] | 127,0 [117,5; 138,5] | 0,015 |
| Диастолическое АД, мм рт.ст., Мe [Q25; Q75]                             | 79,0 [72,0; 84,0]    | 80,0 [74,0; 87,5]    | 0,048 |
| Целевое АД <140/90 мм рт.ст., п (%)*                                    | 36 (76,6)            | 25 (52,1)            | 0,018 |
| Антигипертензивная терапия, п (%)                                       | 45 (45,5)            | 43 (43,4)            | 0,886 |
| Прием статинов, п (%)   | 22 (22,2)            | 27 (27,3)            | 0,510 |
| Общий ХС, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]†                                       | 5,9 [5,3; 6,5]       | 5,8 [5,2; 6,4]       | 0,575 |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]†   | 3,9 [3,2; 4,7]       | 3,9 [3,1; 4,6]       | 0,580 |
| ХС ЛВП, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]†   | 1,6 [1,4; 1,9]       | 1,7 [1,4; 2,0]       | 0,307 |
| Аполипопротеин AI, мг/дл, Мe [Q25; Q75]†                                | 195,6 [166,9; 210,7] | 193,3 [174,1; 211,9] | 0,794 |
| Аполипопротеин B, мг/дл, Мe [Q25; Q75]†                                 | 110,0 [91,5; 122,5]  | 104,2 [87,7; 128,3]  | 0,852 |
| Липопротеин(a), мг/дл, Мe [Q25; Q75]†                                   | 11,2 [5,9; 23,6]     | 8,2 [4,0; 23,3]      | 0,202 |
| ТГ, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]†   | 1,1 [0,8; 1,5]       | 1,1 [0,8; 1,4]       | 0,636 |
| вчСРБ, мг/л, Мe [Q25; Q75]  | 1,6 [0,9; 3,3]       | 1,6 [0,6; 2,9]       | 0,265 |
| Глюкоза, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]   | 5,6 [5,2; 6,0]       | 5,6 [5,2; 6,1]       | 0,679 |
| Инсулин, мкМЕ/мл, Мe [Q25; Q75]   | 8,1 [5,4; 11,2]      | 7,4 [5,3; 9,2]       | 0,150 |
| HOMA-IR, Мe [Q25; Q75]  | 1,9 [1,3; 2,9]       | 1,7 [1,3; 2,4]       | 0,285 |
| СД 2 типа в анамнезе и/или гликемия натощак<br>≥7,0 ммоль/л, п (%)      | 6 (6,1)              | 8 (8,1)              | 0,783 |
| Курит в настоящее время, п (%)  | 13 (13,1)            | 6 (6,1)              | 0,146 |
| Курила в прошлом, п (%)§  | 17 (20,0)            | 8 (8,6)              | 0,032 |
| Количество сигарет в день у курящих в настоящее время,<br>Мe [Q25; Q75] | 10,0 [5,0; 10,0]     | 5,0 [3,5; 8,8]       | 0,161 |
| Количество сигарет в день у куривших в прошлом,<br>Мe [Q25; Q75]        | 5,0 [2,0; 10,0]      | 3,0 [1,8; 7,0]       | 0,300 |
| Низкая физическая активность, п (%)                                     | 16 (16,2%)           | 14 (14,1%)           | 0,843 |

Примечание: \* — среди женщин, имеющих диагноз артериальной гипертонии и/или принимающих антигипертензивные препараты, n=95 (47 в группе без КАМЖ [КАМЖ-] и 48 в группе с КАМЖ [КАМЖ+]), † — у лиц, не принимающих статины, n=149 (77 в группе без КАМЖ и 72 в группе с КАМЖ), § — среди женщин, не курящих в настоящее время, n=179 (86 в группе без КАМЖ и 93 в группе с КАМЖ), АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, HOMA-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности), Мe [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

связи бинарной зависимой переменной КАМЖ (наличие/отсутствие) с факторами, ассоциированными с КАМЖ, проводилось с помощью логистической регрессии. Для однофакторных и многофакторной регрес-

сионных моделей приведены отношения шансов (odds ratio, OR) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Уровень значимости различий для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

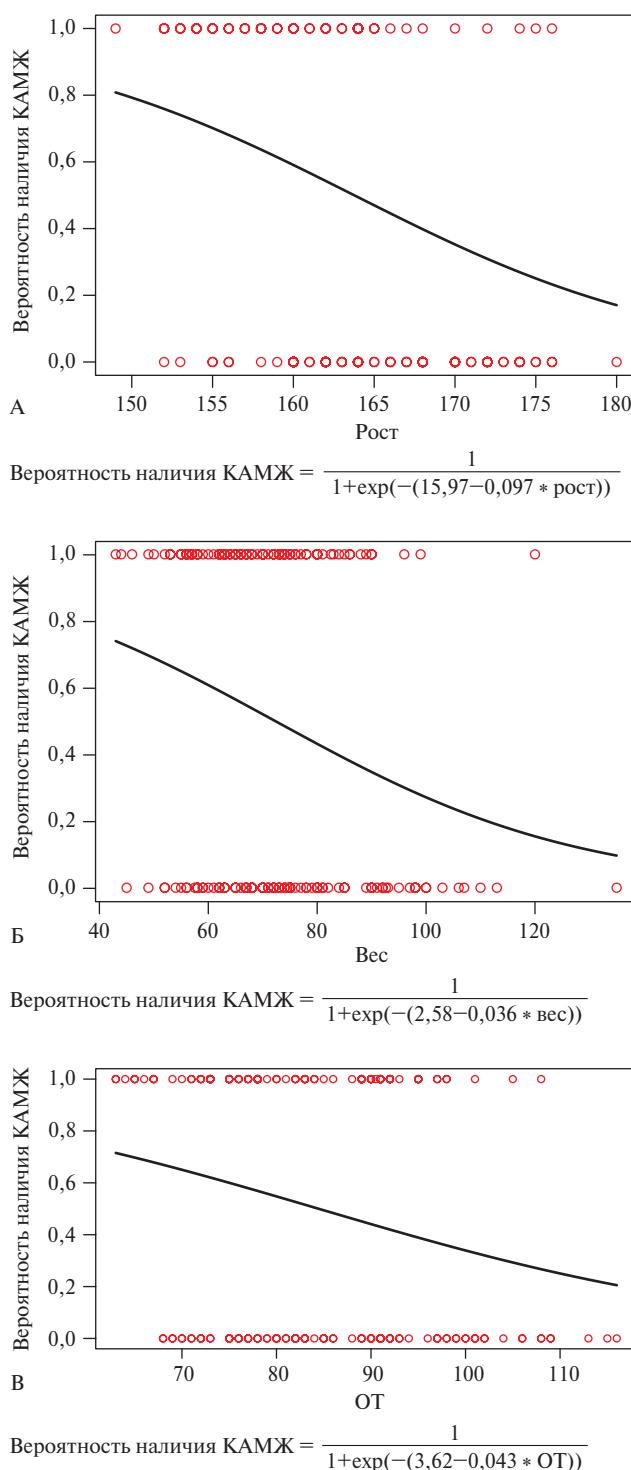


Рис. 1 Регрессионные кривые и их уравнения для однофакторных моделей.

Примечание: КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы. А — рост, см; Б — вес, кг; В — окружность талии (ОТ), см.

## Результаты

Характеристика обследованных групп женщин по социально-демографическим факторам, показателям репродуктивной функции и параметрам антропометрии представлена в таблице 1.

## КАМЖ и показатели репродуктивной функции

Женщины с КАМЖ значительно чаще находились в периоде постменопаузы, чем женщины без КАМЖ — 94,9 и 84,8%, соответственно ( $p=0,032$ ), при этом по средней продолжительности постменопаузы группы не различались. В группе женщин с КАМЖ отмечалась тенденция к большему количеству беременностей, по сравнению с теми, кто не имел КАМЖ: 3,0 vs 2,0 беременности, соответственно, однако различия не достигли статистической значимости; не было выявлено и статистически значимых различий по количеству детей, рожденных живыми. Частота грудного вскармливания была статистически значимо выше в группе женщин с КАМЖ, по сравнению с отсутствием КАМЖ: 89,9 vs 77,8%, соответственно ( $p=0,033$ ) (таблица 1).

Однофакторный регрессионный анализ, проведенный последовательно для параметров репродуктивной функции, показал, что при наступлении менопаузы шанс наличия КАМЖ у женщин увеличивается в 3,36 раз; ( $p=0,024$ ), при грудном вскармливании — в 2,54 раза; ( $p=0,023$ ). При увеличении количества беременностей на 1, шанс наличия КАМЖ увеличивается в 1,18 раз; ( $p=0,036$ ) (таблица 2).

Ассоциации между группами по частоте приема менопаузальной гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов не выявлено.

## КАМЖ и антропометрия

Женщины с КАМЖ, по сравнению с женщинами без КАМЖ, имели значительно более низкую МТ ( $p=0,001$ ), меньший рост ( $p<0,001$ ), а также более низкое значение ОТ ( $p=0,004$ ). Ассоциации между индекс МТ и КАМЖ обнаружено не было ( $p=0,086$ ) (таблица 1).

При однофакторном регрессионном анализе выявлена статистически значимая отрицательная связь изучаемых антропометрических показателей (рост, вес, ОТ) с наличием КАМЖ (рисунок 1). При проведении многофакторного регрессионного анализа были получены статистически значимые обратно пропорциональные связи с наличием КАМЖ для роста (OR 0,91;  $p<0,001$ ) и ОТ (OR 0,96;  $p=0,022$ ) (таблица 2).

Таким образом, в обследованных группах женщин большие размеры тела имели "протективное влияние" в отношении развития КАМЖ, что согласуется с данными зарубежных авторов [15, 16].

## КАМЖ и социально-демографические факторы

Подавляющее большинство женщин относились к европеоидной расе. Несмотря на отсутствие возрастных различий в группах с наличием и отсутствием КАМЖ, женщины без КАМЖ чаще работали (занимались профессиональной деятельностью) ( $p=0,040$ ) и несколько чаще имели высшее образование, которое, по данным литературы, может иметь "протективное" влияние в отношении этой формы кальциноза [16, 17], однако различия в на-

личии высшего образования не достигли статистической значимости ( $p=0,085$ ).

### КАМЖ и ФР ССЗ

Характеристика ФР ССЗ в обследованной группе женщин в зависимости от наличия КАМЖ представлена в таблице 3.

Группы женщин с наличием и отсутствием КАМЖ не различались по частоте диагноза "артериальная гипертония": 48,5 и 47,5%, соответственно, наличию антигипертензивной терапии (таблица 3) и ее составу. Вместе с тем, женщины с КАМЖ имели достоверно более высокий уровень систолического АД ( $p=0,015$ ) и диастолического АД ( $p=0,048$ ), а также реже достигали целевого уровня АД  $<140/90$  мм рт.ст. ( $p=0,018$ ), чем женщины без КАМЖ, что могло быть обусловлено более высокой артериальной жесткостью у лиц с данной формой сосудистого кальциноза [18].

При проведении однофакторного регрессионного анализа последовательно для параметров АД и других ФР (курение, низкая физическая активность) установлено, что повышение систолического АД на 1 мм рт.ст. увеличивает шанс наличия КАМЖ в 1,02 раза ( $p=0,014$ ), а диастолического АД — в 1,04 раза ( $p=0,030$ ). Также установлено, что у женщин, имеющих целевые показатели АД и бросивших курить, шанс наличия КАМЖ ниже, чем у некуриющих: OR 0,33 ( $p=0,014$ ) vs OR 0,38 ( $p=0,033$ ), соответственно.

Между женщинами с наличием и отсутствием КАМЖ не выявлено каких-либо достоверных различий в уровне показателей липидного спектра — общего ХС и ХС в составе липопротеинов отдельных классов, а также аполипопротеинов AI, B, липопротеина(а). По частоте приема статинов группы также не различались ( $p=0,510$ ).

Не выявлено статистически значимой связи между группами по уровню вчСРБ, наличию СД 2 типа, гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и показателю HOMA-IR, а также по частоте недостаточной физической активности.

Вместе с тем, женщины без КАМЖ, по сравнению с женщинами с КАМЖ, чаще курили в прошлом: 20,0 vs 8,6%, соответственно ( $p=0,032$ ). По доле курящих в настоящее время, а также по количеству выкуриваемых сигарет в день группы не различались. Оценить корректно индекс пачка-лет курения не представлялось возможным из-за неспособности ряда респондентов уверенно/четко ответить на соответствующие(й) вопрос(ы) анкеты.

Для многофакторного анализа с различными комбинациями изучаемых показателей репродуктивной функции и ФР ССЗ была выбрана модель, включающая постменопаузу, количество беременностей, грудное вскармливание, рост, ОТ, систолическое АД и курение в настоящее время. При многофакторном анализе статистически значимую

связь с КАМЖ имели рост ( $p=0,011$ ), ОТ ( $p=0,001$ ) и систолическое АД ( $p=0,003$ ) (таблица 2).

### Обсуждение

В группе женщин 40-74 лет исследована ассоциация КАМЖ с традиционными ФР риска ССЗ, рядом показателей репродуктивной функции, параметрами антропометрии, а также с некоторыми социально-демографическими факторами. Выявлено, что женщины с КАМЖ чаще находились в постменопаузальном периоде, чем женщины без КАМЖ, и чаще кормили грудью хотя бы одного ребенка. Более высокая частота/вероятность КАМЖ в период постменопаузы, отмеченная другими авторами [5], может быть обусловлена снижением в этот период жизни женщины уровня эндогенно продуцируемых эстрогенов, ингибирующих сосудистую кальцификацию [19]. Защитная роль эстрогенов в отношении сосудистого кальциноза подтверждена данными как экспериментальных [19], так и клинических исследований. В частности, показано протективное действие длительной менопаузальной гормональной терапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в отношении коронарного кальция [20,], а также в отношении КАМЖ [21].

Отмеченная в настоящем исследовании связь КАМЖ с количеством беременностей и грудным вскармливанием может быть обусловлена предыдущей/транзиторной гиперкальциемией, которая развивается в результате серьезных изменений в метаболизме кальция, направленных на обеспечение высоких потребностей в данном макроэлементе и связанных с ростом плода и выработкой грудного молока [22]. В первые месяцы лактации также повышается продукция биохимических факторов резорбции и формирования костей (остеокальцин, костный морфогенетический белок) [23], что может способствовать трансформации гладкомышечных клеток сосудов в клетки с остеоцитарными и хондрогенными изменениями [23]. В результате повышение уровня кальция (гидроксиапатита) в кровотоке молочной железы во время беременности и лактации приводит к минерализации гладкомышечных клеток и развитию медиального кальциноса артерий в данном органе.

Прямая связь между КАМЖ и грудным вскармливанием может быть опосредована не только влиянием гиперкальциемии, но и биомеханическими факторами. Известно, что во время беременности и лактации молочные железы увеличиваются за счет гормональных изменений, после чего повреждаются постлактационной инволюции, а позднее — возрастной инволюции в период менопаузы [24]. Эти изменения состава груди женщины в течение жизни могут приводить к микротравмированию артерий, нарушать структуру эластической мембранны медиальной оболочки, имеющей сильное сродство

к кальцию [25] и, таким образом, способствовать формированию КАМЖ.

В настоящем исследовании, в отличие от зарубежных работ [9], не наблюдалось связи КАМЖ с количеством детей, рожденных живыми, что могло быть обусловлено значительно более низким коэффициентом рождаемости в обследованной выборке, чем в других публикациях на данную тему.

Необходимо отметить, что параметры репродуктивной функции, которые по данным настоящего и других исследований связаны с наличием КАМЖ, разнонаправленно влияют на риск ССЗ [9]. Так, увеличение числа беременностей и рожденных детей сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска вследствие накопления неблагоприятных метаболических эффектов: увеличения продукции атерогенных липопротеинов, абдоминального ожирения, системного воспаления [26]. Вместе с тем, риск ССЗ обратно связан с кормлением грудью благодаря уменьшению в этот период проявлений метаболического синдрома, АГ и СД [26]. Эти разнонаправленные тенденции отражают сложность биологических механизмов, формирующих связи между факторами репродукции, ССЗ и кальцификацией сосудов, при этом дифференцировать эти эффекты от влияния образа жизни на развитие указанных процессов достаточно сложно.

В настоящем исследовании выявлена обратная связь между размерами тела и наличием КАМЖ. У женщин, имеющих меньшие размеры тела, шанс наличия КАМЖ был выше, чем у женщин, имеющих более высокие значения этих показателей; и наоборот — большие размеры тела (рост, вес, ОТ) ассоциировались со снижением шанса наличия КАМЖ (OR 0,91; OR 0,96 и OR 0,96, соответственно). Выявленная закономерность согласуется с данными других исследований [15, 16], и имеет два возможных объяснения. Во-первых, у лиц с высокой МТ отмечается более высокий уровень остеопонтина, обладающего "антиминерализующим" действием и препятствующего патологической минерализации сердечно-сосудистой системы [27]. Во-вторых, "протективная" роль высоких показателей размеров тела, в частности МТ, в отношении КАМЖ может быть связана с увеличением продукции эстрогенов — ингибиторов сосудистой кальцификации, что происходит в результате трансформации андрогенов в эстрогены в жировой ткани путем их ароматизации [28]. В настоящем исследовании уровень эстрогенов крови не измерялся, но можно предположить наличие у женщин с более высокой МТ также и более высокого уровня эндогенно продуцируемых эстрогенов, препятствующих формированию КАМЖ.

В литературе данные о связи КАМЖ с ФР ССЗ носят неоднозначный характер. Так, по данным метаанализа [6], гиперхолестеринемия ассоциируется со значимым увеличением вероятности КАМЖ

в 1,3 раза, однако статистически достоверная положительная связь между этими показателями отмечена лишь в 3 из 27 исследований. В настоящей работе связи КАМЖ с такими традиционными сердечно-сосудистыми ФР, как дислипидемия, СД или гипергликемия натощак, инсулинерезистентность (HOMA-IR), воспаление (вЧСРБ) не выявлено, что в целом согласуется с другими публикациями [5, 6]. Кроме того, результаты настоящего исследования, указывающие на отсутствие связи КАМЖ с уровнем гликемии, инсулинерезистентностью (HOMA-IR) и СД также не противоречат данным литературы [29]. Наличие близких значений вЧСРБ в обследованных группах женщин полностью согласуется с известными литературными данными об отсутствии связи КАМЖ с воспалением [30].

Стоит отметить выявленное в настоящей работе наличие обратной связи между курением в прошлом и наличием КАМЖ (OR 0,38; p=0,033), что согласуется с данными других исследований [5, 6]. Эта закономерность остается нерасшифрованной с патофизиологической точки зрения и является парадоксальной с кардиологической точки зрения, т.к. фактор курения повышает вероятность иных форм сосудистого кальциноза, например, наличия коронарного кальция [31]. В качестве одной из гипотез рассматривается факт влияния курения на секрецию половых гормонов и на их уровень на протяжении всей жизни женщины [32].

Несмотря на отсутствие возрастных различий между обследованными группами, женщины без КАМЖ чаще работали (занимались профессиональной деятельностью) (p=0,040), у большего их числа имелось высшее образование, что соответствует немногочисленным литературным данным [16, 17]; однако в рамках настоящего исследования детальный анализ причинно-следственных связей не проводился из-за недостаточного объема необходимой информации.

Вместе с тем, наличие КАМЖ ассоциировалось с более высоким уровнем систолического и диастолического АД и с меньшей частотой достижения целевых показателей, чем у женщин без КАМЖ, несмотря на отсутствие различий между группами по частоте назначения и составу антигипертензивной терапии. Такая закономерность может являться следствием более высокой сосудистой жесткости, обусловленной медиальным кальцинозом артерий, одним из локальных проявлений которого является КАМЖ [18].

Принимая во внимание результаты настоящего исследования и данные литературы о повышении сосудистой жесткости, как ведущего патогенетического механизма развития ССЗ при КАМЖ, в случаях выявления у женщин сосудистой кальцификации на маммограмме следует предусмотреть проведение мероприятий по первичной профилактике, способствующих повышению эластичности

сосудов, таких как аэробные нагрузки, добавление в пищевой рацион омега-3 жирных кислот, изофлавонов сои, ограничение потребления соли, нормализация цикла сон/бодрствование и др. [33, 34].

Выявленная ассоциация КАМЖ с менопаузой, беременностью и грудным вскармливанием, а также с более низкими показателями размеров тела может указывать на возможную роль дефицита эстрогенов в развитии данной формы сосудистого кальциноза и медиального кальциноза артерий в целом. Поэтому при выявлении КАМЖ у молодых женщин в период до менопаузы целесообразно оценивать наличие патологических состояний, связанных с гипоэстрогенемией: гинекологические заболевания, патология гипофиза, остеопороз и другие.

**Ограничения исследования.** Отсутствуют сведения о возрасте наступления менопаузы и менархе, возрасте рождения первого ребенка. Не исследован уровень эстрогенов в крови. Отсутствует дополнительная информация относительно индекса пачкает курения и социально-демографическим факторам, в частности, характера производственной деятельности, условий труда, сменной работы и др. Не проводилось изучения показателей, характеризующих сосудистую жесткость.

## Литература/References

1. Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics*. 1999; 19(5):1401-3. doi:10.1148/radiographics.19.5.g99se221401.
2. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(11):1145-65. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.049.
3. Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of Calcification in Vascular Cells: Intima versus Media. *Herz*. 2001;26:245-51. doi:10.1007/pl00002027.
4. Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):377-82. doi:10.2215/CJN.07190810.
5. Hendriks EJ, de Jong PA, van der Graaf Y, et al. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):11-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
6. Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? — A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236598. doi:10.1371/journal.pone.0236598.
7. Iribarren C, Chandra M, Lee C, et al. Breast Arterial Calcification: A Novel Cardiovascular Risk Enhancer Among Postmenopausal Women. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(3):e013526. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.013526.
8. Yan Y, Lu H, Lin S, et al. Reproductive factors and risk of cardiovascular diseases and all-cause and cardiovascular mortality in American women: NHANES 2003-2018. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):222. doi:10.1186/s12905-024-03055-6.
9. Lee SC, Pirikahu S, Phillips M, et al. Reproductive factors and breast arterial calcification: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2022;25(2):147-54. doi:10.1080/13697137.2021.1985991.
10. Gersh F, O'Keefe JH, Elagizi A, et al. Estrogen and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;84:60-7. doi:10.1016/j.pcad.2024.01.015.
11. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-32. doi:10.1161/CIR.0000000000000912.
12. Reddy J, Son H, Smith SJ, et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol*. 2005;15(5):344-50. doi:10.1016/j.annepidem.2004.11.006.
13. Newallo D, Meinel FG, Schoepf UJ, et al. Mammographic detection of breast arterial calcification as an independent predictor of coronary atherosclerotic disease in a single ethnic cohort of African American women. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):218-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.004.
14. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NKh, et al. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):435-43. (In Russ.) Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х. и др. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):435-43. doi:10.20996/1819-6446-2023-2950.
15. Xue S, Shen D, Gao H, et al. Simple obesity is associated with reduced breast arterial calcification and increased plasma osteopontin level. *Arch Med Res*. 2008;39(6):607-9. doi:10.1016/j.arcmed.2008.05.005.
16. Bielak LF, Whaley DH, Sheedy PF 2nd, et al. Breast arterial calcification is associated with reproductive factors in asymptomatic postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(9):1721-6. doi:10.1089/jwh.2010.1932.

## Заключение

Несмотря на более высокую вероятность ССЗ и их осложнений у женщин с КАМЖ, результаты настоящего исследования демонстрируют связь этой формы сосудистого кальциноза только с некоторыми из известных ФР развития этих заболеваний: повышенным АД, постменопаузой, а также с грудным вскармливанием, оказывающим профилактическое действие в отношении ССЗ. При этом отсутствует связь с нарушениями липидного, углеводного обмена и воспалением — ключевыми факторами атерогенеза. КАМЖ может рассматриваться в качестве перспективного маркера риска ССЗ, специфичного для женского пола, где имеются регуляторные механизмы, отличные от процессов атерогенеза. Патофизиологическая роль медиального кальциноза, одним из проявлений которого является КАМЖ, все еще далеко не изучена, и дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать лучшему пониманию, лечению и профилактике ССЗ.

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

17. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(4):381-9;discussion 390-2. doi:10.1089/154099904323087060.
18. Iribarren C, Sanchez G, Lu M, et al. Association of Breast Arterial Calcification Presence and Gradation with the Ankle-Brachial Index among Postmenopausal Women. *Eur J Cardiovasc Med*. 2018;5(5):544-51.
19. Woodward HJ, Zhu D, Hadoke PWF, et al. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9):4620. doi:10.3390/ijms22094620.
20. Budoff MJ, Chen GP, Hunter CJ, et al. Effects of hormone replacement on progression of coronary calcium as measured by electron beam tomography. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14(5):410-7. doi:10.1089/jwh.2005.14.410.
21. Schnatz PF, Rotter MA, Hadley S, et al. Hormonal therapy is associated with a lower prevalence of breast arterial calcification on mammography. *Maturitas*. 2007;57(2):154-60. doi:10.1016/j.maturitas.2006.12.002.
22. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1312S-6S. doi:10.1093/ajcn/71.5.1312s.
23. Trion A, van der Laarse A. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis. *Am Heart J*. 2004;147(5):808-14. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.047.
24. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas*. 2004;49(1):2-15. doi:10.1016/j.maturitas.2004.04.011.
25. Bailey M, Pillarisetti S, Jones P, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and tenascin-C in elastin calcification. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(3):146-55. doi:10.1016/S1054-8807(04)00009-2.
26. Peters SA, van der Schouw YT, Wood AM, et al. Parity, breastfe- eding and risk of coronary heart disease: A pan-European case- cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(16):1755-65. doi:10.1177/2047487316658571.
27. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*. 2002;196(8): 1047-55. doi:10.1084/jem.20020911.
28. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Ste- roids*. 2012;77(1-2):27-35. doi:10.1016/j.steroids.2011.10.013.
29. Goueri E, Papanas N, Maltezos E. The female breast and diabetes. *Breast*. 2011;20(3):205-11. doi:10.1016/j.breast.2011.02.019.
30. Maas AH, van der Schouw YT, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y. Arterial calcium on mammograms is not associated with inflammatory markers for heart disease risk. *Heart*. 2006;92(4):541-2. doi:10.1136/hrt.2005.065953.
31. Shea S, Navas-Acien A, Shimbo D, et al. Spatially Weighted Coronary Artery Calcium Score and Coronary Heart Disease Events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardio- vasc Imaging*. 2021;14(1):e011981. doi:10.1161/CIRCIMAGING. 120.011981.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2004;81(4):1181-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.11.024.
33. Kozakova M, Palombo C. Vascular Ageing and Aerobic Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20):10666. doi:10.3390/ijerph182010666.
34. Gusmão WDP, Pureza IROM, Moreno CRC. Shift Work and Early Arterial Stiffness: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14569. doi:10.3390/ijerph192114569.

# Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и сосудистая жёсткость у лиц молодого возраста с учётом индекса массы тела

Евсевьева М.Е.<sup>1</sup>, Сергеева О.В.<sup>1</sup>, Ерёмин М.В.<sup>2</sup>, Гусева А.В.<sup>1</sup>, Ростовцева М.В.<sup>1</sup>,  
Звягинцева Е.М.<sup>1</sup>, Русиди А.В.<sup>1</sup>, Фурсова Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ставрополь; <sup>2</sup>ТБУЗ СК  
"Ставропольская краевая клиническая больница" Минздрава России. Ставрополь, Россия

**Цель.** Оценка влияния индекса массы тела (ИМТ) у лиц молодого возраста на показатели толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, сердечно-лодыжечного вакулярного индекса CAVI, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и некоторых факторов сердечно-сосудистого риска.

**Материал и методы.** В исследование включен 171 молодой человек (75 юношей и 96 девушек) в возрасте 18–25 лет. Все обследованные разделены на 3 группы в зависимости от уровня ИМТ: 1-я группа — недостаточная масса тела (МТ), 2-я группа — нормальная МТ, 3-я группа — избыточная МТ и ожирение. В этих группах юношей и девушек определяли толщину КИМ общей сонной артерии с помощью УЗИ-аппарата "РуСкан 70П" (НПО "Сканер", Россия), показатель CAVI и ЛПИ с помощью Vasera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония), а также уровень артериального давления и основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Результаты.** Выявлена ассоциация ИМТ с толщиной КИМ слева как среди юношей, так и среди девушек (ANOVA,  $p=0,023$  и  $p_{1-2}=0,049$ ). Показатели ЛПИ слева (ANOVA,  $p=0,006$ ) и CAVI (ANOVA,  $p=0,001$  справа и  $p=0,001$  слева) у девушек достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами. Наибольшие значения систолического артериального давления наблюдаются в группе с избыточной МТ и ожирением по сравнению с группами с нормальной МТ и недостаточной МТ как среди юношей ( $p_{1-3}=0,002$  и  $p_{2-3}=0,015$  справа и  $p_{1-3}=0,002$  и  $p_{2-3}=0,009$  слева), так и среди девушек ( $p_{1-3}=0,024$  и  $p_{2-3}=0,023$ , слева и  $p_{1-2}=0,032$ ,  $p_{1-3}=0,003$  и  $p_{2-3}=0,042$  справа), соответственно.

**Заключение.** Раннее ремоделирование сосудов у молодёжи, ассоциированное с избыточной МТ и ожирением, характеризуется наличием более высоких значений КИМ в сочетании с физиологической адаптацией средней оболочки крупных артерий, в виде меньшей артериальной жесткости в ответ на тренирующее воздействие избыточной МТ/ожирения в этот возрастной период.

**Ключевые слова:** комплекс интима-медиа, сосудистая жесткость, избыточная масса тела, ожирение, лица молодого возраста.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 30/12/2024

**Рецензия получена** 27/02/2025

**Принята к публикации** 05/05/2025



**Для цитирования:** Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Ерёмин М. В., Гусева А. В., Ростовцева М. В., Звягинцева Е. М., Русиди А. В., Фурсова Е. Н. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и сосудистая жесткость у лиц молодого возраста с учётом индекса массы тела. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4320. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4320. EDN: QSCCYL

## Common carotid intima-media thickness and vascular stiffness in young adults taking into account body mass index

Evsevieve M. E.<sup>1</sup>, Sergeeva O. V.<sup>1</sup>, Eremin M. V.<sup>2</sup>, Guseva A. V.<sup>1</sup>, Rostovtseva M. V.<sup>1</sup>, Zvyagintseva E. M.<sup>1</sup>, Rusidi A. V.<sup>1</sup>, Fursova E. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University. Stavropol; <sup>2</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital. Stavropol, Russia

**Aim.** To assess the influence of body mass index (BMI) in young people on the carotid intima-media thickness (IMT), cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI) and some cardiovascular risk factors.

**Material and methods.** The study included 171 young people (75 males and 96 females) aged 18–25 years. All subjects were divided into 3 following groups depending on their BMI level: group 1 — underweight, group 2 — normal weight, group 3 — overweight and obesity. In these

groups, we determined the common carotid IMT using the RuScan 70P ultrasound system (NPO Scanner, Russia), the CAVI and ABI values using the Vasera VS-1500 system (Fukuda Denshi, Japan), as well as blood pressure (BP) and main cardiovascular risk factors.

**Results.** An association between BMI and left carotid IMT was revealed both among young men and among young women (ANOVA,  $p=0,023$  and  $p_{1-2}=0,049$ ). The ABI on the left (ANOVA,  $p=0,006$ ) and

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

e-mail: evsevieve@mail.ru

[Евсевьева М. Е.\* — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель Центра здоровья и антивозрастной медицины, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-9579-252X, Сергеева О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, Ерёмин М. В. — к.м.н., врач ЛОР-отделения, ORCID: 0000-0002-9971-8930, Гусева А. В. — старший лаборант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0007-4912-1638, Ростовцева М. В. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7508-0696, Звягинцева Е. М. — старший лаборант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0007-5947-3901, Русиди А. В. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3690-3020, Фурсова Е. Н. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8636-0987].

CAVI (ANOVA,  $p=0,001$  on the right and  $p=0,001$  on the left) in young women were significantly higher in the 1<sup>st</sup> group compared to the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups. The highest systolic BP is observed in the overweight and obesity group compared to the normal and underweight groups both among young men ( $p_{1-3}=0,002$  and  $p_{2-3}=0,015$  on the right and  $p_{1-3}=0,002$  and  $p_{2-3}=0,009$  on the left) and among young women ( $p_{1-3}=0,024$  and  $p_{2-3}=0,023$  on the left and  $p_{1-2}=0,032$ ,  $p_{1-3}=0,003$  and  $p_{2-3}=0,042$  on the right), respectively.

**Conclusion.** Early vascular remodeling in young people associated with overweight and obesity is characterized by higher IMT values in combination with physiological adaptation of large arterial media in the form of lower arterial stiffness in response to the training effect of overweight/obesity in this age period.

**Keywords:** intima-media thickness, vascular stiffness, overweight, obesity, young adults.

**Relationships and Activities:** none.

Evsevieve M. E.\* ORCID: 0000-0001-9579-252X, Sergeeva O. V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Eremin M. V. ORCID: 0000-0002-9971-

8930, Guseva A. V. ORCID: 0009-0007-4912-1638, Rostovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-7508-0696, Zvyagintseva E. M. ORCID: 0009-0007-5947-3901, Rusidi A. V. ORCID: 0000-0002-3690-3020, Fursova E. N. ORCID: 0000-0001-8636-0987.

\*Corresponding author:  
evsevieve@mail.ru

**Received:** 30/12/2024

**Revision Received:** 27/02/2025

**Accepted:** 05/05/2025

**For citation:** Evsevieve M. E., Sergeeva O. V., Eremin M. V., Guseva A. V., Rostovtseva M. V., Zvyagintseva E. M., Rusidi A. V., Fursova E. N. Common carotid intima-media thickness and vascular stiffness in young adults taking into account body mass index. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4320. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4320. EDN: QSCCYL

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МТ — масса тела, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонная(-ые) артерия(-и), САД — систолическое АД, СЖ — сосудистая жесткость, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор(-ы) риска, ANOVA — analysis of variance, CAVI — cardio-ankle vascular index.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Повышенные показатели толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и сосудистой жесткости обладают предиктивным потенциалом в отношении развития различных сердечно-сосудистых событий.

#### Что добавляют результаты исследования?

- У лиц молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с нормовесными сверстниками повышенены показатели артериального давления и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, но при этом снижен уровень сосудистой жесткости.
- Среди молодёжи при избыточной массе тела и ожирении имеют место разнонаправленные изменения различных оболочек крупных артерий.
- Существующую систему молодёжной диспансеризации следует оптимизировать в аспекте более широкого и более раннего внедрения комплексного ангиологического скрининга.

### Key messages

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

- Increased common carotid intima-media thickness and vascular stiffness have a predictive potential for various cardiovascular events.

#### What might this study add?

- In young adults with overweight and obesity, compared to their normal-weight peers, blood pressure and common carotid intima-media thickness are increased, but the level of vascular stiffness is reduced.
- Among young people with overweight and obesity, there are multidirectional changes of large arteries.
- The existing medical examination system for young people should be optimized in terms of wider and earlier implementation of comprehensive angiology screening.

## Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц трудоспособного возраста и смертность от них в Российской Федерации и во всем мире остаются на высоком уровне [1, 2]. Внедрение в Российской Федерации современных лечебно-диагностических технологий на базе целой сети профильных сердечно-сосудистых центров не

смогло сильно повлиять на указанные статистические параметры в отличие от показателя качества жизни. Понятно, что системы вторичной и третичной профилактики, нацеленные на уменьшение частоты развития обострений и осложнений в условиях наличия в сосудах гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек имеют свои ограничения в аспекте воздействия на патологиче-

ский процесс в сосудистой стенке. Только доклинические превентивные вмешательства способны оказать реальный тормозящий эффект на патогенетический механизм развития атеросклероза [3]. Крайне важно начинать их реализацию как можно раньше. Поэтому следует оптимизировать подходы к первичной профилактике атеросклероза на основе современной доклинической диагностики особенностей раннего сосудистого ремоделирования у лиц молодого возраста.

Показатель толщины комплекса интима-медиа (КИМ) является широко используемым маркером субклинического атеросклероза [4]. Этот показатель отражает преимущественно состояние интимы [5]. Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях (СА) — это уже общепризнанный прогностический показатель сердечно-сосудистого риска (ССР). Однако для формирования эффективной системы ранней первичной профилактики следует научиться диагностировать особенности сосудистой перестройки на преморбидном этапе развития патологического процесса у лиц молодого возраста с применением показателей, характеризующих ранние изменения в различных структурах артериальной стенки. Считается, что состояние интимы характеризует лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), отражающий баланс артериального давления (АД) в основных сосудистых бассейнах [6]. Для скрининга молодёжи перспективен также показатель сосудистой жесткости (СЖ) в виде сердечно-лодыжечного вакулярного индекса CAVI (cardio-ankle vascular index), который отражает состояние средней оболочки сосуда — меди [7, 8]. Предиктивный потенциал этих показателей в аспекте оценки риска развития сердечно-сосудистых событий в рамках популяционных исследований уже продемонстрирован [9].

Возможное воздействие различных факторов риска (ФР) на такие показатели сосудистого статуса, как толщина КИМ, ЛПИ и СЖ у молодёжи изучено явно недостаточно. Это в полной мере относится и к избыточной массе тела (МТ), и к ожирению [10]. Между тем, благодаря особенностям современного стиля жизни частота этого ФР в популяции за последние годы достигла масштабов эпидемии, которой подвержена не только молодёжь, но даже и дети [11-13]. Данные о влиянии избыточной МТ и ожирения на различные структуры артериальной стенки необходимы для более полной и объективной оценки ССР у лиц молодого возраста, от которой, в свою очередь, будет зависеть эффективность раннего профилактического вмешательства у этой социальной категории.

Поэтому цель настоящего исследования — оценка влияния индекса МТ (ИМТ) у лиц молодого возраста на показатели толщины КИМ СА, индекса CAVI, ЛПИ и некоторых факторов ССР.

## Материал и методы

В исследование включен 171 молодой человек (75 юношей и 96 девушек) в возрасте от 18 до 25 лет. Критерии включения в исследование: возраст 18-25 лет, добровольное информированное согласие на обследование. Критерии невключения: прием лекарственных препаратов, отказ от участия в исследовании, вторичная артериальная гипертензия (АГ), беременность и период лактации, наличие таких заболеваний в анамнезе как хронические некоронарогенные заболевания миокарда, сахарный диабет любого типа, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки и др. Также критерием невключения считалось наличие на момент обследования острых респираторных заболеваний и обострения хронических заболеваний. Исследование проведено с соблюдением этических норм, соответствующих принципам Хельсинкской декларации, и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России, протокол заседания № 87 от 22.01.2020. Всем обследуемым определяли рост и МТ и рассчитывали ИМТ; затем их разделили на 3 группы с учетом вариантов ИМТ и пола: 1-я группа — недостаточная МТ (28 человек, из них 12 юношей), 2-я группа — нормальная МТ (104 человека, из них 37 юношей), и 3-я группа — избыточная МТ и ожирение (39 человек, из них 26 юношей). Варианты ИМТ выделялись в соответствии с классификацией, используемой Европейской ассоциации превентивной, предиктивной и персонализированной медицины (ЕРМА): ИМТ  $<19$  кг/м<sup>2</sup> — дефицит МТ у женщин, ИМТ  $<20$  кг/м<sup>2</sup> — дефицит МТ у мужчин, ИМТ  $>25,0$  кг/м<sup>2</sup> — избыточная МТ и ожирение [14, 15]. Показатель КИМ общей СА (ОСА) определяли с помощью ультразвукового сканера "РуСкан 70П" (НПО "Сканер", Россия). Ангиологический скрининг выполнялся на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) с определением CAVI и ЛПИ справа и слева. Обследуемым накладывали 4 сфигмоманжеты на плечи и лодыжки с 2-х сторон, электрокардиографические электроды на запястья и датчик для фонокардиографии во 2-е межреберье слева от грудины. Уровень АД измеряли на аппарате Omron ("Healthcare", Япония). Гипотонию диагностировали при АД  $<100/60$  мм рт.ст., оптимальное и нормальное офисное давление — при АД 100-129/60-84 мм рт.ст., нормальным высоким АД считали значения 130-139/85-89 мм рт.ст., АГ диагностировали при АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. [16]. Выполнялось анкетирование по выявлению различных ФР по специализированному опроснику, сформированному сотрудниками университетского центра здоровья. Среди ФР оценивались статус курения, отягощенная наследственность по ССЗ и наличие хронических инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний. Среди последних чаще всего встречались заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, синусит) и хронический пиелонефрит. При анкетировании инфекционно-воспалительного фактора учитывались данные из соответствующей медицинской документации и данные анамнеза. Принималось во внимание наличие ССЗ у ближайших родственников в трудоспособном возрасте (женщины до 55 лет, мужчины до 65 лет).

В каждой группе соотносили толщину КИМ на правой ОСА с CAVI-R, ЛПИ справа и АД на правой руке, а КИМ на левой ОСА соотносили с CAVI-L, ЛПИ слева и АД на левой руке.

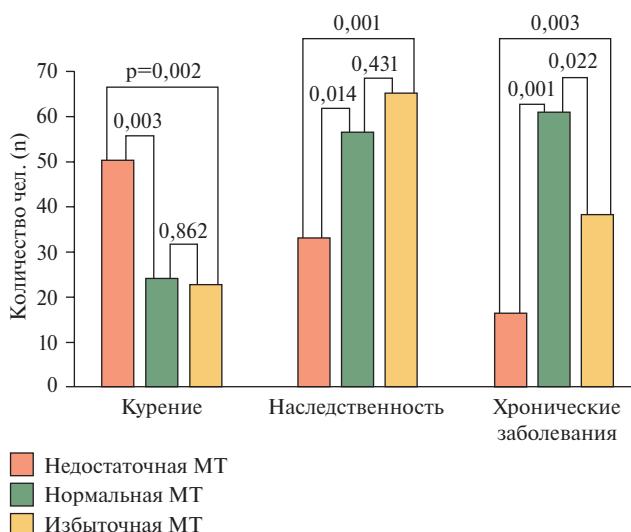


Рис. 1 Некоторые ФР ССЗ у юношей.  
Примечание: МТ — масса тела.

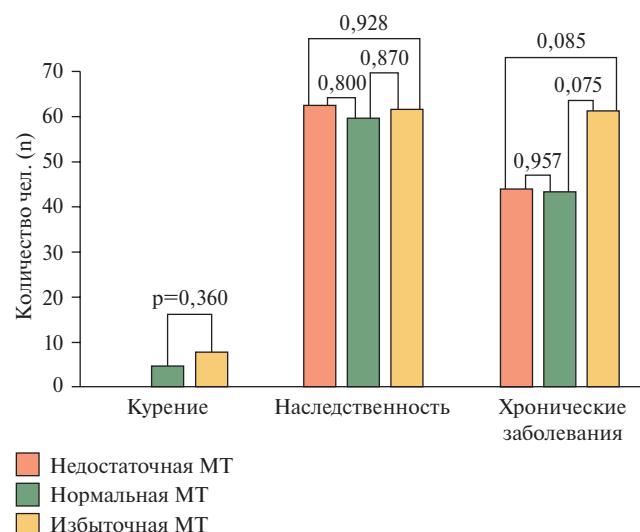


Рис. 2 Некоторые ФР ССЗ у девушек.  
Примечание: МТ — масса тела.

Сбор и формирование базы данных проводились в программе Excel 2019 (Microsoft, США). Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ SPSS Statistic 26.0 (IBM Statistic, США). Количественные параметры отображены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), качественные же представлены как абсолютные (n) и относительные величины (%). Нормальное распределение данных подтверждено с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При оценке количественных показателей в двух группах применяли критерий Стьюдента, а категориальных —  $\chi^2$ . Для сравнения средних значений трех групп использовался дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. С учетом количества степеней свободы критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017.

## Результаты

Анализ показателей сосудистого статуса лиц молодого возраста с учётом варианта их МТ показывает, что группе юношей с избыточной МТ и ожирением (таблица 1) соответствуют наибольшие значения толщины КИМ, особенно со стороны левой ОСА. Различия между группами достигают достоверного уровня по результатам применения статистической системы ANOVA (analysis of variance) ( $p=0,023$ ), а также при сравнении 3 группы с 1 и 2 группами —  $p_{1-3}=0,007$  и  $p_{2-3}=0,009$ , соответственно. Ассоциации между вариантами МТ и ЛПИ не прослеживается ни слева, ни справа. Наиболее высокие значения CAVI наблюдаются в 1-й группе, а низкие — в 3, хотя различия между этими группами не достигли статистической значимости. Со стороны как систолического АД (САД) с двух сторон, так и диастолического АД (ДАД) справа у юношей средние значения этих показателей среди лиц с избыточной МТ и ожирением выше, чем у лиц с нормальной или недоста-

точной МТ. Различия между группами по первому параметру достоверны по результатам применения однофакторного дисперсионного анализа ( $p=0,02$  справа и  $p=0,03$  слева). При этом со стороны САД у юношей с избыточной МТ и ожирением имеются достоверные различия по сравнению со сверстниками из групп как с недостаточной, так и с нормальной МТ —  $p_{1-3}=0,002$  и  $p_{2-3}=0,015$  справа и —  $p_{1-3}=0,002$  и  $p_{2-3}=0,009$  слева, соответственно. К тому же имеет место некоторое различие уровней АД слева и справа. Частота случаев повышенного АД выше в 3 группе с достижением статистически значимых различий между сравниваемыми группами ( $\chi^2_{1-2}=0,002$ ,  $\chi^2_{1-3}=0,001$  и  $\chi^2_{2-3}=0,03$  справа и  $\chi^2_{1-2}=0,002$ ,  $\chi^2_{1-3}=0,001$  и  $\chi^2_{2-3}=0,03$  слева). Процент курящих (рисунок 1) достоверно выше в группе с недостаточной МТ, чем в группах с нормальной и избыточной МТ ( $\chi^2_{1-2}=0,003$ ,  $\chi^2_{1-3}=0,002$ ). Количество обследованных с отягощенной наследственностью по ССЗ достоверно больше в 3 группе ( $\chi^2_{1-2}=0,014$ ,  $\chi^2_{1-3}=0,001$ ). Частота хронических заболеваний самая высокая в группе с нормальной МТ ( $\chi^2_{1-2}=0,004$ ,  $\chi^2_{1-3}=0,003$ ,  $\chi^2_{2-3}=0,022$ ).

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что среди обследованных девушек наибольшие значения показателя КИМ с левой стороны наблюдаются в группе с нормальной МТ. Различия достоверны между 1 и 2 группами ( $p_{1-2}=0,049$ ). ЛПИ слева у девушек достоверно выше в 1 группе, чем во 2 и 3 группах  $p_{1-3}=0,002$  и  $p_{2-3}=0,004$ , соответственно. В рамках анализа по системе ANOVA различия по ЛПИ слева достигают статистически значимого уровня ( $p=0,006$ ). Также наблюдается ассоциация показателя ИМТ и CAVI. Наиболее высоким значениям ИМТ соответствуют самые низкие показатели CAVI справа и слева, достоверно по результатам

Таблица 1

Некоторые гемодинамические показатели и ФР у юношес с учетом МТ (n=75)

| Показатель            | Недостаточная<br>МТ (n=12) | Нормальная МТ<br>(n=37) | Избыточная МТ/<br>ожирение (n=26) | p/χ <sup>2</sup>   | ANOVA |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--|-------|
| С правой стороны      |                            |                         |                                   |  |       |
| КИМ, M±SD             | 0,468±0,023                | 0,465±0,012             | 0,475±0,016                       | p <sub>1-2</sub> =0,459<br>p <sub>1-3</sub> =0,397<br>p <sub>2-3</sub> =0,306  | 0,878 |
| ЛПИ справа, M±SD      | 1,054±0,021                | 1,047±0,013             | 1,06±0,017                        | p <sub>1-2</sub> =0,390<br>p <sub>1-3</sub> =0,385<br>p <sub>2-3</sub> =0,229  | 0,750 |
| R-CAVI, M±SD          | 5,937±0,143                | 5,721±0,117             | 5,708±0,111                       | p <sub>1-2</sub> =0,167<br>p <sub>1-3</sub> =0,119<br>p <sub>2-3</sub> =0,469  | 0,541 |
| САД (мм рт.ст.), M±SD | 122±2,090                  | 129±1,96                | 135±3,05                          | p <sub>1-2</sub> =0,186<br>p <sub>1-3</sub> =0,002<br>p <sub>2-3</sub> =0,015  | 0,02  |
| ДАД (мм рт.ст.), M±SD | 76±2,00                    | 77±1,17                 | 79±1,82                           | p <sub>1-2</sub> =0,339<br>p <sub>1-3</sub> =0,069<br>p <sub>2-3</sub> =0,113  | 0,512 |
| Уровни АД, n (%)      |                            |                         |                                   |  |       |
| — гипотония (n=2)     | 0                          | 1 (2,7)                 | 1 (3,8)                           | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,1<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,051<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,666   |       |
| — нормотония (n=36)   | 10 (83,3)                  | 19 (51,4)               | 7 (26,9)                          | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,006<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,000<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,006 |       |
| — АГ/ПГ (n=37)        | 2 (16,7)                   | 17 (45,9)               | 18 (69,2)                         | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,001<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,001<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,03  |       |
| С левой стороны       |                            |                         |                                   |  |       |
| КИМ, M±SD             | 0,422±0,024                | 0,441±0,014             | 0,491±0,014                       | p <sub>1-2</sub> =0,247<br>p <sub>1-3</sub> =0,007<br>p <sub>2-3</sub> =0,009  | 0,023 |
| ЛПИ слева, M±SD       | 1,037±0,018                | 1,059±0,015             | 1,058±0,015                       | p <sub>1-2</sub> =0,211<br>p <sub>1-3</sub> =0,197<br>p <sub>2-3</sub> =0,494  | 0,669 |
| L-CAVI, M±SD          | 5,993±0,143                | 5,829±0,118             | 5,696±0,103                       | p <sub>1-2</sub> =0,234<br>p <sub>1-3</sub> =0,054<br>p <sub>2-3</sub> =0,211  | 0,388 |
| САД (мм рт.ст.), M±SD | 122±3,06                   | 127±1,74                | 134±3,16                          | p <sub>1-2</sub> =0,221<br>p <sub>1-3</sub> =0,002<br>p <sub>2-3</sub> =0,009  | 0,03  |
| ДАД (мм рт.ст.), M±SD | 74±2,06                    | 77±1,22                 | 76±1,77                           | p <sub>1-2</sub> =0,339<br>p <sub>1-3</sub> =0,069<br>p <sub>2-3</sub> =0,113  | 0,512 |
| Уровни АД, n (%)      |                            |                         |                                   |  |       |
| — гипотония (n=2)     | 0                          | 1 (2,7)                 | 1 (3,8)                           | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,1<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,051<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,666   |       |
| — нормотония (n=36)   | 10 (83,3)                  | 19 (51,4)               | 7 (26,9)                          | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,006<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,001<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,006 |       |
| — АГ/ПГ (n=37)        | 2 (16,7)                   | 17 (45,9)               | 18 (69,2)                         | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,001<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,001<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,03  |       |

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МТ — масса тела, ПГ — прегипертензия, САД — систолическое АД, ФР — факторы риска, ANOVA — analysis of variance, CAVI — cardio-ankle vascular index, M±SD — среднее ± стандартное отклонение.

статистической системы ANOVA ( $p=0,001$  справа и  $p=0,001$  слева). При этом справа  $p_{1-2}=0,022$ ,  $p_{1-3}=0,001$  и  $p_{2-3}=0,001$ , а слева  $p_{1-2}=0,031$ ,  $p_{1-3}=0,001$  и  $p_{2-3}=0,001$ , соответственно. Более высокий уровень САД наблюдается среди лиц с избыточной МТ и ожирением. Справа САД достигает значимого уровня различий при сравнении 3 группы с 1 и 2 группами —  $p_{1-3}=0,024$  и  $p_{2-3}=0,023$ , соответственно, с левой стороны значимость различий имеет место между всеми группами —  $p_{1-2}=0,032$ ,  $p_{1-3}=0,003$  и  $p_{2-3}=0,042$ , при применении однофакторного дисперсионного анализа  $p=0,02$  слева. Наибольший уровень абсолютных значений САД отмечается в 3 группе. Частота случаев повышенного АД среди девушек наибольшая среди лиц с избыточной МТ и ожирением, различия достоверны между 1 и 3 группами  $\chi^2_{1-3}=0,048$ . Ассоциаций между ИМТ и другими ФР, представленными на рисунке 2, среди девушек не обнаружено.

## Обсуждение

В аспекте изложенных результатов проведенного нами комплексного изучения показателей сосудистого статуса у молодёжи стоит отметить, что подобный подход к исследованию проблемы раннего сосудистого ремоделирования поддерживается целым рядом авторов. Например, в одном из недавних обзоров [17], посвященных анализу современных источников относительно роли своевременной диагностики субклинического атеросклероза для осуществления ранней профилактики ишемического инсульта, обсуждались такие маркёры сосудистого статуса, как толщина КИМ и ригидность каротидных артерий. Атеросклероз СА, являющийся основной и потенциально предотвратимой причиной развития инсульта, начинается в раннем возрасте и незаметно прогрессирует с годами. В указанном обзоре подчёркивается, что существует хорошо документированная связь между указанными параметрами в молодые годы и цереброваскулярными событиями в последующем периоде жизни. Другие авторы также считают, что КИМ является надежным маркером сосудистого ремоделирования у молодых людей, у которых ещё не происходит образования бляшек или кальцификации артерий [18]. Вместе с тем, полезность измерения толщины КИМ для улучшения моделей оценки ССР продолжает интенсивно обсуждаться. Жесткость артерий также в значительной степени связана с угрозой развития сосудистых событий. Уже доказано, что показатель СЖ повышает ценность существующего подхода к прогнозированию риска, основанного на Фремингемской рискометрической системе [19], это касается лиц с промежуточным ССР.

Относительно влияния МТ на такие показатели ремоделирования, как КИМ и СЖ у лиц молодого возраста, наши результаты противоречат неко-

торым данным литературы по этому вопросу [4, 20]. При этом, однако, часть выполненных разработок согласуется с представленными нами фактами. Например, некоторые авторы целенаправленно изучали вклад ИМТ в изменение толщины КИМ в разные периоды жизни (детство, подростковый и юношеский возраст) [21]. Ими установлено, что кумулятивное воздействие более высоких уровней ИМТ на протяжении указанных возрастных периодов было связано с более высоким уровнем толщины КИМ. Заслуживает внимания ещё одно крупное исследование The EVA-Tyrol Study (The Tyrolean Early Vascular Ageing) [22], которое посвящено изучению влияния основных ФР, включая ожирение, на развитие ранней сосудистой патологии на основе повторных ультразвуковых исследований СА в общей молодёжной популяции. Исследователи делают заключение о том, что изученные факторы позволяют прогнозировать увеличение КИМ уже в подростковом возрасте.

Доказательства связи между ожирением и увеличением толщины КИМ и жесткостью СА у молодых людей получены недавно в ходе популяционного исследования KIGGS (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) [23]. Большинство показателей ожирения на исходном этапе и при последующем наблюдении были положительно связаны как с толщиной КИМ, так и с несколькими параметрами жесткости СА. Иными словами, по влиянию МТ на толщину КИМ наши результаты совпадают с этими данными, в то же время они противоречат данным по СЖ. Вместе с тем, описанное нами у молодых людей её снижение на фоне увеличения МТ, названное нами "молодёжным парадоксом ожирения" [24, 25] согласуется с результатами ряда исследований, ранее выполненных на детском и подростковом контингенте [26, 27]. Их авторы объясняют выявленный феномен физиологической адаптивной реакцией сердечно-сосудистой системы по типу тренирующего эффекта повышенной физической нагрузки, в роли которой выступает повышенная МТ сама по себе. Однако при сравнении данных по СЖ следует учитывать методику, с помощью которой она оценивалась. Большинство из приведённых здесь исследований основаны на ультразвуковой оценке локальной СЖ, в то время как мы использовали интегративный функциональный показатель CAVI. Увеличение толщины КИМ при ожирении исследователи склонны объяснять влиянием АГ [28], которая обычно развивается на фоне метаболических нарушений уже в молодом возрасте, и наши данные также подтверждают такую возможность.

Таким образом, собственные результаты и данные современной литературы свидетельствуют о большом диагностическом значении оценки толщины КИМ у лиц молодого возраста для раннего выявления случаев изменений со стороны интимы, а также о роли одновременной оценки СЖ для

Таблица 2

Некоторые гемодинамические показатели и ФР у девушек с учетом МТ (n=96)

| Показатель            | Недостаточная<br>МТ (n=16) | Нормальная МТ<br>(n=67) | Избыточная МТ/<br>ожирение (n=13) | p/χ <sup>2</sup>   | ANOVA |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--|-------|
| С правой стороны      |                            |                         |                                   |  |       |
| КИМ, M±SD             | 0,408±0,015                | 0,409±0,007             | 0,434±0,015                       | p <sub>1-2</sub> =0,491<br>p <sub>1-3</sub> =0,116<br>p <sub>2-3</sub> =0,076  | 0,343 |
| ЛПИ справа, M±SD      | 1,045±0,017                | 1,056±0,010             | 1,010±0,021                       | p <sub>1-2</sub> =0,314<br>p <sub>1-3</sub> =0,099<br>p <sub>2-3</sub> =0,033  | 0,163 |
| R-CAVI, M±SD          | 5,894±0,159                | 5,570±0,067             | 4,892±0,170                       | p <sub>1-2</sub> =0,022<br>p <sub>1-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-3</sub> =0,001  | 0,001 |
| САД (мм рт.ст.), M±SD | 114±2,85                   | 117±1,11                | 122±2,75                          | p <sub>1-2</sub> =0,159<br>p <sub>1-3</sub> =0,024<br>p <sub>2-3</sub> =0,023  | 0,064 |
| ДАД (мм рт.ст.)       | 73±1,87                    | 73±0,94                 | 74±1,87                           | p <sub>1-2</sub> =0,494<br>p <sub>1-3</sub> =0,335<br>p <sub>2-3</sub> =0,313  | 0,882 |
| Уровни АД, n (%)      |                            |                         |                                   |  |       |
| — гипотония (n=5)     | 2 (12,5)                   | 3 (4,5)                 | 0                                 | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,052<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,001<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,034 |       |
| — нормотония (n=81)   | 12 (75)                    | 58 (86,5)               | 11 (84,6)                         | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,366<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,447<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,885 |       |
| — АГ/ПГ (n=10)        | 2 (12,5)                   | 6 (9)                   | 2 (15,4)                          | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,450<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,583<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,195 |       |
| С левой стороны       |                            |                         |                                   |  |       |
| КИМ слева, M±SD       | 0,383±0,014                | 0,411±0,011             | 0,398±0,015                       | p <sub>1-2</sub> =0,049<br>p <sub>1-3</sub> =0,239<br>p <sub>2-3</sub> =0,237  | 0,226 |
| ЛПИ слева, M±SD       | 1,091±0,019                | 1,063±0,009             | 1,005±0,020                       | p <sub>1-2</sub> =0,087<br>p <sub>1-3</sub> =0,002<br>p <sub>2-3</sub> =0,004  | 0,006 |
| L-CAVI, M±SD          | 5,956±0,144                | 5,680±0,062             | 5,038±0,151                       | p <sub>1-2</sub> =0,031<br>p <sub>1-3</sub> =0,001<br>p <sub>2-3</sub> =0,001  | 0,001 |
| САД (мм рт.ст.), M±SD | 111±2,38                   | 116±1,17                | 120±2,15                          | p <sub>1-2</sub> =0,032<br>p <sub>1-3</sub> =0,003<br>p <sub>2-3</sub> =0,042  | 0,02  |
| ДАД (мм рт.ст.), M±SD | 71±1,94                    | 73±0,85                 | 73±2,14                           | p <sub>1-2</sub> =0,229<br>p <sub>1-3</sub> =0,297<br>p <sub>2-3</sub> =0,483  | 0,751 |
| Уровни АД, n (%)      |                            |                         |                                   |  |       |
| — гипотония (n=5)     | 2 (12,5)                   | 3 (4,5)                 | 0                                 | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,439<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,1<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,439   |       |
| — нормотония (n=81)   | 13 (81,3)                  | 57 (85,1)               | 11 (84,6)                         | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,768<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,797<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,969 |       |
| — АГ/ПГ (n=10)        | 1 (6,2)                    | 7 (10,4)                | 2 (15,4)                          | χ <sup>2</sup> <sub>1-2</sub> =0,303<br>χ <sup>2</sup> <sub>1-3</sub> =0,048<br>χ <sup>2</sup> <sub>2-3</sub> =0,325 |       |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МТ — масса тела, ПГ — прегипертензия, САД — систолическое АД, ФР — факторы риска, ANOVA — analysis of variance, CAVI — cardio-ankle vascular index, M±SD — среднее ± стандартное отклонение.

диагностики отклонений в состоянии меди артериальной стенки на раннем доклиническом этапе развития ССЗ, которые обычно диагностируются слишком поздно.

**Ограничения исследования:** немногочисленность обследованной группы, одномоментный характер исследования.

## Заключение

Более высокие значения толщины КИМ ОСА при избыточной МТ свидетельствуют о раннем ремоделировании внутренней сосудистой оболочки и имеют место как у юношей, так и у девушек. Различия заключаются лишь в преимущественной стороне описанного поражения: у первых этот процесс больше выражен слева, а у вторых — справа.

Показатель СЖ типа CAVI у молодёжи при избыточной МТ и ожирении демонстрирует с обеих

сторон обратную тенденцию в сторону улучшения эластического потенциала артериальной стенки, что подтверждает наличие физиологической адаптивной реакции в этом возрасте со стороны средней сосудистой оболочки в ответ на воздействие этого ФР. У девушек описанный феномен выражен сильнее.

Показатель ЛПИ, отражающий при меньших значениях поражение преимущественно внутренней оболочки артерий, у юношей не демонстрирует каких-либо ассоциаций с индексом МТ. У девушек же с избыточной МТ и ожирением, напротив, с обеих сторон имеют место наименьшие значения этого показателя.

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

## Литература/References

1. Kakorina EP, Samorodskaya IV, Martsevich SYu. Topical issues of myocardial infarction incidence statistics. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):5928. (In Russ.) Какорина Е. П., Самородская И. В., Марцевич С. Ю. Актуальные вопросы формирования статистики заболеваемости инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):5928. doi:10.15829/1560-4071-2024-5928.
2. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019; (11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартава Н. Э., Виллевальде С. В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
3. Larina VN, Mkrtchyan DS, Kuznetsova VA, et al. Possible Approaches to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(5):831-41. (In Russ.) Ларина В. Н., Мкртычев Д. С., Кузнецова В. А. и др. Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):831-41. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-12.
4. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(2):468-78. doi:10.1016/j.jcmg.2019.08.026.
5. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. Lancet Oncol. 2016;17(9):1325-34. doi:10.1016/S1470-2045(16)30215-7.
6. Trifonova SS, Gaisenok OV, Sidorenko BA. Application of Methods of Assessment of Vascular Wall Stiffness in Clinical Practice: Capabilities of Cardio-Ankle Vascular Index. Kardiologiiia. 2015; 55(4):61-6. (In Russ.) Трифонова С. С., Гайсёнок О. В., Сидоренко Б. А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Кардиология. 2015;55(4):61-6. doi:10.18565/cardio.2015.4.61-66.
7. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Kudryavtseva VD, et al. EVA syndrome and hypertension in young people according to the work of the University Health Center of the StSMU. Arterial Hypertension. 2023;29(5):505-17. (In Russ.) Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Кудрявцева В. Д. и др. Синдром ЕВА и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста по данным работы Университетского центра здоровья СтГМУ. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):505-17. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-505-517.
8. Asghari G, Nikparast A, Mahdavi M, et al. Diagnostic performance of different anthropometric indices among Iranian adolescents for intima media thickness in early adulthood: A prospective study and literature review. Front Nutr. 2023;10:1098010. doi:10.3389/fnut.2023.1098010.
9. Yasuharu T, Setoh K, Kawaguchi T, et al. Nagahama study group. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index are associated with future cardiovascular events in a general population: The Nagahama Study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(7):1390-8. doi:10.1111/jch.14294.
10. Evseyeva MY, Eremin MV, Rostovtseva MV, et al. Preventive Screening of Young People from the Perspective of Vascular Aging Phenotypes: the Role of Body Weight. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(1):42-8. (In Russ.) Евсевьева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В. и др. Профилактический скрининг молодёжи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):42-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-14.
11. Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Obesity: the modern approach to the problem. Obesity and metabolism. 2016;13(1):3-8. (In Russ.) Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):3-8. doi:10.14341/omet201613-8.
12. Burenkov YuV, Shevtsova VI, Krasnorutskaya ON, et al. Predictors of a metabolically unhealthy obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(2):4212. (In Russ.) Буренков Ю. В., Шевцова В. И., Красноруцкая О. Н. и др. Предикторы формирования метаболически нездорового фенотипа ожирения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(2): 4212. doi:10.15829/1728-8800-2025-4212.

13. Vinter DA, Mustafina SV, Rymar OD, et al. Behavioral and social risk factors for metabolically unhealthy obesity: data from a 12-year prospective study in the Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):4997. (In Russ.) Винтер Д. А., Мустафина С. В., Рымар О. Д. и др. Вклад поведенческих и социальных факторов риска в развитие метаболически нездорового ожирения по данным двенадцатилетнего проспективного исследования в российской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):4997. doi:10.15829/1560-4071-2022-4997.
14. Golubnitschaja O. Flammer Syndrome in the Global Context — The "U-Shape" of Health Risks. In: Golubnitschaja O., ed. Flammer Syndrome: From Phenotype to Associated Pathologies, Prediction, Prevention and Personalisation. Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine. Switzerland: Springer Nature AG; 2019:1-8. ISBN: 978-3-030-13550-8.
15. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon D, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):944-53. doi:10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
16. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.
17. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *CardiolTher*. 2022;11(2):231-47. doi:10.1007/s40119-022-00261-x.
18. Averkin NS, Fedorova MG, Latynova IV, et al. The relationship between the individual morphometric parameters of the arterial wall and their dependence on age. News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences. 2020;2(54):99-108. (In Russ.) Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Латынова И. В. и др. Взаимосвязь между отдельными морфометрическими параметрами артериальной стенки и их зависимость от возраста. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2020;2(54):99-108. doi:10.21685/2072-3032-2020-2-10.
19. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
20. Eikås JG, Gerdts E, Halland H, et al. Arterial Stiffness in Overweight and Obesity: Association with Sex, Age, and Blood Pressure. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(5):435-43. doi:10.1007/s40292-023-00593-2.
21. Evans JT, Buscot MJ, Fraser BJ, et al. Life-period associations of body mass index with adult carotid intima-media thickness: The Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Prev Med*. 2024;189:108128. doi:10.1016/j.ypmed.2024.108128.
22. Kiechl SJ, Staudt A, Stock K, et al. Early Vascular Ageing (EVA) Study Group. Predictors of Carotid Intima-Media Thickness Progression in Adolescents-The EVA-Tyrol Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e020233. doi:10.1161/JAHA.120.020233.
23. Büschges J, Schaffrath Rosario A, Schienkiewitz A, et al. Vascular aging in the young: New carotid stiffness centiles and association with general and abdominal obesity — The KIGGS cohort. *Atherosclerosis*. 2022;355:60-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.003.
24. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Rusidi AV, et al. Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5739. (In Russ.) Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Русиди А. В. и др. Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5739. doi:10.15829/1560-4071-2024-5739.
25. Evseyeva ME, Eremin MV, Rostovtseva MV, et al. Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia. *Arterial Hypertension*. 2021;27(2):188-205. (In Russ.) Евсевьева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В. и др. Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(2):188-205. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-188-205.
26. Zaikina MP, Kapustina VA, Savel'ev SI. Obesity paradox in patients with cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 (analytical review). *Health care of the Russian Federation*. 2021;65(2):135-42. (In Russ.) Заикина М. П., Капустина В. А., Савельев С. И. Парадокс ожирения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете (аналитический обзор). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(2):135-42. doi:10.47470/0044-197X-2021-65-2-135-142.
27. Charakida M, Jones A, Falaschetti E, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2643-50. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1017.
28. Meng Y, Sharman JE, Koskinen JS, et al. Blood Pressure at Different Life Stages Over the Early Life Course and Intima-Media Thickness. *JAMA Pediatr*. 2024;178(2):133-41. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.5351.

# Снижение массы тела как предиктор смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин: 34-летнее когортное проспективное наблюдение

Долгалёв И. В., Сапринова Т. В., Иванова А. Ю.

ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск, Россия

**Цель.** Изучить влияние направленности динамики массы тела (МТ) как фактора, определяющего риск) смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин в 34-летнем проспективном наблюдении когорты неорганизованной популяции г. Томска.

**Материал и методы.** Выполнено 34-летнее проспективное исследование. В когорту вошли 1546 человек в возрасте 20-59 лет. 1988-1991 гг — измерение антропометрических параметров, расчет индекса МТ. 2002-2005 гг — повторное обследование когорты, оценка МТ. 2022 г — изучение влияния направленности динамики МТ на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от всех причин.

**Результаты.** Предшествующее снижение МТ более чем на 5% сопровождается повышением риска смерти от всех причин в 1,6 раза в сравнении с лицами, чья МТ оставалась стабильной, и в 2,3 раза выше по сравнению с теми, чья МТ за время наблюдения увеличилась. Риск смерти от ССЗ в случае снижения МТ выше в 1,7 и 3 раза, соответственно. Наилучшая 17-летняя выживаемость установлена среди лиц, у которых произошло увеличение МТ более чем на 5%.

**Заключение.** Снижение МТ более чем на 5% является независимым предиктором смерти от ССЗ и от всех причин. При оценке риска смерти от ССЗ и от всех причин важно учитывать не только

текущий показатель МТ, но и предшествующую направленность её динамики.

**Ключевые слова:** индекс массы тела, динамика массы тела, масса тела, парадокс ожирения, проспективное исследование, риск смерти, сердечно-сосудистые заболевания, снижение массы тела.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 31/03/2025

**Рецензия получена** 19/04/2024

**Принята к публикации** 10/07/2025



**Для цитирования:** Долгалёв И. В., Сапринова Т. В., Иванова А. Ю. Снижение массы тела как предиктор смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин: 34-летнее когортное проспективное наблюдение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4405. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4405. EDN: MKUHOD

## Weight loss as a predictor of cardiovascular and all-cause death: a 34-year prospective cohort follow-up

Dolgalev I. V., Saprina T. V., Ivanova A. Yu.

Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

**Aim.** To study the influence of body weight changes as a factor determining the risk of cardiovascular and all-cause death in a 34-year prospective follow-up of a Tomsk population cohort.

**Material and methods.** This 34-year prospective study included 1546 people aged 20-59 years. In 1988-1991, anthropometric measurement and calculation of body mass index were performed, while in 2002-2005 — re-examination of the cohort with body weight assessment. In 2022, we studied the effect of body weight changes on cardiovascular and all-cause mortality.

**Results.** Prior body weight decreases by more than 5% is accompanied by an increase in all-cause death risk by 1,6 times compared to individuals with stable weight, and 2,3 times higher compared to those with body weight increased during the follow-up period. Cardiovascular death risk in the case of body weight decrease is 1,7 and 3 times higher, respectively. The best 17-year survival was established among individuals with an increase who had an increase in BW by more than 5%.

**Conclusion.** A decrease in body weight by more than 5% is an independent predictor of cardiovascular and all-cause death. When assessing the cardiovascular and all-cause death risks, not only the current body weight should be taken into account, but also the previous direction of its changes.

**Keywords:** body mass index, body mass changes, body weight, obesity paradox, prospective study, death risk, cardiovascular disease, weight loss.

**Relationships and Activities:** none.

Dolgalev I. V. ORCID: 0000-0003-2658-0181, Saprina T. V. ORCID: 0000-0001-9011-8720, Ivanova A. Yu.\* ORCID: 0000-0003-4140-9067.

\*Corresponding author:  
a181288@yandex.ru

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

e-mail: a181288@yandex.ru

[Долгалёв И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2658-0181, Сапринова Т. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-9011-8720, Иванова А. Ю.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4140-9067.]

Received: 31/03/2025

Revision Received: 19/04/2024

Accepted: 10/07/2025

For citation: Dolgalev I.V., Saprina T.V., Ivanova A.Yu. Weight loss as a predictor of cardiovascular and all-cause death: a 34-year prospec-

ИМТ — индекс массы тела, ИзБМТ — избыточная масса тела, МТ — масса тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, RR — relative risk (относительный риск), HR — hazard ratio (отношение рисков).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Повышенная масса тела (МТ) — важный модифицируемый фактор риска кардиоваскулярной патологии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Предшествующее непреднамеренное снижение МТ более, чем на 5% сопровождается значительным повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин, а увеличение МТ на >5% — улучшением показателей выживаемости.
- При оценке риска смерти важно учитывать не только текущий показатель МТ, но и предшествующую направленность динамики МТ.

### Key messages

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

- Increased body weight is an important modifiable risk factor for cardiovascular disease and cardiovascular and all-cause death.

#### What might this study add?

- Previous unintentional decrease in body weight by more than 5% is associated with a significant increase in the risk of cardiovascular and all-cause death, while an increase by >5% is associated with improved survival.
- When assessing the cardiovascular and all-cause death risks, not only the current body weight should be taken into account, but also the previous direction of its changes.

## Введение

Повышенная масса тела (МТ) до степени избыточной и ожирения — один из важнейших модифицируемых факторов риска (ФР) кардиоваскулярной патологии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от всех причин, который становится причиной более 1,3 млн случаев смерти/год.<sup>1</sup> Наряду с этим распространенность избыточной МТ (ИзБМТ) и ожирения продолжает возрастать с каждым годом: в 2022г ИзБМТ имели 43% взрослого населения, ожирение — 16%, что более чем в два раза превышает показатели 1990г.<sup>2</sup> Вместе с тем, в последние десятилетия в ряде исследований описана обратная зависимость между индексом МТ (ИМТ), его динамикой и риском развития неблагоприятных исходов у лиц, имеющих хронические заболевания, а в научной литературе прочно обосновался термин "парадокс ожирения" [1-5]. Однако в другом современном исследовании эта закономерность не нашла своего подтверждения [6].

Цель исследования — изучить влияние направленности динамики МТ как фактора, определяющего риск смерти от ССЗ и от всех причин в 34-летнем проспективном наблюдении когорты неорганизованной популяции города Томска.

## Материал и методы

В работе представлены результаты 34-летнего проспективного когортного исследования "Динамика и прогностическая значимость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний", выполненного в неорганизованной популяции г. Томска (1988-2022гг) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации [7, 8].

Исследование проведено в 3 этапа. На I этапе (1988-1991гг) по спискам квартир жилищно-эксплуатационных управлений с использованием таблицы случайных чисел произведена выборка. Обследовано 1546 человек (916 женщин и 630 мужчин) в возрасте 20-59 лет. Изучена распространенность конвенционных ФР, в т.ч. оценивались антропометрические параметры. Измерение МТ проводилось на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Затем последовал 17-летний период наблюдения. Со стороны исследователей какие-либо воздействия на когорту не оказывались.

На II этапе (2002-2005гг) проведено повторное измерение МТ. В зависимости от выявленной направленности динамики МТ для последующего наблюдения выделены 3 группы. В первую группу вошли мужчины и женщины, МТ которых за предшествующий период

<sup>1</sup> <https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-05-2022-obesity-causes-cancer-and-is-major-determinant-of-disability-and-death-warns-new-who-report>.

<sup>2</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Таблица 1

RR смерти от всех причин в зависимости от направленности динамики МТ

| Возраст, годы | Динамика МТ   | N   | Общая смертность |     |      | $\chi^2$ | p      | RR   | 95% ДИ    |
|---------------|---------------|-----|------------------|-----|------|----------|--------|------|-----------|
|               |               |     | 1000 ЧЛН         | n   | %    |          |        |      |           |
| 37-76         | + >5%         | 465 | 6,22             | 91  | 19,6 | 43,01    | <0,001 | 1    | 1,78-2,88 |
|               | - >5%         | 199 | 15,12            | 88  | 44,2 |          |        | 2,26 |           |
|               | + >5%         | 465 | 6,22             | 91  | 19,6 | 7,42     | <0,01  | 1    | 1,10-1,78 |
|               | не изменилась | 425 | 8,84             | 116 | 27,3 |          |        | 1,40 |           |
|               | не изменилась | 425 | 8,84             | 116 | 27,3 | 17,65    | <0,001 | 1    | 1,30-2,02 |
|               | - >5%         | 199 | 15,12            | 88  | 44,2 |          |        | 1,62 |           |
| 37-56         | + >5%         | 331 | 4,16             | 44  | 13,3 | 10,37    | <0,01  | 1    | 1,36-3,32 |
|               | - >5%         | 78  | 9,26             | 22  | 28,2 |          |        | 2,12 |           |
|               | + >5%         | 331 | 4,16             | 44  | 13,3 | 0,28     | 0,599  | 1    | 0,57-1,39 |
|               | не изменилась | 229 | 3,67             | 27  | 11,8 |          |        | 0,89 |           |
|               | не изменилась | 229 | 3,67             | 27  | 11,8 | 11,69    | <0,001 | 1    | 1,45-3,95 |
|               | - >5%         | 78  | 9,26             | 22  | 28,2 |          |        | 2,39 |           |
| 57-76         | + >5%         | 134 | 11,61            | 47  | 35,1 | 9,77     | <0,01  | 1    | 1,17-2,06 |
|               | - >5%         | 121 | 19,17            | 66  | 54,5 |          |        | 1,56 |           |
|               | + >5%         | 134 | 11,61            | 47  | 35,1 | 3,51     | 0,061  | 1    | 0,98-1,71 |
|               | не изменилась | 196 | 15,46            | 89  | 45,4 |          |        | 1,29 |           |
|               | не изменилась | 196 | 15,46            | 89  | 45,4 | 2,50     | 0,114  | 1    | 1,20      |
|               | - >5%         | 121 | 19,17            | 66  | 54,5 |          |        | 1,20 |           |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МТ — масса тела, ЧЛН — человеко-лет наблюдения, N — общее количество лиц, n — количество умерших, RR — relative risk (относительный риск). + >5% — увеличение МТ на >5%, - >5% — снижение МТ на >5%.

наблюдения снизилась более чем на 5%; во вторую группу — лица со стабильной МТ ( $\pm 5\%$  от исходной); в третью группу — лица, МТ которых увеличилась более чем на 5%. Возрастной диапазон наблюдаемых мужчин и женщин составил 37-76 лет.

На III этапе исследования изучались показатели общей и сердечно-сосудистой смертности. Первые данные о влиянии направленности динамики МТ на риск смерти получены в 2015г, через 10 лет после оценки направленности её динамики [9]. Затем в 2022г проанализирован более продолжительный 17-летний период наблюдения за когортой. За 17 лет наблюдения (2005-2022гг) выявлено 295 случаев смерти, из них 145 (49,2%) от сердечно-сосудистых причин. Жизненный статус установлен для 1409 наблюдаемых лиц, доля утери составила 8,86%. Для респондентов, выбывших из исследования, определяли эпидемиологическую дату дожития.

Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 13.5. Относительный риск (relative risk, RR) смерти рассчитывался с помощью программы KRelRisk. Различия между сравниваемыми группами считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ . С целью оценки независимого влияния направленности динамики МТ проведен многофакторный анализ, в который включены: артериальная гипертензия (артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), ишемическая болезнь сердца (ИБС) по эпидемиологическим критериям, ИзБМТ (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, но  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>), ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), гиперхолестеринемия (уровень холестерина (ХС)  $\geq 5,0$  ммоль/л), гипоальфахолестеринемия (уровень ХС липопротеинов высокой плотности  $\leq 1,0$  ммоль/л для мужчин и  $\leq 1,2$  ммоль/л для женщин), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л), курение, потребление алкоголя, возрастная группа (20-39 и 40-59 лет) и пол. Курящими считали ежедневно выкуривающих, по крайней мере, 1 сигарету на протяжении не

<1 года на момент обследования, а также тех, чей стаж отказа от курения был не  $>1$  года; отказавшимся от курения — лиц, у которых стаж отказа от курения составил  $>1$  года. При изучении потребления алкоголя выделены следующие группы: не употребляющие алкоголь, употребляющие алкоголь редко ( $\leq 1$  раз/мес.), умеренно ( $\leq 1$  раз/нед., но  $>1$  раза/мес.) и часто (несколько раз/нед.). Многофакторный анализ проводился путем построения модели пропорциональных интенсивностей Кокса с расчётом отношения рисков (HR — hazard ratio). Анализ выживаемости в зависимости от направленности изменения МТ проводился с использованием метода Каплана-Майера на основе показателей общей смертности, достоверность различий оценивалась с помощью логарифмического рангового теста.

## Результаты

Ранее нами представлены результаты промежуточного анализа, выполненного через 10 лет наблюдения после повторного обследования когорты [9]. 17-летнее проспективное исследование подтвердило основные положения, касающиеся влияния направленности динамики МТ на формирование риска смерти, что свидетельствует о её большой значимости как одного из факторов, определяющих риск преждевременной смерти. По итогам 34-летнего проспективного исследования показано, что самый высокий риск смерти имели люди, у которых в период между I и II этапом наблюдения (1988-2005гг) МТ снизилась более чем на 5%. Среди лиц этой группы RR смерти от всех причин оказался в 1,62 раза выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с теми, у кого МТ оставалась без изменения и теми

## Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 2

### RR смерти от ССЗ в зависимости от направленности динамики МТ

| Возраст, годы | Динамика МТ   | N   | Смертность от ССЗ |    | $\chi^2$ | p     | RR     | 95% ДИ            |
|---------------|---------------|-----|-------------------|----|----------|-------|--------|-------------------|
|               |               |     | 1000 ЧЛН          | n  |          |       |        |                   |
| 37-76         | + >5%         | 465 | 2,60              | 38 | 8,2      | 31,44 | <0,001 | 1                 |
|               | - >5%         | 199 | 8,25              | 48 | 24,1     |       |        | 2,95<br>2,00-4,37 |
|               | + >5%         | 465 | 2,60              | 38 | 8,2      |       |        | 1                 |
|               | не изменилась | 425 | 4,50              | 59 | 13,9     | 7,46  | <0,01  | 1,70<br>1,16-2,50 |
|               | не изменилась | 425 | 4,50              | 59 | 13,9     | 10,00 | <0,01  | 1                 |
|               | - >5%         | 199 | 8,25              | 48 | 24,1     |       |        | 1,74<br>1,24-2,45 |
| 37-56         | + >5%         | 331 | 1,23              | 13 | 3,9      | 5,19  | <0,05  | 1                 |
|               | - >5%         | 78  | 3,37              | 8  | 10,3     |       |        | 2,61<br>1,12-6,08 |
|               | + >5%         | 331 | 1,23              | 13 | 3,9      |       |        | 1                 |
|               | не изменилась | 229 | 0,95              | 7  | 3,1      | 0,30  | 0,585  | 0,78<br>0,32-1,92 |
|               | не изменилась | 229 | 0,95              | 7  | 3,1      | 6,49  | <0,05  | 1                 |
|               | - >5%         | 78  | 3,37              | 8  | 10,3     |       |        | 3,36<br>1,26-8,95 |
| 57-76         | + >5%         | 134 | 6,18              | 25 | 18,7     | 6,94  | <0,01  | 1                 |
|               | - >5%         | 121 | 11,62             | 40 | 33,1     |       |        | 1,77<br>1,15-2,74 |
|               | + >5%         | 134 | 6,18              | 25 | 18,7     |       |        | 1                 |
|               | не изменилась | 196 | 9,04              | 52 | 26,5     | 2,76  | 0,097  | 1,42<br>0,93-2,17 |
|               | не изменилась | 196 | 9,04              | 52 | 26,5     | 1,55  | 0,214  | 1                 |
|               | - >5%         | 121 | 11,62             | 40 | 33,1     |       |        | 1,25<br>0,88-1,76 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МТ — масса тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧЛН — человеко-лет наблюдения, N — общее количество лиц, n — количество умерших, RR — relative risk (относительный риск). + >5% — увеличение МТ на >5%, - >5% — снижение МТ на >5%.

Таблица 3

### RR смерти среди мужчин и женщин от всех причин в зависимости от направленности динамики МТ

| Пол     | Динамика МТ   | N   | Смертность от ССЗ |    | $\chi^2$ | p     | RR     | 95% ДИ            |
|---------|---------------|-----|-------------------|----|----------|-------|--------|-------------------|
|         |               |     | 1000 ЧЛН          | n  |          |       |        |                   |
| Мужчины | + >5%         | 148 | 8,12              | 37 | 25,0     | 30,90 | <0,001 | 1                 |
|         | - >5%         | 82  | 22,67             | 51 | 62,2     |       |        | 2,49<br>1,80-3,45 |
|         | + >5%         | 148 | 8,12              | 37 | 25,0     |       |        | 1                 |
|         | не изменилась | 154 | 13,47             | 61 | 39,6     | 7,35  | <0,01  | 1,58<br>1,13-2,23 |
|         | не изменилась | 154 | 13,47             | 61 | 39,6     | 10,95 | <0,001 | 1                 |
|         | - >5%         | 82  | 22,67             | 51 | 62,2     |       |        | 1,57<br>1,21-2,03 |
| Женщины | + >5%         | 317 | 5,36              | 54 | 17,0     | 10,98 | <0,001 | 1                 |
|         | - >5%         | 117 | 10,36             | 37 | 31,6     |       |        | 1,86<br>1,29-2,66 |
|         | + >5%         | 317 | 5,36              | 54 | 17,0     |       |        | 1                 |
|         | не изменилась | 271 | 6,41              | 55 | 20,3     | 1,03  | 0,311  | 1,19<br>0,85-1,67 |
|         | не изменилась | 271 | 6,41              | 55 | 20,3     | 5,80  | <0,05  | 1                 |
|         | - >5%         | 117 | 10,36             | 37 | 31,6     |       |        | 1,56<br>1,09-2,22 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МТ — масса тела, ЧЛН — человеко-лет наблюдения, N — общее количество лиц, n — количество умерших, RR — relative risk (относительный риск). + >5% — увеличение МТ на >5%, - >5% — снижение МТ на >5%.

людьми, среди которых отмечено увеличение МТ (RR 2,26; p<0,001) (таблица 1). В возрастной группе 37-56 лет наблюдалась те же тенденции, что и в когорте в целом. Среди лиц 57-76 лет статистически значимыми были различия только между подгруппами, в которых произошло снижение МТ, в сравнении с лицами, у которых МТ повысилась (RR 1,56; p<0,01).

Среди лиц с неизменившейся МТ RR смерти от всех причин был больше в 1,4 раза (p<0,01), чем среди тех, у кого отмечено повышение МТ более чем на 5%.

Изучение RR смерти от ССЗ в 34-летнем проспективном исследовании среди людей с различной направленностью динамики выявило те же закономерности, что и при анализе RR смерти от всех причин (таблица 2). Так, риск смерти от ССЗ среди людей, у которых МТ снизилась, был больше в 3,0 раза (p<0,001) по сравнению с лицами, у которых наблюдалось предшествующее повышение МТ, и больше в 1,7 раза (p<0,01), чем у людей с неизменившейся МТ. Среди людей, МТ которых между I и II этапами наблюдения не изменилась, риск смерти от ССЗ был больше в 1,7 раза

Таблица 4

RR смерти среди мужчин и женщин от ССЗ в зависимости от направленности динамики МТ

| Пол     | Динамика МТ   | N   | Смертность от ССЗ |    | $\chi^2$ | p     | RR     | 95% ДИ |
|---------|---------------|-----|-------------------|----|----------|-------|--------|--------|
|         |               |     | 1000 ЧЛН          | n  |          |       |        |        |
| Мужчины | + >5%         | 148 | 3,95              | 18 | 12,2     | 15,94 | <0,001 | 1      |
|         | - >5%         | 82  | 12,45             | 28 | 34,1     |       |        | 2,81   |
|         | + >5%         | 148 | 3,95              | 18 | 12,2     |       |        | 1      |
|         | не изменилась | 154 | 6,84              | 31 | 20,1     | 3,52  | 0,060  | 1,66   |
|         | не изменилась | 154 | 6,84              | 31 | 20,1     | 5,61  | <0,05  | 1      |
|         | - >5%         | 82  | 12,45             | 28 | 34,1     |       |        | 1,70   |
| Женщины | + >5%         | 317 | 1,99              | 20 | 6,3      | 13,53 | <0,001 | 1      |
|         | - >5%         | 117 | 5,88              | 21 | 17,9     |       |        | 2,85   |
|         | + >5%         | 317 | 1,99              | 20 | 6,3      |       |        | 1      |
|         | не изменилась | 271 | 3,26              | 28 | 10,3     | 3,15  | 0,076  | 1,64   |
|         | не изменилась | 271 | 3,26              | 28 | 10,3     | 4,30  | <0,05  | 1      |
|         | - >5%         | 117 | 5,88              | 21 | 17,9     |       |        | 1,74   |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МТ — масса тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧЛН — человеко-лет наблюдения, N — общее количество лиц, n — количество умерших, RR — relative risk (относительный риск). + >5% — увеличение МТ на >5%, - >5% — снижение МТ на >5%.

Таблица 5

Многофакторный анализ риска смерти от ССЗ и от всех причин

| ФР                        | Риск смерти от всех причин |        |           | Риск смерти от ССЗ |       |            |           |
|---------------------------|----------------------------|--------|-----------|--------------------|-------|------------|-----------|
|                           | p                          | HR     | 95% ДИ    | p                  | HR    | 95% ДИ     |           |
| Возрастная группа         | <0,001                     | 2,86   | 2,12-3,85 | <0,001             | 4,67  | 2,90-7,50  |           |
| Пол                       | 0,102                      | 1,32   | 0,95-1,85 | 0,197              | 1,41  | 0,87-2,28  |           |
| АГ                        | 0,008                      | 1,49   | 1,11-1,99 | 0,001              | 1,99  | 1,33-2,98  |           |
| ИБС                       | 0,068                      | 1,39   | 0,98-1,99 | 0,390              | 1,25  | 0,75-2,08  |           |
| ИзбМТ (25,0 < ИМТ < 30,0) | 0,116                      | 1,32   | 0,94-1,85 | 0,429              | 1,22  | 0,75-3,04  |           |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30,0)     | <0,001                     | 2,04   | 1,40-2,99 | 0,052              | 1,72  | 0,996-2,99 |           |
| Гиперхолестеринемия       | 0,829                      | 0,97   | 0,70-1,33 | 0,732              | 1,09  | 0,67-1,76  |           |
| Гипоальфаолестеринемия    | 0,769                      | 0,95   | 0,66-1,36 | 0,972              | 1,01  | 0,60-1,70  |           |
| Гипертриглицеридемия      | 0,842                      | 1,04   | 0,73-1,46 | 0,753              | 0,93  | 0,57-1,50  |           |
| Курение                   | Курит                      | <0,001 | 2,24      | 1,53-3,29          | 0,003 | 2,30       | 1,32-4,00 |
|                           | Отказ                      | <0,001 | 2,33      | 1,55-3,49          | 0,001 | 2,70       | 1,53-4,76 |
| ПА                        | Редко                      | 0,764  | 0,95      | 0,66-1,35          | 0,553 | 0,86       | 0,52-1,43 |
|                           | Умеренно                   | 0,479  | 1,17      | 0,76-1,80          | 0,755 | 1,10       | 0,60-2,05 |
|                           | Часто                      | 0,081  | 2,21      | 0,91-5,39          | 0,077 | 2,79       | 0,90-8,69 |
| Изменение МТ              | Увеличилась                | 0,327  | 1,18      | 0,85-1,62          | 0,970 | 0,99       | 0,62-1,59 |
|                           | Снизилась                  | <0,001 | 1,96      | 1,43-2,70          | 0,002 | 1,96       | 1,27-3,04 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, ПА — потребление алкоголя, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, HR — hazard ratio (отношение рисков).

( $p<0,01$ ), по сравнению с теми, у кого отмечено возрастание МТ. В группах, распределенных по возрасту, наблюдались те же тенденции, что и в когорте в целом.

В анализе, проведенном с учетом пола, как и в общей когорте, предшествующее снижение веса через 17 лет наблюдения ассоциировалось с более высоким RR смерти от ССЗ и от всех причин (таблицы 3 и 4). Среди мужчин снижение МТ по сравнению со случаями её повышения увеличивало RR смерти от всех причин в 2,5 раза ( $p<0,001$ ), от ССЗ — в 2,8 раза ( $p<0,001$ ); среди женщин — в 1,9 ( $p<0,01$ ) и в 2,9 раз ( $p<0,01$ ), соответственно.

Среди людей, у которых вес снизился сравнимо с теми, у кого МТ оставалась неизменной, наблюдалось увеличение вероятности смерти от всех причин как среди мужчин (RR 1,57;  $p<0,001$ ), так и среди женщин (RR 1,56;  $p<0,05$ ). Среди мужчин с неизменившейся МТ RR смерти от всех причин был также больше в 1,6 раза ( $p<0,01$ ) по сравнению с теми, у кого вес тела увеличился.

Результаты многофакторного анализа, в который были включены основные конвенционные ФР, показали, что предшествующее снижение МТ на >5% является независимым прогностически неблагоприятным предиктором, повышающим риск

смерти от ССЗ и от всех причин в ~2 раза (наряду с артериальной гипертензией, курением, ожирением и возрастом) (таблица 5).

Анализ 17-летней выживаемости в зависимости от направленности динамики МТ продемонстрировал более высокие показатели (81,7%) в группе лиц, чья МТ увеличилась в предшествующий период более, чем на 5%. У лиц со стабильной МТ уровень 17-летней выживаемости составил 74,2% ( $p=0,006$ ). Снижение МТ на >5% уменьшало шансы оставаться в живых через 17 лет наблюдения до 59,5% ( $p<0,001$ ) (рисунок 1).

## Обсуждение

До настоящего времени в большинстве стран мира ИзбМТ и ожирение остаются одной из наиболее важных и во многом нерешенных медико-социальных проблем. ИзбМТ ассоциируется с большим кругом часто встречающихся хронических заболеваний, среди которых наиболее значимыми являются атерогенные кардиоваскулярные патологии [10]. В большинстве крупных современных эпидемиологических исследований показана J-образная зависимость между показателями ИМТ и сердечно-сосудистой смертностью [11-13]. В связи с этим к настоящему времени показатель ИМТ учитывается во многих прогностических шкалах [10, 14].

Наряду с этим в последние годы представлен ряд публикаций, в которых описана обратная связь между значениями ИМТ и клиническими исходами, демонстрирующими лучшую выживаемость среди лиц с повышенным весом. Новые факты способствовали обновлению научного интереса к проблеме влияния ИзбМТ, ожирения на формирование риска преждевременной смерти и поставили вопрос о целесообразности коррекции веса тела у людей с ССЗ.

История появления термина "парадокс ожирения" началась с исследований нефрологической практики. Так, Degoulet P в 1982г впервые публикует данные о том, что ожирение не ухудшает прогноз выживаемости у больных, находящихся на гемодиализе, риск смерти снижался по мере повышения ИМТ, а у больных со сниженным весом смертность напротив значительно увеличивалась [4]. В дальнейшем, пул работ, в которых была продемонстрирована защитная роль жировой ткани в выживаемости пациентов старшего возраста, имеющих различную патологию (ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких) только пополнялся, а в научной литературе появился термин "обратная эпидемиология", или "парадокс ожирения" [5].

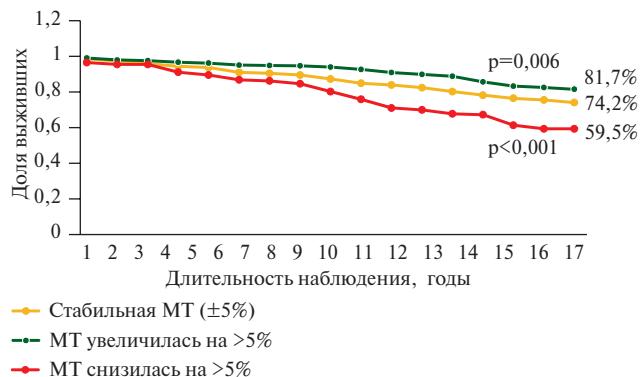


Рис. 1 Графики 17-летней выживаемости в зависимости от направленности динамики МТ (на основе показателей общей смертности).

Примечание: МТ — масса тела.

Предлагались различные механизмы защитного действия жировой ткани: способность аккумулировать в себе различные липофильные токсические вещества [15], способность адипоцитов вырабатывать растворимый receptor фактора некроза опухоли-альфа и таким образом снижать его уровень в крови, что может сопровождаться снижением активности системного воспаления и замедлением темпов атерогенеза [16].

Одновременно с этим приводились доказательства тому, что "парадокса ожирения" не существует, что это лишь методологическая ошибка анализа данных. Основным доводом было то, что последствия ожирения развиваются медленнее, чем ряд хронических заболеваний, которые могут привести к летальному исходу — например ХСН, ХБП, ИБС и цереброваскулярная болезнь. Такое явление называется "время расхождения конкурирующих факторов риска". Другие доводы — ХСН, ХБП, сахарный диабет (СД) 2 типа — являются заболеваниями, истощающими пациента, при которых уменьшается количество жировой и мышечной ткани; таким образом, наиболее тяжелые заболевания, сопровождаются динамическим снижением МТ человека. Исследование CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) в котором приняло участие 6933 пациента, показало взаимосвязь между снижением МТ и повышенной смертностью как от ССЗ, так и от других причин. У больных с ХСН, потерявших  $\geq 5\%$  веса за 6 мес., риск смерти оказался более чем на 50% выше по сравнению с пациентами со стабильным весом. Потеря МТ была сопряжена с особенно высоким риском смерти у пациентов, которые на момент начала исследования уже имели пониженную МТ [17].

Еще одно очень важное для учета и интерпретации результатов объяснение "парадокса ожирения" может быть связано с изменением композиционного состава тела человека с возрастом. Начиная с третьего десятилетия жизни, мышечная МТ человека

снижается, в среднем, на 300 г/год, с этого же периода и до 70 лет увеличивается объём жировой ткани. Вследствие этого общая МТ к пятому-шестому десятилетию повышается, затем происходит стабилизация и уже после 65-70 лет вес тела начинает снижаться. Эти физиологические тренды важно учитывать, интерпретируя результаты проспективных исследований, в которых регистрируется исход в зависимости от направленности динамики МТ.

В настоящем 34-летнем проспективном исследовании (по итогам и 10-летнего, и 17-летнего периодов изучения прогностической роли направленности динамики МТ) отчетливо наблюдается тенденция на повышение риска смерти от ССЗ и смерти от всех причин у лиц с предшествующим снижением МТ >5% от исходного — как относительно респондентов, увеличивших МТ на >5%, так и в сравнении с людьми со стабильной МТ. Данная закономерность наблюдается в общей когорте, в когорте людей среднего возраста и независимо от пола. При стратификации пациентов на средний и пожилой возраст показано, что только в группе пожилых пациентов в отличие от людей средней возрастной группы не зарегистрировано повышения риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти у лиц, потерявших >5% МТ, относительно лиц с неизменившимся весом. Для правильной оценки полученных результатов важно учитывать, что среди лиц старшего возраста вне связи с направленностью динамики МТ, отмечен более высокий риск смерти по сравнению с людьми среднего возраста, а также то обстоятельство что снижение МТ среди лиц наблюдаемой когорты происходило непреднамеренно (не связано с мерами, активно предпринимаемыми субъектами для достижения контроля МТ).

Результаты, близкие нашим, были получены в наблюдательных исследованиях при других хронических заболеваниях. Так, было показано, что у пациентов с СД 2 типа непреднамеренное снижение МТ сравнительно с повышением веса увеличивает риск осложнённого течения этого заболевания, а также риск смерти больных СД 2 типа [18, 19].

Интересное исследование с точки зрения оценки влияния динамики МТ в разные возрастные периоды на смертность проведено в Китае. В когортное исследование было включено 746991 взрослых в возрасте >45 лет из данных Shenzhen Healthcare Big Data. Изменение МТ было классифицировано как: изменение в пределах 5% (стабильное), снижение на 5-10%, снижение на >10%, увеличение на 5-10% и увеличение на >10% [20]. В этом исследовании впервые показано, что только среди пожилых людей снижение МТ и его очень значительное увеличение ассоциированы с повышенным риском смерти, тогда как для лиц среднего возраста предиктором преждевременной смерти явилось только

чрезмерное снижение МТ. Таким образом, существуют как разные причины для чрезмерной динамики МТ в разные возрастные периоды человека, так и снижение адаптационных возможностей к набору МТ в возрасте >65 лет.

Вопрос о том, является ли направленность динамики МТ независимым фактором, детерминирующим риск смерти, остается активно обсуждаемым, также, как и оценка рисков относительно первоначальной МТ, если она является избыточный или имеется ожирение. В другом большом исследовании, выполненном в Китае, с включением в когорту 21028 человек, убедительно показано, что снижение веса связано со значительным повышением риска смерти от злокачественных новообразований, сердечно-сосудистой патологии и смерти от всех причин, тогда как увеличение МТ и длительно сохраняющийся избыточный вес ассоциируются с повышением риска смерти от острого нарушения мозгового кровообращения [21].

Имеет значение причина снижения МТ наблюдаемых лиц. Если оно осуществляется в связи с ожирением и преднамеренно, включая медикаментозное лечение ожирения, такая динамика МТ сопряжена, напротив, с улучшением исходов. Так, медленная или умеренная, но не ускоренная потеря МТ, вызванная препаратами для лечения ожирения, связана с более низким риском смерти от всех причин у лиц с ИзбМТ или ожирением [22].

До настоящего времени не сложилось ясного представления о физиологии старения человека и, в частности, о непосредственно связанной с общей продолжительностью жизни, динамикой МТ в течение всей жизни. Существует понимание, что продолжительность жизни напрямую зависит от возраста, в котором человек достигает максимальной МТ и затем начинает ее терять. Причем снижение МТ связано уже с процессами ухудшения композиционного состава тела за счет снижения тощей МТ и относительного увеличения жировой ткани. Указанием на то, что в т.ч. направленность динамики МТ и композиционный состав тела связаны с продолжительностью жизни, являются результаты недавно проведенного исследования [23]. Аллель ε4 гена *APOE* (*APOE4*) известен своей отрицательной ассоциацией с долголетием человека; однако механизм этой связи до конца непонятен. *APOE4*, в т.ч. связан с изменениями МТ, и последние полученные результаты показали взаимосвязь с выживанием в некоторых исследованиях [23, 24]. Динамика изменений МТ, ассоциированных со старением, опосредует влияние *APOE4* на продолжительность жизни. В частности, носители *APOE4* имеют более низкие шансы дожить до возраста >85 лет, предположительно 14-19% этой связи могут быть обусловлены достижением максимальной МТ в более раннем возрасте. У носителей *APOE4* вероятность

умереть в возрасте до 85 лет на 19-22% выше, чем у тех, кто не является носителем [23].

Предполагается, что *APOE4* способствует физическому старению (проявляющемуся в более раннем и быстром снижении МТ). Ранее было показано, что самые долгоживущие люди достигают пиковых значений МТ/ИМТ и начинают снижать его позже в своей жизни по сравнению с людьми с обычной продолжительностью жизни [24]. Способность увеличивать МТ и откладывать её снижение на более поздний период жизни также может коррелировать с лучшей физической устойчивостью к жизненным стрессорам, что необходимо для выживания в самом старшем возрасте [25]. Таким образом, этот причинно-следственный анализ показал, что у носителей аллеля *APOE4* меньше шансов дожить до 85 лет и дольше, отчасти потому, что они достигают пиковых значений МТ в более молодом возрасте, а затем их МТ снижается быстрее, чем у тех, кто не является носителями этого аллеля [23].

**Ограничения исследования.** В формате эпидемиологического многолетнего проспективного наблюдения не было возможным изучение много-

образных влияний сопутствующих заболеваний на направленность динамики МТ и их вклад в формирование риска смерти. Кроме того, в представленном исследовании не учитывался факт преднамеренности снижения МТ.

### Заключение

Результаты 34-летнего проспективного наблюдения показали, что предшествующее снижение МТ более чем на  $>5\%$  является независимым прогностически неблагоприятным предиктором, повышающим риск смерти от ССЗ и от всех причин.

Наилучшая 17-летняя выживаемость продемонстрирована в группах лиц, у которых МТ увеличилась, по сравнению с теми, у кого МТ не изменилась или снизилась. При оценке риска смерти от ССЗ и от всех причин важно учитывать не только текущий показатель МТ, но и предшествующую направленность динамики МТ.

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

### Литература/References

1. Zou H, Yin P, Liu L, et al. Body-Weight Fluctuation Was Associated with Increased Risk for Cardiovascular Disease, All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2019;10:728. doi:10.3389/fendo.2019.00728.
2. Chen C, Ye Y, Zhang Y, et al. Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;367:I5584. doi:10.1136/bmj.i5584.
3. Degoulet P, Legrain M, Réach I. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron.* 1982;31(2):103-10. doi:10.1159/000182627.
4. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1439-44. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.039.
5. Shpagina OV, Bondarenko IZ. "Obesity Paradox" — another look at the problem of cardiovascular disease. *Obesity and metabolism.* 2013;10(4):3-9. (In Russ.) Шпагина О.В., Бондаренко И. З. "Парадокс ожирения" — еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2013;10(4):3-9. doi:10.14341/omet201343-9.
6. Zhang J, Schutte R, Pierscionek B. Association of weight change with cardiovascular events and all-cause mortality in obese participants with cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Heart.* 2025;111(10):454-61. doi:10.1136/heartjnl-2024-324383.
7. Dolgalev IV, Trotsenko BA, Obraztsov VV, et al. Natural dynamics of overweight in adults (according to the results of a 17-year prospective study). *Sibirskij meditsinskij zhurnal* (Tomsk). 2011;3(1):148-52. (In Russ.) Долгалев И.В., Троценко Б. А., Образцов В. В. и др. Естественная динамика избыточной массы тела у взрослого населения (по результатам 17-летнего проспективного исследования). Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011;3(1):148-52.
8. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Impact of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combination for mortality rate according to the results of a 27-year cohort prospective study. *Kardiologiiia.* 2019;59(S11):44-52. (In Russ.) Долгалев И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования). Кардиология. 2019;59(S11):44-52. doi:10.18087/cardio.n344.
9. Dolgalev IV, Ivanova AYU. The risk of overall mortality and cardiovascular mortality depending on the direction of body weight dynamics: a prospective cohort study. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(4):41-6. (In Russ.) Долгалев И. В., Иванова А. Ю. Риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от направленности динамики массы тела: проспективное когортное исследование. Профилактическая медицина. 2022;25(4):41-6. doi:10.17116/profmed20222504141.
10. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
11. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
12. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388:776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
13. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ.* 2016;353:i2156. doi:10.1136/bmj.i2156.
14. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Druzhilova OYu. "Obesity paradoxes": main causes of an "inverse" cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю.

- "Парадоксы ожирения": основные причины формирования "обратной" кардиоваскулярной эпидемиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
- 15. Hong NS, Kim KS, Lee IK. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(9):1170-5. doi:10.1038/ijo.2011.187.
  - 16. Feldman AM, Combes A, Wagner D. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):537-44. doi:10.1016/s0735-1097(99)00600-2.
  - 17. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2641-50. doi:10.1093/eurheartj/ehn420.
  - 18. Rafiee SKS, Fateh F, Arab M, et al. Weight Change and the Risk of Micro and Macro Vascular Complications of Diabetes: A Systematic Review. *Malays J Med Sci*. 2024;31(3):18-31. doi:10.21315/mjms2024.31.3.2.
  - 19. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1499-504. doi:10.2337/diacare.23.10.1499.
  - 20. Huang QM, Shen D, Gao J, et al. Association of weight change with all-cause and cause-specific mortality: an age-stratified analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):438. doi:10.1186/s12916-024-03665-9.
  - 21. Yang H, Wang J, Wang X, et al. Weight change and all-cause and cause-specific mortality: A 25-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(10):1169-78. doi:10.1097/CM9.0000000000002970.
  - 22. Wei J, Hunter D, Lane NE, et al. Weight Loss Induced by Antibesity Medications and All-Cause Mortality Among Patients With Knee or Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(4):577-86. doi:10.1002/art.42754.
  - 23. Holmes R, Duan H, Bagley O, et al. How are APOE4, changes in body weight, and longevity related? Insights from a causal mediation analysis. *Front Aging*. 2024;5:1359202. doi:10.3389/fragi.2024.1359202.
  - 24. Yashin A, Arbeeva LS, Arbeev KG, et al. Age trajectories of physiological indices: which factors influence them? In: The Springer Series on Demographic Methods and Population Analysis (Dordrecht: Springer). *Biodemography of Aging*. 2016;40:21-45. doi:10.1007/978-94-017-7587-8\_2.
  - 25. Ukrainstseva S, Duan M, Arbeev K, et al. Interactions Between Genes From Aging Pathways May Influence Human Lifespan and Improve Animal to Human Translation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:692020. doi:10.3389/fcell.2021.692020.

# Клинический случай успешной непрямой тромбэктомии из правого предсердия с эхоскопическим контролем у беременной пациентки

Осипова О.С.<sup>1</sup>, Гостев А.А.<sup>1</sup>, Игнатенко П.В.<sup>1</sup>, Чернявский А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России. Новосибирск;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск, Россия

Наличие флотирующего тромба в правых отделах сердца указывает на высокую вероятность тромбоэмболии легочной артерии, что может привести к тяжелым последствиям, включая внезапную смерть. Флотирующие тромбы правых отделов сердца у беременных представляют собой редкое, но потенциально опасное осложнение, требующее незамедлительного лечения. Ведение таких пациенток требует индивидуального мультидисциплинарного подхода с учетом клинического состояния пациентки и характеристики тромба. В настоящей статье представлен случай успешной тромбэктомии у 26-летней пациентки, находящейся во втором триместре второй беременности, с флотирующим тромбозом правого предсердия. Данный клинический случай является уникальным в силу сочетания нескольких факторов риска тромбоза: беременности, генетически обусловленной тромбофилии и анамнеза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с перенесенной ранее легочной эндартеректомией. Особенностью данного случая является успешное использование непрямой транслюгуральной тромбэктомии в сочетании с эхоскопическим контролем, как менее инвазивной альтернативы открытой хирургической операции или эндоваскулярного вмешательства с ангиографическим контролем, что позволило минимизировать риски осложнений и добиться благоприятного исхода. Тем не менее, соблюдение

должного интегравидарного интервала и оптимальная антикоагулянтная профилактика в период гестации позволили бы снизить риски тромбоэмболических событий.

**Ключевые слова:** клинический случай, флотирующий тромб, тромбэктомия, тромбоэкстрактор, тромбоэмболия легочной артерии, беременность.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 10/04/2025

**Рецензия получена** 15/05/2025

**Принята к публикации** 17/06/2025



**Для цитирования:** Осипова О. С., Гостев А. А., Игнатенко П. В., Чернявский А. М. Клинический случай успешной непрямой тромбэктомии из правого предсердия с эхоскопическим контролем у беременной пациентки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4414. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4414. EDN: FZFHUY

## Successful echocardiography-guided indirect right atrial thrombectomy in a pregnant patient: a case report

Osipova O. S.<sup>1</sup>, Gostev A. A.<sup>1</sup>, Ignatenko P. V.<sup>1</sup>, Chernyavsky A. M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk; <sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

Floating thrombus in right heart indicates a high probability of pulmonary embolism, which can lead to severe consequences, including sudden death. Floating right heart thrombi in pregnant women are a rare but potentially dangerous complication that requires immediate treatment. The management of such patients requires an individual multidisciplinary approach taking into account the patient's condition and thrombus characteristics. This article presents a case of successful thrombectomy in a 26-year-old patient in the second trimester of her second pregnancy with floating right atrial thrombosis. This case is unique due to the combination of following risk factors for thrombosis: pregnancy, genetic thrombophilia, and prior chronic thromboembolic pulmonary hypertension with pulmonary endarterectomy. A special feature of this case is successful indirect transjugular thrombectomy with

echocardiography guidance as a less invasive alternative to open surgery or angiography-guided endovascular intervention, which minimized the risks of complications and achieved a favorable outcome. However, adherence to the proper interbirth interval and optimal anticoagulant prophylaxis in pregnancy would reduce the risks of thromboembolic events.

**Keywords:** case report, floating thrombus, thrombectomy, thromboextractor, pulmonary embolism, pregnancy.

**Relationships and Activities:** none.

Osipova O. S.\* ORCID: 0000-0002-7418-3298, Gostev A. A. ORCID: 0000-0002-7806-7868, Ignatenko P. V. ORCID: 0000-0001-8695-0848, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

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

e-mail: osipova\_o@meshalkin.ru

[Осипова О. С.\* — врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 4, м.н.с. лаборатории сосудистой хирургии научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-7418-3298, Гостев А. А. — к.м.н., зав. лабораторией сосудистой хирургии научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 4, ORCID: 0000-0002-7806-7868, Игнатенко П. В. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 4, ORCID: 0000-0001-8695-0848, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-9818-8678].

\*Corresponding author: osipova\_o@meshalkin.ru

Received: 10/04/2025

Revision Received: 15/05/2025

Accepted: 17/06/2025

**For citation:** Osipova O. S., Gostev A. A., Ignatenko P. V., Chernyavsky A. M. Successful echocardiography-guided indirect right atrial thrombectomy in a pregnant patient: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4414. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4414. EDN: FZFHUY

ВЯВ — внутренняя яремная вена, ЛА — легочная артерия, ПП — правое предсердие, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ФТПОС — флотирующий тромбоз правых отделов сердца.

### Ключевые моменты

- Ввиду немногочисленности клинических случаев, подходы к терапии беременных с флотирующими тромбами в правых отделах сердца изучены недостаточно и требуют альтернативного подхода для минимизации периоперационных рисков.
- Описан клинический случай флотирующего тромбоза правого предсердия у беременной пациентки с генетически обусловленной тромбофилией и хронической тромбоэмбологической легочной гипертензией, перенесшей в анамнезе легочную эндартерэктомию.
- Использование непрямой транслюгуральной тромбэктомии с помощью тромбоэкстрактора ТРЭКС в сочетании с чреспищеводным эхоскопическим контролем позволило добиться благоприятного технического и клинического успеха.

### Key messages

- Due to the small number of cases, approaches to the treatment of pregnant women with floating right heart thrombi have not been sufficiently studied and require an alternative approach to minimize perioperative risks.
- A case of floating right atrial thrombosis in a pregnant patient with genetic thrombophilia and chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy is described.
- Transesophageal echocardiography-guided indirect transjugular thrombectomy using the TREX thromboextractor made it possible to achieve favorable technical and clinical success.

## Введение

Флотирующий тромбоз правых отделов сердца (ФТПОС) встречается у 4-18% пациентов с венозной тромбоэмболией и преимущественно локализуется в правом предсердии (ПП) [1-4]. Летальность при ФТПОС и несвоевременном лечении составляет от 40 до 100% [1, 5].

До сих пор отсутствуют однозначные клинические рекомендации по лечению ФТПОС [6, 7]. Сообщалось о трех различных методах лечения: антикоагулянтная терапия, тромболитическая терапия, хирургическое лечение в объеме прямой тромбэктомии или чрескожного катетерного удаления тромбов под ангиографическим контролем [1, 3, 6, 7].

Беременность связана с повышенным риском тромбофилии, при этом врожденная тромбофилия еще более увеличивает риск венозных тромбоэмбологических осложнений [8]. Однако ФТПОС у беременных встречается крайне редко, что обуславливает ограниченность информации о подходах к лечению таких пациенток [9]. Беременность существенно ограничивает спектр доступных методов терапии, поэтому необходимо рассматривать альтернативные подходы с минимальным риском для матери и плода.

В статье представлен клинический случай успешной транслюгуральной тромбэктомии из правого предсердия под эхоскопическим контролем у 26-лет-

ней беременной пациентки с врожденной тромбофилией и хронической тромбоэмбологической легочной гипертензией, перенесшей в анамнезе легочную эндартерэктомию.

## Клинический случай

### Информация о пациенте

Пациентка В., 26 лет, обратилась в марте 2022г за медицинской помощью, предъявляя жалобы на ощущение нехватки воздуха и повышенную утомляемость, возникающие при физической активности, в частности, при прохождении 300 м. В анамнезе имелись гематогенная тромбофилия (полиморфизм генов факторов VII и XIII (генотипы G/G), полиморфизм гена ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (генотип 5G;4G), компенсированная хроническая железодефицитная анемия. У пациентки была вторая одноплодная беременность 24-25 нед. гестации.

До наступления первой беременности в 2019г женщина на протяжении трех лет принимала комбинированные оральные контрацептивы. В мае 2020г первые самопроизвольные роды. 09.06.2020 госпитализирована с острой тромбоэмболией легочных артерий (ЛА) (ТЭЛА) с вовлечением правой главной ЛА, среднедолевой и нижнедолевой артерии правого легкого, их сегментарных артерий. Проводилась антикоагулянтная терапия. На фоне

Таблица 1

## Временная шкала ключевых событий клинического случая

|                      |  |
|----------------------|--|
| Май 2020г            | Первые самопроизвольные роды   |
| Июнь 2020г           | Диагностирована ТЭЛА правой главной ЛА, среднедолевой и нижнедолевой артерии правого легкого, их сегментарных артерий.<br>Начата антикоагулянтная терапия              |
| Март-апрель 2022г    | Диагностирована хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, окклюзия левой ЛА от устья, компенсаторное ускорение кровотока по правой ЛА                       |
| 12.04.2021           | Выполнена операция в объеме легочной эндартерэктомии   |
| Апрель-октябрь 2021г | Терапия варфарином 6,25 мг/сут.  |
| Октябрь 2021г        | Наступление второй беременности. Варфарин отменен, с 12 нед. беременности начата антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалациловой кислоты в дозировке 150 мг/сут. |
| Март 2022г           | Появление жалоб на одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам   |
| 17.03.2022           | По данным эхокардиографии выявлено флотирующее образование ПП  |
| 17.03.2022           | Пациентка госпитализирована, начало антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином   |
| 25.03.2022           | Выполнение трансторакальной эхокардиографии в динамике   |
| 04.04.2022           | Пациентка переведена в кардиохирургическое отделение из другого субъекта Российской Федерации  |
| 05.04.2022           | Выполнение трансторакальной эхокардиографии в динамике   |
| 08.04.2022           | Выполнена непрямая транслюярная тромбэктомия из ПП с использованием тромбоэкстрактора ТРЭКС под контролем чреспищеводной эхокардиографии                               |
| 12.04.2022           | Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение по месту жительства   |

Примечание: ЛА — легочная артерия, ПП — правое предсердие, ТЭЛА — тромбоэмболия ЛА.

комплексного консервативного лечения улучшения достигнуто не было, прогрессировали явления легочной гипертензии. 09.03.2021 госпитализирована для контрольного обследования. По данным компьютерной ангиографии выявлены окклюзия левой ЛА, ее долевых и сегментарных ветвей, зоны инфаркт-пневмонии в нижней доле левого легкого.

Для определения дальнейшей тактики ведения 05.04.2021 выполнена ангиопульмография с тензиометрией малого круга кровообращения. Диагностирована хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, окклюзия левой ЛА от устья, компенсаторное ускорение кровотока по правой ЛА. Определены показания к проведению хирургического лечения в объеме легочной эндартерэктомии. В Национальном медицинском исследовательском центре Сибирского федерального округа 12.04.2021 выполнена операция в объеме легочной эндартерэктомии. Течение послеоперационного периода без осложнений. Пациентка выписана под наблюдение по месту жительства в Амурской области, назначена антикоагулянтная терапия, даны рекомендации о методах контрацепции для соблюдения интегривидарного интервала. В дальнейшем постоянно принимала оральный антикоагулянт варфарин в дозировке 6,25 мг/сут. С октября 2021 наблюдалась по поводу второй желанной беременности без прегравидарной подготовки. С наступлением беременности амбулаторно по месту жительства было принято решение отменить прием варфарина, с 12 нед. беременности назначена антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалациловой кислоты в дозировке 150 мг/сут.

При обследовании на сроке 24-25 нед. гестации по данным ультразвукового исследования сердца от 17.03.2022 в полости ПП выявлена изоэхогенная структура размерами 40×12 мм, флотирующая с током крови, фиксированная к крыше ПП на узком основании. Дополнительно диагностирована трикуспидальная недостаточность 2 ст. Расчетное систолическое давление в ЛА составило 31 мм рт.ст. Фракция выброса левого желудочка находилась в пределах нормальных значений. Пациента была госпитализирована в кардиологическое отделение по месту жительства в Амурской области, начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином. Проведена телемедицинская консультация, принято решение о переводе пациентки из кардиологического отделения Амурской области в кардиохирургическое отделение Национального медицинского исследовательского центра Сибирского федерального округа для дальнейшего лечения. Пациентка поступила в кардиохирургическое отделение 04.04.2022.

#### Результаты физикального осмотра

При физикальном обследовании общее состояние относительно удовлетворительное. Гемодинамика стабильная, артериальное давление 120/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 78 уд./мин. Респираторный дистресс-синдром отсутствовал. Частота дыхательных движений 18/мин. Дыхание везикулярное, выслушивалось над всей поверхностью легких, хрипов не было. Очагово-неврологическая симптоматика отсутствовала.

**Предварительный диагноз:** флотирующий тромб в полости ПП. Беременность 24-25 нед.



Рис. 1 Эхоскопическая визуализация тромба в ПП.  
Примечание: ПП – правое предсердие.

Временная шкала представлена в таблице 1.  
Диагностическая оценка

В динамике по данным эхокардиографии от 25.03.2022: тромб прежних размеров, расчетное систолическое давление в ЛА – 30 мм рт.ст., среднее давление в ЛА 16 мм рт.ст. Продолжалась антикоагулянтная терапия.

Проведена повторная трансторакальная эхокардиография 05.04.2022, получены следующие результаты: в полости ПП лоцируется дополнительное подвижное разной степени организации (преимущественно "свежее") образование размерами  $30 \times 20$  мм, четкой связи с устьями полых вен не определяется, образование, флотирующее с током крови, имеет тонкое основание в области крыши ПП, не пролабирует в отверстие триkuspidального клапана; триkuspidальная регургитация 2 ст., умеренная по объему, распространяется двумя потоками; расчетное давление в ЛА  $35-37$  мм рт.ст.

На протяжении периода наблюдения в ПП определялось подвижное образование с высоким риском эмболии, обусловленным его узким основанием в области крыши ПП. Умеренная регurgитация на трикуспидальном клапане, вероятно, является следствием повышенного давления в правых отделах сердца, что может быть вызвано присутствием тромба и сопутствующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, приводящей к увеличению давления в ЛА. Стоит отметить, что расчетное давление в ЛА возросло с 30 мм рт.ст. до диапазона 35-37 мм рт.ст. Данное увеличение может быть ассоциировано как с наличием тромба непосредственно в ПП, так и с возможной тромбоэмболией более мелких ветвей ЛА.

## Клинический диагноз

Флотирующий тромб в полости ПП. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Двухсторонняя ТЭЛА от 06.2020г. Операция

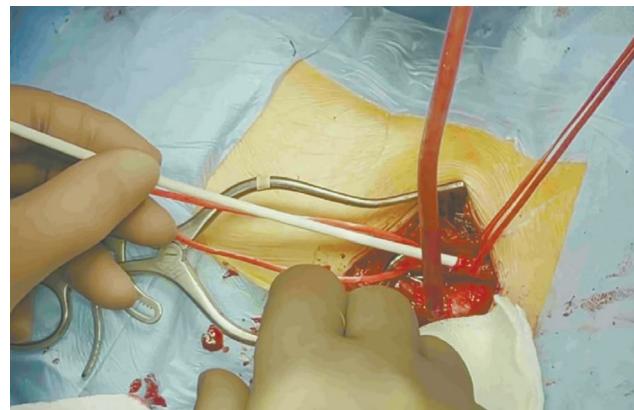


Рис. 2 Вид хирургического доступа с заведенным тромбоэкстрактором ТРЭКС в правую ВЯВ.  
Примечание: ВЯВ — внутренняя яремная вена.

от 12.04.2021: Легочная эндартерэктомия. Хроническая сердечная недостаточность IIА ст. Фоновое заболевание: Гематогенная тромбофилия (полиморфизм генов факторов VII и XIII (генотипы G/G), полиморфизм гена ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (генотип 5G;4G)). Сопутствующее заболевание: Хроническая железодефицитная анемия легкой степени, компенсация. Ожирение 2 ст. (индекс массы тела 38,6 кг/м<sup>2</sup>), алиментарно-конституциональный тип. Первичный гипотиреоз, манифестная форма. Сопутствующее состояние: Беременность II 27-28 нед.

## Медицинские вмешательства

Было принято решение провести оперативное лечение в интересах матери. Экстренное родоразрешение было оправдано только по жизненным показаниям при интраоперационном кровотечении и клинической смерти матери. 08.04.2022 была выполнена непрямая транслюгуральная тромбэктомия из ПП с использованием тромбоэкстрактора ТРЭКС (Комед, Россия) и эхоскопического контроля. Во время операции присутствовал акушер-гинеколог, было подготовлено место для оказания реанимационных мероприятий новорожденному. Оперативное вмешательство было выполнено под эндотрахеальным наркозом. Выделена правая внутренняя яремная вена (ВЯВ) над ключицей, взята на держалки. По данным чреспищеводной эхокардиографии в ПП визуализирован флотирующий тромб (рисунок 1).

Выполнена поперечная венотомия ВЯВ. Под эхоскопическим контролем во ВЯВ заведен тромбоэкстрактор ТРЭКС (рисунок 2). Далее тромбоэкстрактор проведен к тромбу ПП. Капюшоном тромбоэкстрактора выполнен захват и скусывание тромба от места его прикрепления к стенке ПП. Вид удаленного тромба представлен на рисунке 3. Далее система с тромбом была удалена через ВЯВ. Венотомическое отверстие ушито.

### Динамика и исходы

Интраоперационных и госпитальных осложнений зафиксировано не было. Расширение двигательного режима пациентки переносила удовлетворительно. Пациентка выписана на 4 сут. после оперативного вмешательства в стабильном состоянии. Пациентке назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином в лечебных дозировках. На 40 нед. беременности выполнено плановое кесарево сечение. Состояние ребенка и матери удовлетворительное.

### Обсуждение

В представленном клиническом случае демонстрируется возможность применения транслюгуральной непрямой тромбэкстракции с эхоскопическим контролем у беременной пациентки с флотирующим тромбом ПП. Описанный подход становится особенно актуальным в ситуациях, когда традиционные хирургические методы несут неприемлемый риск.

Определение оптимальной стратегии терапии больных с ФТПОС является непростой проблемой, причем, не только в период беременности. В настоящее время унифицированных протоколов ведения пациентов с данной патологией не существует [6, 7]. Большая часть информации о ФТПОС представлена в виде описаний отдельных клинических наблюдений или небольших групп пациентов, а сопоставление различных подходов к лечению основывается на результатах ограниченного количества исследований. Предыдущие исследования показали, что монотерапия ФТПОС антикоагулянтами не является оптимальным подходом, в то время как тромболизис и хирургическая тромбэктомия демонстрировали лучшие исходы [1, 5, 10, 11]. Для выбора наиболее подходящей стратегии для пациентов с ФТПОС необходима правильная индивидуализация риска и пользы каждого из методов лечения.

В представленном клиническом случае наличие беременности существенно ограничивало выбор терапевтической тактики. Применение тромболитической терапии в данной ситуации сопряжено со значительным риском развития фатального кровотечения. При этом хирургическое вмешательство в объеме прямой тромбэктомии в условиях искусственного кровообращения имеет высокие periоперационные риски как для матери, так и для плода. К тому же, ввиду наличия в анамнезе у пациентки перенесенной ранее легочной эндартерэктомии по поводу хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии, повторная операция была бы сопряжена с серьезными техническими трудностями. В связи с этим для данной пациентки оптимальным методом лечения была признана непрямая тромбэктомия из ПП под эхоскопическим контролем с помощью тромбоэкстрактора ТРЭКС.



Рис. 3 Вид удаленного тромба.

Ранее была описана методика рентгенэндоваскулярной тромбэктомии с применением устройства ТРЭКС при илеокавальном, илеофеморальном тромбозах, а также при тромбозе правых отделов сердца [12, 13]. Тем не менее, проведение непрямой тромбэкстракции с помощью устройства ТРЭКС под эхоскопическим контролем требует высокой точности и опыта оператора, т.к. существует риск интраоперационной фрагментации тромба и тромбоэмболии. В свою очередь, исключение рентгеновского облучения и использования контрастных препаратов способствует большей безопасности процедуры. В результате проведенного вмешательства были достигнуты технический и клинический успехи.

В то же время, необходимо акцентировать внимание на нескольких ключевых аспектах представленного клинического случая. Прежде всего, важно учитывать короткий интегравидарный интервал и период, прошедший после легочной эндартерэктомии до наступления второй беременности, что существенно увеличило вероятность тромбоэмбологических событий. Несмотря на то, что в европейских и российских клинических руководствах не указан конкретный рекомендуемый интервал между беременностями для пациенток, перенесших ТЭЛА [7, 14], полагаем, что наиболее подходящим является период продолжительностью не <1-2 лет. При подготовке к следующей беременности требовалось осуществить комплекс мер, включающий прекращение приема варфарина и переход к применению низкомолекулярного гепарина [14]. Если беременность подтверждена, следует продолжить использование низкомолекулярных гепаринов или начать их применение, если до этого они не были назначены<sup>1</sup>. В описанном клиническом примере,

<sup>1</sup> Клинические рекомендации — Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия — 2022-2023-2024 (14.02.2022) — Утверждены Минздравом России. [http://disuria.ru/\\_Id/11/1153\\_kr22022MZ.pdf](http://disuria.ru/_Id/11/1153_kr22022MZ.pdf).

при наступлении второй беременности, пероральный антикоагулянт варфарин был отменен и заменен антиагрегантом, что представляется необоснованным решением. Подобная замена не обеспечивает достаточного снижения вероятности тромбоэмбологических осложнений у пациенток, относящихся к группе крайне высокого риска их возникновения<sup>1</sup>.

## Заключение

Клинический случай демонстрирует возможность применения, а также высокую эффективность и безопасность непрямой трансьюгуральной тромбэктомии из ПП с эхоскопическим контролем в случае флотирующего тромба у беременной

пациентки с высоким риском рецидива массивной ТЭЛА. Кроме того, данный пример подчеркивает, что ключевыми аспектами медицинской помощи беременным, столкнувшимся с ТЭЛА, должны быть мультидисциплинарный подход, преемственность и согласованность действий для обеспечения наилучших результатов для матери и ребенка.

**Информированное согласие.** От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения.

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

## Литература/References

1. Burgos LM, Costabel JP, Galizia Brito V, et al. Floating right heart thrombi: A pooled analysis of cases reported over the past 10 years. *Am J Emerg Med.* 2018;36:911-5. doi:10.1016/j.ajem.2017.10.045.
2. Garvey S, Dudzinski DM, Giordano N, et al. Pulmonary embolism with clot in transit: An analysis of risk factors and outcomes. *Thromb Res.* 2020;187:139-47. doi:10.1016/j.thromres.2020.01.006.
3. Dalen JE. Free-Floating Right Heart Thrombi. *Am J Med.* 2017;130:501. doi:10.1016/j.amjmed.2016.11.041.
4. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost.* 2014;111:53-7. doi:10.1160/TH13-04-0303.
5. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002;121:806-14. doi:10.1378/CHEST.121.3.806.
6. Panchenko EP, Balakhonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian Heart J.* 2021;(1):44-77. (In Russ.) Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов (2021). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(1):44-77. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41:543-603. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ405.
8. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132:171-96. doi:10.1111/J.1365-2141.2005.05847.X.
9. Sabzi F, Khosravi D, Faraji R. Congenital Antithrombin Deficiency in a Pregnant Woman with Right Atrium Thrombosis. *Ethiop J Health Sci.* 2015;25:385. doi:10.4314/EJHS.V25I4.15.
10. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J.* 1989;118:569-73. doi:10.1016/0002-8703(89)90274-3.
11. Barrios D, Chavant J, Jiménez D, et al. Treatment of Right Heart Thrombi Associated with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2017;130:588-95. doi:10.1016/J.AMJMED.2016.11.027.
12. Cherniavsky AM, Cherniavsky MA, Fomichev AV, et al. Successful Endovascular Thrombus extraction from the Right Auricle of the Patient Presenting with the Massive Fixed Right Heart Thrombus. *Journal of Venous Disorders.* 2015;9(3):47-52. (In Russ.) Чернявский А.М., Чернявский М.А., Фомичев А.В. и др. Успешная эндоваскулярная тромбоэкстракция из правого предсердия при массивном фиксированном тромбе правых отделов сердца. Флебология. 2015;9(3):47-52. doi:10.17116/flebo20159347-50.
13. Khuziakhmedov AN, Khalilov IG, Komarov RN. Surgical treatment of iliofemoral phlebothrombosis using transjugular thromboextraction. *Angiology and Vascular Surgery. Journal named after Academician A.V. Pokrovsky.* 2022;28(3):86-92. (In Russ.) Хузиахмедов А.Н., Халилов И.Г., Комаров Р.Н. Хирургическое лечение илиофеморального флеботромбоза с применением трансьюгуральной тромбоэкстракции. Ангиология и Сосудистая Хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. 2022;28(3):86-92. doi:10.33029/1027-6661-2022-28-3-86-92.
14. Bokeria LA, Zatevakhin II, Kiriyenko AI, et al. Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Phlebology.* 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;9(4-2):1-52. EDN:XIOPYZ.

# Возможности капилляроскопической оценки микроциркуляции в кардиологии

Лишута А.С.<sup>1</sup>, Кожевникова М.В.<sup>1</sup>, Слепова О.А.<sup>1</sup>, Беленков Ю.Н.<sup>1</sup>,  
Симановский А.А.<sup>1,2</sup>, Шахнович В.А.<sup>2</sup>, Мустафина Ф.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; <sup>2</sup>ООО "Центр неврологии доктора Шахновича". Москва, Россия

Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается появлением различных изменений на всех уровнях сосудистого русла, от крупных артерий до капилляров, что делает особенно актуальным изучение различных подходов к диагностике поражений сосудов. Особое внимание привлекают неинвазивные методы исследования, имеющие широкие возможности для оценки микроциркуляторных нарушений. Наибольший интерес представляет капилляроскопия, при помощи которой возможно оценить как архитектуру и организацию капилляров, так и их функциональное и морфологическое состояние. В статье рассматривается современное состояние проблемы исследования микроциркуляторного русла и возможности капилляроскопии в диагностике различных нарушений у пациентов кардиологического профиля.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, методы исследования, микроциркуляция, капилляроскопия, сосудистые нарушения.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 06/03/2025

**Рецензия получена** 03/04/2025

**Принята к публикации** 04/07/2025



**Для цитирования:** Лишута А. С., Кожевникова М. В., Слепова О. А., Беленков Ю. Н., Симановский А. А., Шахнович В. А., Мустафина Ф. Н. Возможности капилляроскопической оценки микроциркуляции в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025; 24(8):4380. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4380. EDN: MQTLQN

## Microcirculation assessment using capillaroscopy in cardiology

Lishuta A. S.<sup>1</sup>, Kozhevnikova M. V.<sup>1</sup>, Slepova O. A.<sup>1</sup>, Belenkov Yu. N.<sup>1</sup>, Simanovsky A. A.<sup>1,2</sup>, Shakhnovich V. A.<sup>2</sup>, Mustafina F. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; <sup>2</sup>Dr. Shakhnovich Neurology Center. Moscow, Russia

The development and progression of cardiovascular diseases is accompanied by various changes at all vascular levels, from large arteries to capillaries. This makes it especially important to study various approaches to diagnosing vascular lesions. Particular attention is drawn to non-invasive research methods that have wide potential for assessing microcirculatory disorders. Of greatest interest is capillaroscopy, which can be used to assess both structure and function. The article discusses the current status of microcirculation assessment and the potential of capillaroscopy in diagnosing various disorders in patients with cardiovascular disease.

**Keywords:** cardiovascular diseases, research methods, microcirculation, capillaroscopy, vascular disorders.

**Relationships and Activities:** none.

Lishuta A. S. ORCID: 0000-0003-3391-0193, Kozhevnikova M. V. ORCID: 0000-0003-1325-7342, Slepova O. A. ORCID: 0000-0002-1172-1116,

Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Simanovsky A. A.\* ORCID: 0000-0002-0291-9614, Shakhnovich V. A. ORCID: 0009-0002-4592-1287, Mustafina F. N. ORCID: 0009-0002-0693-7331.

\*Corresponding author:  
simanovskiy\_a\_a@staff.sechenov.ru

**Received:** 06/03/2025

**Revision Received:** 03/04/2025

**Accepted:** 04/07/2025

**For citation:** Lishuta A. S., Kozhevnikova M. V., Slepova O. A., Belenkov Yu. N., Simanovsky A. A., Shakhnovich V. A., Mustafina F. N. Microcirculation assessment using capillaroscopy in cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4380. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4380. EDN: MQTLQN

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, ПКС — плотность капиллярной сети, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

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

e-mail: simanovskiy\_a\_a@staff.sechenov.ru

[Лишута А. С. — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-3391-0193, Кожевникова М. В. — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ORCID: 0000-0002-1172-1116, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ORCID: 0000-0002-3014-6129, Симановский А. А.\* — старший преподаватель кафедры общей гигиены ИОЗ им. Ф. Эрисмана, м.н.с. "Центра неврологии доктора Шахновича", ORCID: 0009-0002-0291-9614, Шахнович В. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, руководитель "Центра неврологии доктора Шахновича", ORCID: 0009-0002-0693-7331].

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

- Микроциркуляторные нарушения играют ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию.
- Метод капилляроскопии позволяет оценивать структурные и функциональные параметры капилляров, но требует стандартизации.
- Снижение плотности капиллярной сети коррелирует с риском осложнений при ССЗ, таких как инфаркт миокарда и органная недостаточность.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Подчеркивают клиническую значимость капилляроскопии для ранней диагностики микроциркуляторных нарушений у пациентов с ССЗ.
- Акцентируют необходимость внедрения алгоритмов искусственного интеллекта для анализа данных капилляроскопии.
- Указывают на прогностическую ценность изменений капиллярного русла как маркеров прогрессирования заболеваний.

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

- Microcirculatory disorders play a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD), including coronary artery disease and hypertension.
- Capillaroscopy makes it possible to evaluate the structural and functional parameters of capillaries, but requires standardization.
- A decrease in capillary network density correlates with the risk of cardiovascular events, such as myocardial infarction and organ dysfunction.

**What might this study add?**

- The study emphasizes the clinical significance of capillaroscopy for early diagnosis of microcirculatory disorders in patients with CVD.
- Artificial intelligence algorithms for analyzing capillaroscopy data should be implemented.
- Prognostic value of capillary system changes as markers of disease progression is showed.

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) занимают лидирующие позиции среди основных причин инвалидизации и высокой смертности населения<sup>1</sup>. Известно, что дисфункция микроциркуляторного русла (МЦР) является одним из механизмов патогенеза ССЗ и результатом их прогрессирования [1]. Система микроциркуляции (МЦ) обеспечивает поддержание адекватных биохимических реакций в органах и тканях, осуществление многочисленных клеточных функций, течение иммуновоспалительных и репаративных процессов [2]. Таким образом, эффективное функционирование сердечно-сосудистой системы определяется слаженным взаимодействием сердца, сосудистого русла, крови, а также тканевого метаболизма, поэтому своевременное выявление и адекватная оценка этих нарушений могут значительно улучшить качество превентивных и лечебных мероприятий [3]. Нарушения состояния капиллярной сети являются важным патогенетическим компонентом развития и прогрессирования ССЗ; кроме того, снижение

микроциркуляторного кровотока ограничивает поступление кислорода и лекарственных препаратов в ткани, что способствует усугублению клинических проявлений заболевания и снижает эффективность фармакотерапии [4]. Важно, что морфофункциональное состояние капилляров может оцениваться *in vivo*, что открывает широкие возможности для использования таких методов исследования, как капилляроскопия. В настоящее время визуализация МЦР эпонихия позволяет оценить количество капилляров, их размеры, структурные и функциональные особенности. Основными преимуществами метода являются неинвазивность, простота и доступность выполнения, в т.ч. на амбулаторном этапе, что может позволить широко использовать данный метод диагностики у пациентов кардиологического профиля.

Цель обзора — анализ и систематизация имеющихся научных данных по вопросу исследования состояния МЦР у пациентов с ССЗ методом капилляроскопии для выявления определенных паттернов тех или иных заболеваний.

**Методологические подходы**

Для достижения указанной цели был проведен поиск и анализ литературных обзоров, метаанализов и оригинальных статей в поисковых системах E-library, Web of Science, PubMed, Google Scholar,

<sup>1</sup> Российский статистический ежегодник. Москва: Росстат; 2022. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>.

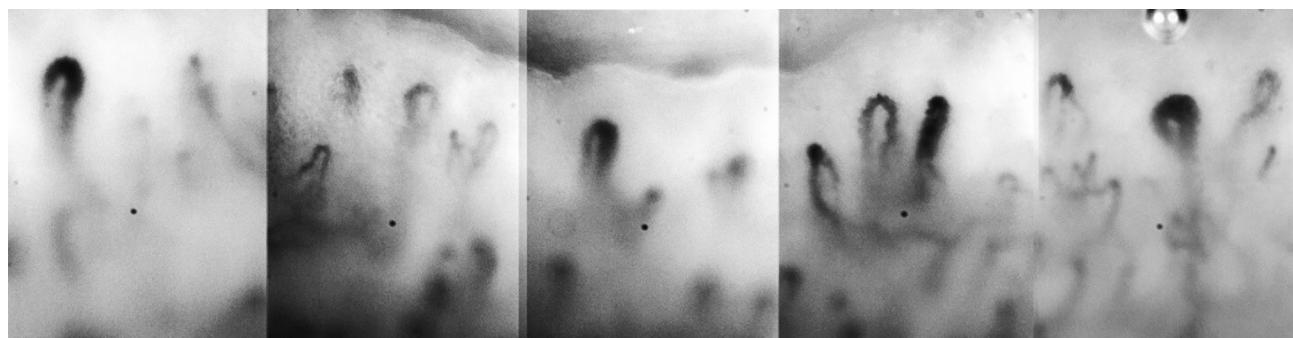


Рис. 1 Изменение капиллярного русла у пациента с системной склеродермии.

Примечание: редукция капиллярного русла (3-4 капилляра/мм<sup>2</sup>), расширение и извитость капиллярной петли, значительное снижение скорости микроциркуляторного кровотока. Микрогеморрагии отсутствуют (увеличение  $\times 250$ ; собственные данные).

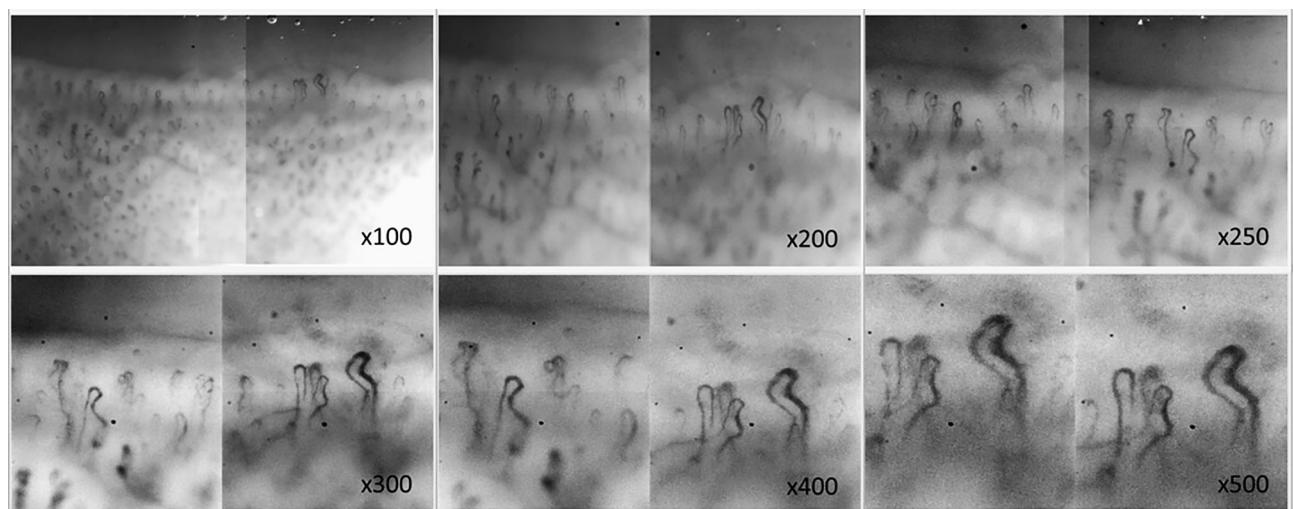


Рис. 2 Статичные снимки капиллярной сети при различном увеличении (собственные данные).

которые были опубликованы с 2017 по 2025 гг. Поиск научных статей выполнялся с использованием следующих ключевых слов и словосочетаний: сердечно-сосудистые заболевания, методы исследования, микроциркуляция, капилляроскопия, сосудистые нарушения. Всего в ходе поиска были отобраны 42 полнотекстовые публикации.

## Результаты

### Общие данные и технология выполнения

Компьютерная видеокапилляроскопия около-ногтевого ложа является одним из наиболее простых и доступных методов, позволяющих в режиме реального времени выявлять как структурные, так и функциональные изменения МЦ. Структурные параметры определяются ангиоархитектоникой капиллярного русла (форма капилляров, плотность капиллярной сети и площадь кислородообменной поверхности), параметрами отдельных капилляров (диаметр артериального, переходного и венозного отделов) [5, 6]. Функцию капилляров характеризуют гемодинамические характеристики кровотока (линейная и объемная скорости) и их производные.

**Таблица 1**  
Нормальные морфологические параметры при капилляроскопии

| Капилляроскопические параметры    | Нормальная картина                     |
|-----------------------------------|--|
| Прозрачность и видимость кожи     | Отчетливо видны капилляры              |
| Перикапиллярный отек              | Отсутствует                            |
| Субпапиллярное венозное сплетение | Проявляется у >30% здоровых лиц        |
| Капиллярная архитектура           | Капилляры, перпендикулярные краю ногтя |
| Морфология капилляров             | Перевернутая U-образная форма          |
| Диаметр капиллярной петли         | <20 мкм                                |
| Извилистость                      | Обычно отсутствует                     |
| Расширенные и гигантские петли    | Отсутствуют                            |
| Неоангиогенез                     | Отсутствует                            |
| Микрогеморрагии                   | Обычно отсутствуют                     |
| Капиллярная плотность             | 7-12 капилляров/мм <sup>2</sup>        |
| Бессосудистые зоны                | Отсутствуют                            |
| Капиллярный кровоток              | Динамичный, без застоя                 |

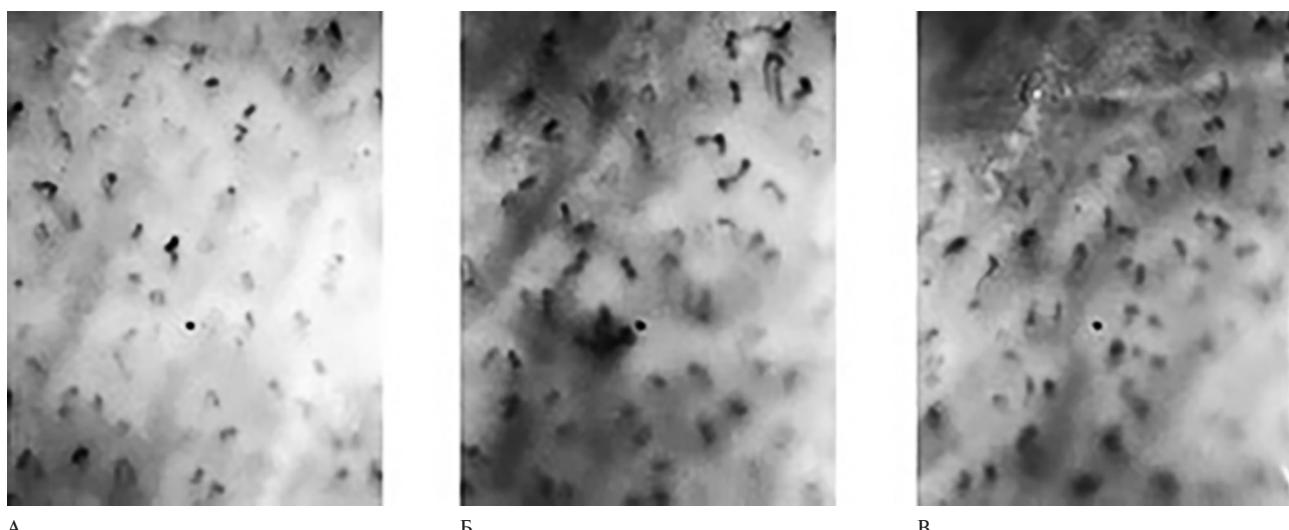


Рис. 3 Статичные снимки для проведения оценки плотности капиллярной сети кожи: А) — покой, Б) — проба с реактивной гиперемией, В) — проба с венозной окклюзией. Увеличение  $\times 150$ ; собственные данные.

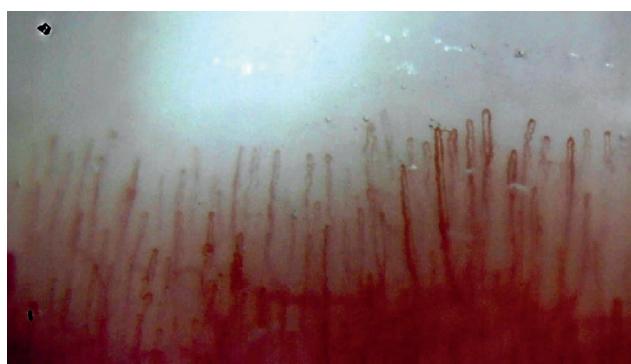


Рис. 4 Капилляроскопическая картина у пациента с ИБС (стабильная стенокардия, коронарное стентирование), АГ, СД 2 типа (собственные данные).

Примечание: спастическая форма (вытянутые капилляры, спазм приводящих отделов капиллярного русла, полиморфизм капилляров, редукция капилляров).



Рис. 5 Изменения капиллярного русла у пациента с ИБС: стабильная стенокардия (собственные данные).

Примечание: спастико-застойная форма нарушения системы МЦ (преобладание венулярного компонента, извитость и расширение венулярного отдела, периваскулярный отек, наличие шунтирующего кровотока).

Программное обеспечение позволяет рассчитывать скорость движения крови на основе визуализации движения отдельных эритроцитов [7].

Капилляроскопия получила достаточно широкое распространение в ревматологии, и наиболее часто используется в диагностике системной склеродермии, а также первичного и вторичного синдрома Рейно (рисунок 1). Рекомендации по проведению капилляроскопии разработаны экспертами ревматологических обществ и могут быть использованы в других специальностях, в частности, в кардиологии, для которых отдельных рекомендаций не существует [8-10].

Морфологические параметры, определяемые при капилляроскопии, включают архитектуру и организацию капилляров, морфологию капилляров, плотность капиллярной сети (на  $\text{мм}^2$ ), размеры капилляров, микрогеморрагии, аваскулярные поля, признаки неоангиогенеза. Нормальные структурные и функциональные параметры представлены в таблице 1 [11].

В зависимости от цели проведения капилляроскопии можно выбирать различное увеличение (рисунок 2). В качестве золотого стандарта для классификации склеродермических или несклеродермических паттернов используется 200-кратное увеличение [12], для более детальной оценки (описание характеристик капилляра) может использоваться большее увеличение (до  $\times 450$ ).

Плотность капиллярной сети кожи (ПКС) отражает количество перфузируемых капилляров на единицу площади. Сама по себе оценка и сопоставление количественных значений ПКС представляет некоторые трудности из-за отсутствия четких референсных значений и стандартов ее оценки (в различных исследованиях для определения ПКС

используется различное увеличение, нет привязки к единице площади). Оценка ПКС проводится в покое, что характеризует структуру капиллярного русла, а также в пробе с реактивной гиперемией и пробе с венозной окклюзией — структурно-функциональные характеристики капиллярной сети (рисунок 3) [13, 14].

Капилляроскопия ногтевого ложа (рисунки 4-6) позволяет выявить изменения архитектоники МЦР при различных кардиоваскулярных рисках и заболеваниях. Основными паттернами расстройств кровообращения в МЦР являются артериальная гиперемия, венозная гиперемия, стаз и ишемия [15]. Артериальной гиперемией называется усиление кровотока в органе или ткани при увеличении притока крови в результате расширения приносящей артерии или артериолы (активная гиперемия). Венозной гиперемией называется увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие препятствий оттоку крови из МЦР в венозную систему. Стазом называется полная остановка кровотока в сосудах вследствие венозной гиперемии с уравниванием венозного давления с артериальным (застойный стаз), ишемии с падением артериального давления до уровня венозного (постишемический стаз) и изменения вязкости крови и текучести ее по капиллярам (истинный или капиллярный стаз).

Высказываются предположения о том, что развитие структурных и функциональных нарушений на уровне МЦР является одним из универсальных этапов патогенеза большинства ССЗ. Ввиду того что в МЦР сосредоточена большая часть эндотелия, особенно интересным представляется изучение влияния дисфункции эндотелия на структуру и функцию именно в системе МЦ [16].

#### Патогенез капиллярных изменений при ССЗ

Ревматологические заболевания выступают наиболее значимым показанием к проведению капилляроскопии околоноогтевого ложа, тогда как изменения, выявляемые у пациентов с ССЗ, мало-специфичны. Однако известно, что постоянное повышение уровня С-реактивного белка и, следовательно, хроническое слабо выраженное воспаление у пациентов с такими заболеваниями, как системная склеродермия и ревматоидный артрит, приводит к повышению риска атеросклеротических ССЗ [17]. К примеру, сосудистые изменения при ревматоидном артите имеют широкий спектр отклонений от нормы, и, кроме того, имеются доказательства связи между структурными нарушениями МЦ и маркерами макрососудистой дисфункции [18]. Данные Pagkopoulou E, et al. свидетельствуют, что показатели риска ССЗ и макрососудистые параметры тесно связаны с микроваскулопатией у пациентов с системной склеродермии [19].

Изменения капиллярного русла ассоциированы с прогрессированием ССЗ, поэтому примене-

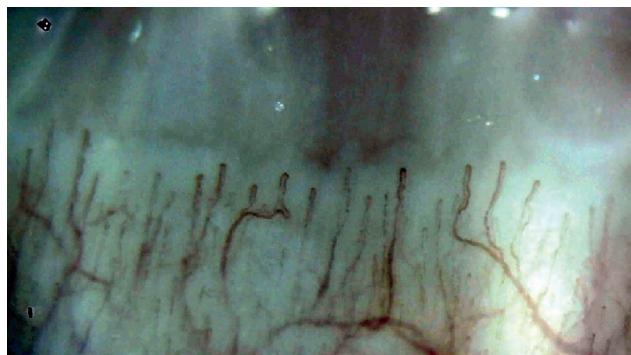


Рис. 6 Изменения капиллярного русла у пациента с хронической ишемией головного мозга (собственные данные).

Примечание: стазическая форма нарушения МЦ (снижение кровотока в капиллярном звене МЦР, нарушение барьерной функции микросудов, ослаблена, патологические полушунты).

ние видеокапилляроскопии не ограничивается диагностикой ревматологических заболеваний. Результаты ряда исследований подтверждают потенциал данного метода в оценке нарушений кровотока при различных ССЗ [20]. Основными компонентами патогенеза изменений капилляров при ССЗ являются тканевая гипоксия, повышение внутрисосудистого давления, окислительный стресс, воспаление, гипергликемия и другие метаболические нарушения [1, 21]. Эти состояния приводят к различным нарушениям МЦ, среди которых можно выделить:

- нарушение плотности капилляров (рарефикация/редукция капилляров);
- изменение проницаемости капилляров/толщины стенки;
- повышение сопротивления в капиллярах;
- эндотелиальная дисфункция;
- микротромбозы [2, 22].

По данным Lim MWS, et al., разнообразные структурные и функциональные изменения капилляроскопической картины (снижение скорости капиллярного кровотока, функциональная и структурная редукция, изменения конфигурации капилляров) ногтевого ложа могут выявляться у пациентов с ССЗ. Однако неоднородность измерений в различных исследованиях и аномальные результаты у здоровых участников ограничивают их применение в более широкой популяции [23].

#### Изменения МЦР при ИБС и ХСН

Несмотря на отсутствие достоверных высокоспецифичных паттернов ССЗ при проведении капилляроскопии, определенные нарушения МЦР могут сопровождать те или иные заболевания (рисунки 7, 8). Так, исследование области эпонихия у детей с семейной формой гиперхолестеринемии позволяет выявить раннюю периферическую макрососудистую дисфункцию, аналогичную наблюдавшейся при атеросклеротическом поражении сосудов [24]. Другими авторами было установлено, что

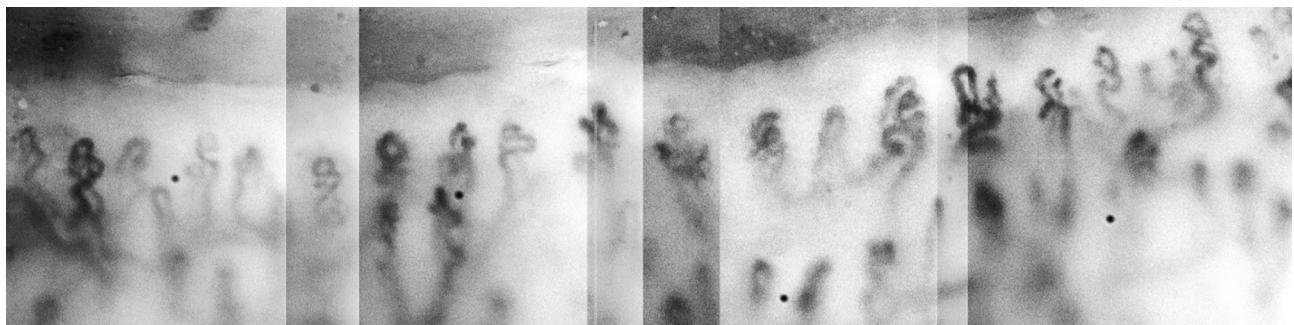


Рис. 7 Изменения капиллярного русла у пациента с АГ.

Примечание: снижение плотности капиллярного русла (5-6 капилляров/мм<sup>2</sup>), выраженная извитость (увеличение ×200; собственные данные).

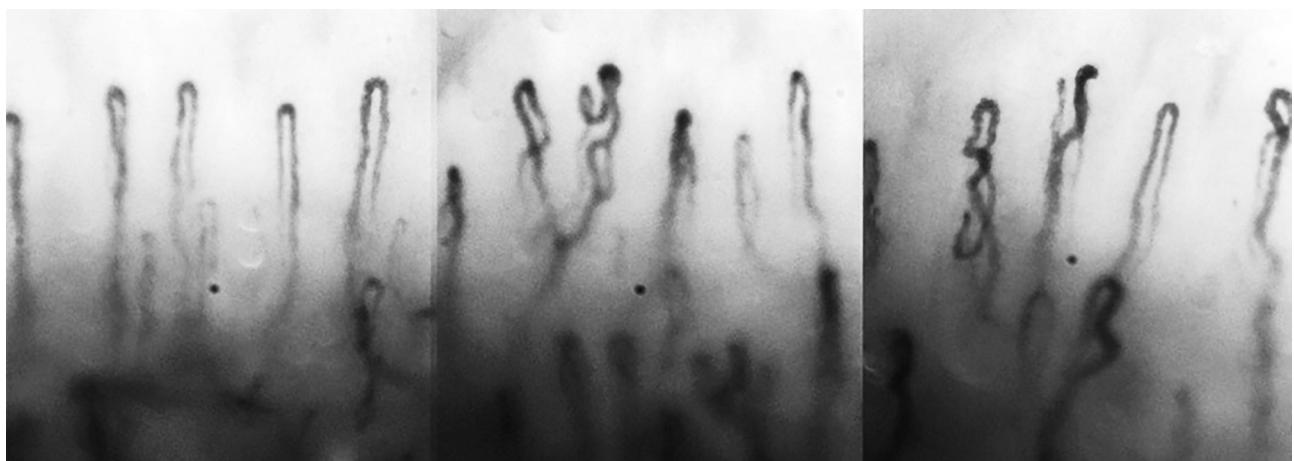


Рис. 8 Изменения капиллярного русла у пациента с ИБС.

Примечание: расширение переходного и венозного отдела капилляров, их умеренная извитость (увеличение ×200; собственные данные).

у пациентов с верифицированной ИБС плотность МЦР в состоянии покоя и по данным тестов с артериальной и венозной окклюзией значительно снижена по сравнению с группой контроля [25].

Определенные изменения могут характеризовать в т.ч. различные типы ХСН: микрососудистые аномалии значительно чаще встречаются у пациентов с сохраненной, чем со сниженной фракцией выброса [26]. При ССЗ могут наблюдаться изменения структурных и функциональных параметров капиллярного русла. Снижение плотности микроциркуляторной сети приводит к увеличению межкапиллярного расстояния, гипоперфузии, хронической гипоксии и дисфункции клеток, что стимулирует патологическую активацию тканевых нейрогуморальных систем [27]. Это усугубляет патологические процессы в миокарде, способствует увеличению нагрузки на сердце и прогрессированию ХСН [28]. Показана связь между выраженностью структурных и функциональных нарушений МЦР на уровне капилляров кожи с показателями работы левого желудочка [29, 30]. Кроме того, было обнаружено, что более выраженные нарушения МЦ связаны с более высоким риском таких

осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт или органная недостаточность [31]. Таким образом, коррекция нарушений МЦ путем воздействия на эндотелий (вазодилататоры, антиоксиданты, ингибиторы VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), немедикаментозные методы) становится перспективной терапевтической целью у пациентов с ССЗ.

#### Изменения МЦР при АГ

Капилляроскопия представляет возможности детального изучения МЦ у пациентов с АГ. По результатам исследований при данном заболевании значительный интерес представляет изучение морфологии капилляров, их плотности, а также скорости микроциркуляторного кровотока [32]. Капилляроскопическая картина при АГ достаточно разнообразна и включает снижение капиллярной плотности и появление эритроцитарных агрегатов [33]. При этом, на ранней стадии АГ у мужчин трудоспособного возраста рарефикации капиллярного русла не наблюдается и повышение периферического сопротивления может быть обусловлено изменением тонуса крупных артериол мышечного типа [34]. Кроме того, было доказано, что у пациентов

с АГ имеют место гендерные различия в строении МЦР: у женщин наблюдается более высокая плотность капиллярной сети при более низком уровне тканевой перфузии [35]. Наиболее специфические микроциркуляторные нарушения были выявлены при легочной АГ у пациентов с системной склеродермии: присутствие легочной АГ было ассоциировано с более низкой плотностью капиллярного русла и расширением капиллярных петель [36].

#### Изменения МЦР при СД

Продолжается изучение возможностей исследования изображений оклоногтевого ложа для раннего выявления нарушений МЦР у пациентов с СД [37]. Некоторыми авторами было обнаружено, что АГ при СД 2 типа связана с дополнительным повышением прекапиллярного сосудистого сопротивления [38]. Результаты современных исследований подтверждают и дополняют эту гипотезу. Микрососудистые изменения (нарушения архитектуры капиллярного русла, распределения капилляров, капиллярной плотности и морфологические изменения) являются распространенным признаком СД 2 типа, что позволяет использовать их в качестве диагностического критерия при проведении капилляроскопии [39]. Анализ литературы показал, что более высокий процент пересекающихся капилляров оклоногтевого ложа ассоциирован с повышенным риском диабетической ретинопатии у пациентов с СД [40]. У пациентов с длительным анамнезом заболевания (15-20 лет) значительно чаще наблюдаются множественные извитые капилляры, разветвленные капилляры, микрогеморрагии и расширение апикальных капилляров. Дилатация капилляров

и их разветвление даже могут выступать в качестве предикторов диабетической ретинопатии [41].

#### Заключение

Нарушения МЦ играют центральную роль в патогенезе ССЗ, цереброваскулярных, почечных, офтальмологических и других заболеваний, и важнейшим направлением современной медицины становится их раннее выявление и коррекция. Значительную роль в диагностике нарушений капиллярного русла может сыграть капилляроскопия, позволяющая выявлять ранние изменения МЦ, еще до развития конкретных заболеваний. Однако отсутствие на сегодняшний день специфических критериев оценки капилляроскопической картины и неоднородность ее изменений в рамках конкретных ССЗ требуют дальнейшего изучения и стандартизации выявляемых изменений капиллярного русла, что ограничивает широкое применение данного метода в практической медицине. В то же время включение капилляроскопии в комплексную оценку сердечно-сосудистых нарушений способно помочь в понимании патогенеза имеющихся изменений. Благодаря внедрению компьютерных технологий обработки и анализа изображений, в т.ч. с использованием нейросетей, становится возможным существенно улучшить диагностические возможности капилляроскопии и более широко внедрить их в клиническую практику.

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

#### Литература/References

1. Strain WD, Paldánus PM. Correction to: Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):120. doi:10.1186/s12933-021-01307-5.
2. Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(1):82-92. (In Russ.) Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
3. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol.* 2019;10:1347. doi:10.3389/fphys.2019.01347.
4. Pronichkina MM. Nailfold capillaroscopy in diabetic microvascular complications (literature review). *Bulletin of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences.* 2017;22(4):714-9. (In Russ.) Проничкина М. М. Капилляроскопия ногтевого ложа при микрососудистых осложнениях сахарного диабета (обзор литературы). Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2017;22(4):714-9. doi:10.20310/1810-0198-2017-22-4-714-719.
5. Rizzoni D, Mengozzi A, Masi S, et al. New Noninvasive Methods to Evaluate Microvascular Structure and Function. *Hypertension.* 2022;79(5):874-86. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17954.
6. Maslianitsyna AI, Kadanova IM, Neznanov AI, et al. Microrheologic properties of blood and capillary blood flow in case of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus: *in vitro* and *in vivo* optical assessment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(2):53-63. (In Russ.) Масляницына А. И., Каданова И. М., Незнанов А. И. и др. Микрореологические свойства крови и капиллярный кровоток при артериальной гипертензии и сахарном диабете второго типа: исследование оптическими методами *in vitro* и *in vivo*. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):53-63. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-53-63.
7. Goydin AP, Shutova SV, Fabrikantov OL. Evaluation of the diagnostic capabilities of nailfold capillaroscopy in diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2023;139(1):16-26. (In Russ.) Гайдин А. П., Шутова С. В., Фабрикантов О. Л. Диагностические возможности капилляроскопии ногтевого ложа при диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2023;139(1):16-26. doi:10.17116/oftalma202313901116.
8. Heylo TS, Danilogorskaya YuA, Nazarenko GB, et al. Dynamics of microcirculation indices in patients with chronic ischemic diseases of the central nervous and cardiovascular systems. *Therapy.* 2021;7(8):84-92. (In Russ.) Хейло Т. С., Данилорская Ю. А., Назаренко Г. Б. и др. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими за-

- болеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Терапия. 2021;7(8):84-92. doi:10.18565/therapy.2021.8.84-92.
9. Kadanova IM, Neznanov AI, Lugovtsov AE, et al. Relationship between capillary blood flow parameters measured *in vivo* and microrheologic parameters of blood measured *in vitro* in arterial hypertension and coronary heart disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(1):17-24. (In Russ.) Ка-данова И. М., Незнанов А. И., Луговцов А. Е. и др. Взаимосвязь параметров капиллярного кровотока, измеренных *in vivo*, и микрореологических параметров крови, измеренных *in vitro*, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(1):17-24. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-1-17-24.
  10. Gracia Tello BC, Sáez Comet L, Lledó G, et al. Capi-score: a quantitative algorithm for identifying disease patterns in nailfold videocapillaroscopy. Rheumatology (Oxford). 2024;63(12):3315-21. doi:10.1093/rheumatology/keae197.
  11. Karbalaie A, Emrani Z, Fatemi A, et al. Practical issues in assessing nailfold capillaroscopic images: a summary. Clin Rheumatol. 2019;38(9):2343-54. doi:10.1007/s10067-019-04644-9.
  12. Korneeva N, Otteva E, Zhmerenetsky K, et al. Conjunctival biomicroscopy in the diagnosis of microcirculatory disorders in systemic sclerosis: a new look at the "old" method. Scientific and practical rheumatology. 2021;59(4):426-33. (In Russ.) Корнеева Н. В., Оттева Э. Н., Жмеренецкий К. В. и др. Конъюнктивальная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии: новый взгляд на "старый" метод. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(4):426-33. doi:10.47360/1995-4484-2021-426-433.
  13. Khynku E, Raznitsyna I, Molochkova Y, et al. The place of laser fluorescence spectroscopy, doppler flowmetry and ultrasound in the diagnosis and assessment of treatment efficacy for plaque scleroderma. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2022;25(4):289-302. (In Russ.) Хынку Е. Ф., Разница И. А., Молочкова Ю. В. и др. Место лазерной флуоресцентной спектроскопии, допплеровской флюоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022;25(4):289-302. doi:10.17816/dv109060.
  14. Herrick AL, Berks M, Taylor CJ. Quantitative nailfold capillaroscopy-update and possible next steps. Rheumatology (Oxford). 2021;60(5):2054-65. doi:10.1093/rheumatology/keab006.
  15. Golovitskii AP, Kontsevaya VG, Kulikov KG. An electrodynamic model for determining the distribution function of particles by size for blood cells *in vivo*. St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 2023;16(1):97-110. (In Russ.) Головицкий А. П., Концевая В. Г., Куликов К. Г. Электродинамическая модель определения функции распределения частиц по размерам для клеток крови *in vivo*. Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2023;16(1):97-110. doi:10.18721/JPM.16108.
  16. Vlasova TI, Vlasov TD. Current methods for microvascular blood flow research. Regional blood circulation and microcirculation. 2024;23(4):5-21. (In Russ.) Власова Т. И., Власов Т. Д. Современные методы оценки микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(4):5-21. doi:10.24884/1682-6655-2024-23-4-5-21.
  17. Heilmeier U, Feldmann D, Leynes A, et al. Chronic low-grade inflammation in patients with systemic sclerosis is associated with increased risk for arteriosclerotic cardiovascular disease. Front Med. 2024;11:1446268. doi:10.3389/fmed.2024.1446268.
  18. Angeloudi E, Anyfanti P, Dara A, et al. Peripheral nailfold capillary microscopic abnormalities in rheumatoid arthritis are associated with arterial stiffness: Results from a cross-sectional study. Microvasc Res. 2023;150:104576. doi:10.1016/j.mvr.2023.104576.
  19. Pagkopoulou E, Soulaidopoulos S, Triantafyllidou E, et al. Peripheral microcirculatory abnormalities are associated with cardiovascular risk in systemic sclerosis: a nailfold video capillaroscopy study. Clin Rheumatol. 2021;40(12):4957-68. doi:10.1007/s10067-021-05795-4.
  20. Ermolinskiy P, Gurfinkel Y, Sovetnikov E, et al. Correlation between the Capillary Blood Flow Characteristics and Endothelium Function in Healthy Volunteers and Patients Suffering from Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation: A Pilot Study. Life (Basel, Switzerland). 2023;13(10):2043. doi:10.3390/life13102043.
  21. Andreeva IV, Grigoriev AS. Comprehensive study of age-related features of central, peripheral hemodynamics and microcirculation in individuals without cardiovascular diseases. Modern Issues of Biomedicine. 2024;8(1). (In Russ.) Андреева И. В., Григорьев А. С. Комплексное изучение возрастных особенностей центральной, периферической гемодинамики и микроциркуляции у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. Современные вопросы биомедицины. 2024;8(1). doi:10.24412/2588-0500-2024\_08\_01\_2.
  22. Goydin D, Shutova S, Fabrikantov O, et al. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. Literature review. Reflection. 2021;1(11):66-73. (In Russ.) Гайдин Д. А., Шутова С. В., Фабрикантов О. Л. и др. Капилляроскопия как скрининговое обследование сосудов при сахарном диабете. Обзор литературы. Отражение. 2021;1(11):66-73. doi:10.25276/2686-6986-2021-1-17-25.
  23. Lim MWS, Setjadi D, Dobbin SJH, et al. Nailfold video-capillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review. Blood Press Monit. 2023;28(1):24-32. doi:10.1097/MBP.0000000000000624.
  24. Martino F, Barilla' F, Martino E, et al. Nailfold capillaroscopy reveals early peripheral microcirculation abnormalities in children affected by heterozygous familial hypercholesterolemia. Microvasc Res. 2023;148:104545. doi:10.1016/j.mvr.2023.104545.
  25. Ziganshina MM, Ziganshin AR, Khalturina EO, et al. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(9):3316. (In Russ.) Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О. и др. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(9):3316. doi:10.15829/1728-8800-2022-3316.
  26. Yüksel S, Yüksel EP, Meriç M. Abnormal nailfold videocapillaroscopic findings in heart failure patients with preserved ejection fraction. Clin Hemorheol Microcirc. 2021;77(1):115-21. doi:10.3233/CH-200968.
  27. Manning D, Rivera EJ, Santana LF. The life cycle of a capillary: Mechanisms of angiogenesis and rarefaction in microvascular physiology and pathologies. Vascul Pharmacol. 2024;156: 107393. doi:10.1016/j.vph.2024.107393.
  28. Davidovich IM, Korneeva NV, Kovaleva GA, et al. Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(12):4122. (In Russ.) Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А. и др. Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия

- и профилактика. 2024;23(12):4122. doi:10.15829/1728-8800-2024-4122.
29. Pakhtusov NN, Iusupova AO, Privalova EV, et al. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. *Kardiologiya*. 2021;61(1):52-8. (In Russ.) Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2021;61(1):52-8. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1423.
30. Safonova JI, Kozhevnikova MV, Danilogorskaya YuA, et al. Positive effects of perindopril on microvascular vessels in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(8):65-70. (In Russ.) Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(8):65-70. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1216.
31. Roberts-Thomson PJ, Patterson KA, Walker JG. Clinical utility of nailfold capillaroscopy. *Intern Med J*. 2023;53(5):671-9. doi:10.1111/imj.15966.
32. Durante A, Mazzapicchi A, Baiardo Redaelli M. Systemic and Cardiac Microvascular Dysfunction in Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2024;25(24):13294. doi:10.3390/ijms252413294.
33. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(3):182-9. doi:10.1007/s11906-009-0033-6.
34. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Structural and functional state of various parts of skin microcirculation at an early stage of hypertension in working-age men. *Microvasc Res*. 2023;145:104440. doi:10.1016/j.mvr.2022.104440.
35. Fedorovich AA, Gorshkov AYu, Korolev AI, et al. Sex differences in skin microvascular structure and function in persons with newly diagnosed hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3696. (In Russ.) Федорович А.А., Горшков А.Ю., Королев А.И. и др. Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3696. doi:10.15829/1728-8800-2023-3696.
36. Minopoulou I, Theodorakopoulou M, Boutou A, et al. Nailfold Capillaroscopy in Systemic Sclerosis Patients with and without Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1528. doi:10.3390/jcm10071528.
37. Shah R, Petch J, Nelson W, et al. Nailfold capillaroscopy and deep learning in diabetes. *J Diabetes*. 2023;15(2):145-51. doi:10.1111/1753-0407.13354.
38. Nurullina TN, Rogova NV, Vachugova AA, et al. Experience of using laser Doppler flowmetry in the treatment of a patient with diabetic foot syndrome. *Med Care*. 2023;(1):111-4. (In Russ.) Нуруллина Т.Н., Рогова Н.В., Вачугова А.А. и др. Опыт применения лазерной допплеровской флюметрии в лечении больной с синдромом диабетической стопы. *Лечебное дело*. 2023;(1):111-4. doi:10.24412/2071-5315-2023-12958.
39. Rajaei A, Dehghan P, Emtiazi N, et al. Microvascular Changes Are Associated with Proteinuria and EMG Changes in Patients with Type 2 Diabetes Using Video Capillaroscopy. *Ann Vasc Dis*. 2024;17(1):15-20. doi:10.3400/avd.oa.23-00066.
40. Biletskaya VA, Lipatov DV, Sayapina IYu, et al. Markers of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):557-64. (In Russ.) Бильтская В.А., Липатов Д.В., Саяпина И.Ю. и др. Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2022;19(3):557-64. doi:10.18008/1816-5095-2022-3-557-564.
41. Abd El-Khalik DM, Hafez EA, Hassan HE, et al. Nail Folds Capillaries Abnormalities Associated With Type 2 Diabetes Mellitus Progression and Correlation With Diabetic Retinopathy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022;15:11795514221122828. doi:10.1177/11795514221122828.

# Роль сиртуина 6 в развитии раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста (обзор литературы)

Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Уфилина Д. А.

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск, Россия

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается лидирующей причиной инвалидизации и высокой смертности, в т.ч. среди лиц трудоспособного возраста. Одной из наиболее частых причин развития ИБС в молодом возрасте является синдром раннего сосудистого старения (СРСС). В аспекте этой проблемы, изучение регулирующей роли сиртуина 6 в развитии СРСС представляется актуальной. Целью обзора стал анализ данных литературы, касающихся возможности влияния сиртуина 6 на развитие СРСС у больных ИБС молодого и среднего возраста. Для этого был проведен поиск в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLIBRARY и Кибер Ленинка. Особое внимание уделялось работам, опубликованным за последние 15 лет, с акцентом на исследования, проведенные в течение последних 5 лет. На основании литературного анализа было показано, что сиртуин 6, эпигенетически модулируя транскрипцию генов и изменяя функцию белка, участвует в основных механизмах старения и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, изучение эффектов сиртуина 6 позволит получить более детальное понимание сложного механизма

взаимодействия между ним, системными факторами и развитием сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сиртуин 6, синдром раннего сосудистого старения.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 25/02/2025

**Рецензия получена** 18/03/2025

**Принята к публикации** 01/05/2025



**Для цитирования:** Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Уфилина Д. А. Роль сиртуина 6 в развитии раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4370. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4370. EDN: OCWUBS

## Role of sirtuin 6 in early vascular aging in young and middle-aged patients with coronary artery disease (literature review)

Ostanina Yu. O., Yakhontov D. A., Ufilina D. A.

Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of disability and high mortality, including among working-age people. One of the most common causes of CAD in young people is early vascular aging (EVA). Studying the regulatory role of sirtuin 6 in the development of EVA seems relevant. The purpose of the review was to analyze the literature data on the possible influence of sirtuin 6 on EVA in young and middle-aged patients with CAD. For this purpose, we searched data in international (PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Library) and Russian (eLIBRARY and CyberLeninka) databases. Particular attention was paid to works published over the past 15 years, with an emphasis on studies conducted over the past 5 years. Literature analysis showed that sirtuin 6, epigenetically modulating gene transcription and changing protein function, is involved in the main mechanisms of aging and related cardiovascular diseases. Thus, studying the effects of sirtuin 6 will provide a more detailed understanding of complex interaction, systemic factors and the development of cardiovascular pathology.

**Keywords:** coronary artery disease, sirtuin 6, early vascular aging.

**Relationships and Activities:** none.

Ostanina Yu. O. ORCID: 0000-0002-4810-4795, Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Ufilina D. A.\* ORCID: 0009-0005-7303-1865.

\*Corresponding author:  
ufilina.dasha@mail.ru

**Received:** 25/02/2025

**Revision Received:** 18/03/2025

**Accepted:** 01/05/2025

**For citation:** Ostanina Yu. O., Yakhontov D. A., Ufilina D. A. Role of sirtuin 6 in early vascular aging in young and middle-aged patients with coronary artery disease (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4370. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4370. EDN: OCWUBS

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

e-mail: ufilina.dasha@mail.ru

[Останина Ю. О. — д.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-4810-4795, Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Уфилина Д. А.\* — аспирант, ORCID: 0009-0005-7303-1865].

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГМК — гладкомышечные клетки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, НАД — никотинамидадениндинуклеотид, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, СРСС — синдром раннего сосудистого старения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, AMPK — AMP-activated protein kinase (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа), EVA — early vascular aging, MCP 1 — моноцитарный хемотаксический белок 1.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Синдром раннего сосудистого старения (СРСС) является одной из ведущих причин развития ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста.
- К основным характеристикам СРСС относятся повышенная сосудистая жесткость и укорочение длины теломер.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Сиртуин 6, участвующий в регуляции воспаления, окислительного стресса, развитии атеросклероза и ряда других процессов, связанных со старением и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, может стать перспективной терапевтической мишенью при СРСС.

### Key messages

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

- Early vascular aging (EVA) is one of the leading causes of coronary artery disease in young people.
- The main characteristics of EVA include increased vascular stiffness and short telomeres.

#### What might this study add?

- Sirtuin 6, which is involved in the regulation of inflammation, oxidative stress, atherogenesis and a number of other processes associated with aging and cardiovascular diseases, may become a promising therapeutic target for EVA.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире, в т.ч. у лиц молодого возраста. В этом патологическом процессе задействованы многочисленные сигнальные пути, функционирование которых определяется сигнальными молекулами.

Среди таких соединений следует остановиться на сиртуинах (silent information regulator, sirtuin) — семействе сигнальных белков, участвующих в регуляции обмена веществ. Сиртуин 6 принадлежит к семейству НАД<sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотид)-зависимых деацетилаз и играет важную роль в контроле гомеостаза организма и продолжительности жизни, модулируя стабильность генома, длину теломер, транскрипцию и репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК); в то же время снижение его продукции (уровня) сопряжено с развитием ряда патологических состояний, включая хроническое низкоинтенсивное воспаление, ожирение и др. [1].

Показана ведущая роль сиртуинов и хемокинов в развитии эндотелиальной дисфункции, наблюдавшейся при естественном и индуцированном старении. Ускоренное старение эндотелиоцитов сопровождалось более выраженным уменьшением синтеза ряда сиртуинов по сравнению с репликативным старением клеток этого типа, что может являться одним из патогенетических звеньев развития ассоциированных с возрастом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В экспериментах на животных моделях сиртуин 6 продемонстри-

ровал свое влияние на регуляцию биологического гомеостаза, метаболизм глюкозы и липидов, воспаление и геномную стабильность, а также продолжительность жизни и развитие ряда заболеваний, в т.ч. и ССЗ [2]. Известно, что у лиц молодого возраста ИБС чаще манифестирует острым коронарным синдромом, при этом частота необструктивного поражения коронарных артерий (КА) выше, чем у лиц старших возрастных групп [3]. Одной из наиболее частых причин развития ИБС в молодом возрасте является синдром раннего сосудистого старения (СРСС), частота которого может достигать 73% всех случаев развития ИБС у молодых [4]. С учетом большой социальной и экономической значимости ИБС, особенно у лиц молодого возраста, изучение дополнительных механизмов ее раннего развития представляется весьма перспективным.

Цель — провести анализ данных литературы, касающихся роли сиртуина 6 в развитии раннего сосудистого старения у больных ИБС молодого и среднего возраста.

## Методология исследования

В рамках анализа данных о возможности использования сиртуина 6 как маркера развития СРСС у больных ИБС молодого и среднего возраста был осуществлен многоэтапный подход к сбору и изучению как отечественных, так и зарубежных источников литературы. Поиск информации проводился в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLIBRARY и Кибер Ленинка, для учета всех актуальных и значимых публикаций. В ходе поиска использовались

ключевые слова и сочетания, такие как "сиртуин 6", "ишемическая болезнь сердца", "синдром раннего сосудистого старения" и их аналоги на английском языке. Особое внимание уделялось работам, опубликованным за последние 15 лет, с акцентом на исследования, проведенные в течение последних 5 лет, чтобы всесторонне представить имеющуюся информацию по данной проблеме.

## Результаты

Сиртуин представляет собой НАД<sup>+</sup>-зависимый белок гистондеацетилазу, который оставался высоко консервативным в ходе эволюции от бактерий к млекопитающим [5]. Посредством фермент-зависимых или независимых влияний сиртуины могут эпигенетически модулировать транскрипцию генов и изменять функцию белка, осуществляя посттрансляционную регуляцию. Иными словами, сиртуины изменяют уровень экспрессии и активность белков, в основном ферментов, и факторов транскрипции [6]. Среди сиртуинов сиртуин 6 известен благодаря его защитным свойствам в отношении развития атеросклероза, сердечно-сосудистого ремоделирования и сердечной недостаточности; он также был идентифицирован как возможная цель вмешательства при развитии ССЗ, что ставит его в центр клинического интереса [2].

### СРСС

Синдром раннего сосудистого старения (СРСС, EVA — early vascular aging), предложенный шведским ученым Nilsson PM (2008), часто встречается у пациентов с артериальной гипертензией и повышенным бременем факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Одним из аспектов сосудистого старения является ригидность артерий, определяемая по увеличению скорости пульсовой волны или индекса аугментации и центрального давления. Известно, что процесс сосудистого старения начинается в раннем возрасте, а функция артерий и их старение могут быть запрограммированы еще внутриутробно или на них могут влиять неблагоприятные факторы роста в раннем детском возрасте. Это подтверждают результаты эпидемиологических наблюдений о наличии обратной связи между массой тела при рождении, скорректированной с учетом гестационного возраста, и повышением систолического артериального давления в детском, подростковом и взрослом возрасте, сопровождающимся повышением ССР [7].

В исследовании Ротарь О. П. и др. (2021) были показаны ассоциации факторов ССР с различными фенотипами сосудистого старения в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Распространенность фенотипа супернормального сосудистого старения (Super Normal Vascular Aging,

SUPERNOVA) составила 9,7%, фенотипа преждевременного сосудистого старения (EVA) — 18,8% и фенотипа нормального сосудистого старения (normal vascular aging) — 71,5%. У пациентов с фенотипом преждевременного (раннего) сосудистого старения чаще регистрировалась артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия и реже — высокая физическая нагрузка. При субанализе подгруппы молодых участников с фенотипом EVA выявлены относительно высокая распространенность сахарного диабета (СД), чрезмерного употребления алкоголя и курения [8].

По данным Недогоды С. В. и др. (2021) риск СРСС у пациентов с метаболическим синдромом увеличивался при наличии СД 2 типа, клинических признаков инсулинерезистентности, увеличении индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment) и уровня С-реактивного белка (определенного высокочувствительным методом) с каждым годом увеличения паспортного возраста, а также с повышением диастолического артериального давления и уровня мочевой кислоты [9].

Таким образом, с учетом данных о влиянии уровня сиртуина 6 на стабильность генома, длину теломер, транскрипцию и репарацию ДНК, а также активность хронического низкоинтенсивного воспаления, наличие ожирения, состояние сосудистой стенки и др. [1], изучение влияние сиртуина 6 в аспекте СРСС представляется весьма перспективным.

### Сиртуин 6

Сиртуины — семейство сигнальных белков, включающее в себя сиртуины 1-7. Они участвуют в поддержании целостности генома, реакции на повреждение ДНК и его восстановление, модулировании окислительного стресса, старения, воспаления и энергетического обмена благодаря их НАД-зависимой деацетилазной активности и эпигенетической функции подавления транскрипции генов [5]. Среди группы сиртуинов 1-7 существуют ядерные сиртуины, это сиртуины 1, 6 и 7, в то же время имеются данные о том, что сиртуин 2 и сиртуин 3 могут мигрировать между органеллами. Их функция состоит в определении начала старения клетки, кроме того, они играют решающую роль в регуляции воспаления и участвуют в развитии и прогрессировании атеросклероза [10].

Известно, что сиртуин 6 вовлечен в функционирование многих регуляторных путей старения и связан с развитием возраст-ассоциированных заболеваний, а также может выступать в качестве специфического биомаркера старения [11, 12]. Основные мишени сиртуина 6 в патогенезе развития ССЗ представлены на рисунке 1. Являясь эпигенетическим регулятором генов, связанных со старением, воспалением и метаболизмом, сиртуин 6 участвует в передаче сигналов о восстановлении

повреждений ДНК [13], а его способность восстанавливать двухцепочечные разрывы ДНК напрямую связана с продолжительностью жизни [14].

Старение в значительной степени связано с развитием теломерных нарушений и геномной нестабильностью [15], а истощение теломер и накопление коротких теломер происходит параллельно с процессами старения человека и, возможно, является ведущей причиной заболеваний, связанных со старением [16-19]. Между тем, влияние сиртуина 6 на репарацию ДНК и поддержание целостности генома сегодня активно изучается в аспекте старения и связанных с ним заболеваний [19, 20].

В исследовании Zhao Y, et al. (2021) изучалася уровень сиртуина 6 в сыворотке крови в различных возрастных группах. Было показано, что его уровень был значительно ниже у лиц среднего и пожилого возраста по сравнению с молодыми [11]. Кроме того, в данном исследовании были продемонстрированы гендерные различия в уровне сиртуина 6 в сыворотке крови в зависимости от возраста. Так, у женщин молодого и среднего возраста наблюдались более высокие значения уровня сиртуина 6 по сравнению с мужчинами той же возрастной группы. Однако существенных различий в уровне сиртуина 6 между мужчинами различных возрастных групп обнаружено не было, а деацетилазная активность сиртуина 6 в сыворотке крови у мужчин с увеличением возраста постепенно снижалась. У женщин пожилого возраста также наблюдалось снижение деацетилазной активности сиртуина 6, в то время как значимой разницы между группами среднего и молодого возраста не было. Параллельная оценка активности теломеразы показала ее снижение с возрастом, но гендерных различий не наблюдалось [11].

#### Атеросклероз, старение и сиртуин 6

Окислительный стресс играет важную роль в развитии атеросклероза и старения. Белки сиртуины способствуют клеточной толерантности к окислительному стрессу, регулируя активность многих генов и связанных с ними сигнальных путей. Активируемая аденоzinмонофосфатом (АМФ) протеинкиназа (AMP-activated protein kinase, AMPK) является основным регулятором метаболического гомеостаза и часто активируется в условиях ишемии и гипоксии. Семейство сиртуинов, в частности сиртуин 1 и 6 способствует экспрессии AMPK, тем самым повышая экспрессию генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты — Mn-зависимую изоформу супероксиддисмутазы и каталазу, тем самым, подавляя окислительный стресс [21, 22]. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания взаимосвязи между сиртуином 6 и AMPK в условиях окислительного стресса с целью изучения потенциальных протективных возможностей сиртуина 6.



Рис. 1 Основные точки приложения сиртуина 6 с позиции развития ССЗ.

Старение имеет схожую патофизиологию с ожирением, а также связано с развитием хронического низкоинтенсивного воспаления в жировой ткани [23]. Убедительные клинические данные свидетельствуют об увеличении риска ожирения с возрастом [24, 25], что указывает на связь ожирения не только с метаболическими заболеваниями, присущими старению, но и со старением как таковым [26]. Тем не менее, молекулярный механизм, с помощью которого ожирение ускоряет процесс старения или наоборот, не совсем понятен. В ряде исследований показано, что экспрессия сиртуина 6 индуцируется в жировой ткани диетой с ограничением калорий или при потере веса [27], в то время как у лиц с избыточным весом его экспрессия подавляется [28]. В экспериментах на мышах с дефицитом сиртуина 6 наблюдался ряд изменений, связанных со старением, которые в конечном итоге привели к преждевременной смерти животных [29]. Напротив, сверхэкспрессия сиртуина 6 на фоне диеты с ограничением калорий у самцов трансгенных мышей значительно увеличивала продолжительность жизни по сравнению с мышами дикого типа, причем эффект сохранился и у более старых животных [30].

Имеющиеся экспериментальные данные указывают на важность сиртуина 6 как регулятора воспаления жировой ткани, запускающего секрецию противовоспалительных адипоцитокинов и транскрипционную регуляцию созревания иммунных клеток. He Y, et al. (2021) обнаружено, что повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) значительно снижало экспрессию сиртуина 6 и увеличивало экспрессию провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки: моноцитарного хемотаксического белка 1 (МСР-1), интерлейкинов (ИЛ)-6 и ИЛ-1 $\beta$ . Однако, сверхэкспрессия сиртуина 6 ингибировала вызванную ФНО- $\alpha$  экспрессию МСР-1, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  [31].

Показана защитная роль сиртуина 6 в развитии эндотелиальной дисфункции, сосудистого старения и атеросклероза. Антиатерогенный эффект в условиях окисления липопротеинов низкой плотности

он реализует путем подавления образования пенистых клеток через индукцию аутофагии макрофагов и обратного транспорта холестерина из макрофагов с участием липопротеинов высокой плотности, а также и снижения уровня микро-РНК-33 (рибонуклеиновой кислоты) [2].

В исследованиях *in vivo* установлено, что сверхэкспрессия сиртуина 6 снижает захват окисленных липопротеинов низкой плотности макрофагами, а уменьшение экспрессии сиртуина 6 усиливает его и увеличивает экспрессию скэвенджер-рецепторов макрофагов 1 [32, 33]. Кроме того, сиртуин 6 играет существенную роль в уменьшении повреждения миокарда, связанного с хронической ишемией и инфарктом, за счет влияния на окислительный стресс и апоптоз [2]. Тем не менее, молекулярные механизмы, лежащие в основе этих процессов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Сиртуин 6 частично подавляет воспаление в стареющих гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, являющихся основным компонентом медиального слоя артерий и обуславливающих жесткость сосудистой стенки [34]. Известно, что стареющие ГМК сосудов способствуют развитию атеросклероза за счет усиления регуляции воспалительных цитокинов как части секреторного фенотипа, связанного со старением [35, 36]. Протективное влияние сиртуина 6 на ГМК в отношении старения и уменьшения проявлений атеросклероза показано Grootaert MOJ, et al. (2021). Сиртуин 6 оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию генов воспаления, зависимую от ядерного фактора-кВ, а снижение уровня сиртуина 6, наоборот, вызывает зависимое от ядерного фактора-кВ старение клеток линии HeLa. В исследовании на мышах сверхэкспрессия сиртуина 6 ассоциировалась со снижением уровня маркеров воспаления и старения, а также значительным образом влияла на площадь атеросклеротической бляшки и ее стабильность. При этом противовоспалительный эффект сиртуина 6 связан с влиянием на экспрессию ряда микро-РНК, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6 и MCP-1, что частично подавляет воспаление, задерживая старение ГМК сосудов [33].

#### Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и сиртуин 6

Описана связь сиртуина 6 и ГЛЖ. На животных моделях было показано, что снижение экспрессии сиртуина 6 сопровождалось развитием ГЛЖ и сердечной недостаточности, тогда как его повышенная экспрессия уменьшала выраженность ГЛЖ. Повышенная экспрессия сиртуина 6 в кардиомиоцитах снижала эффекты ангиотензина II, который, в свою очередь, играет ведущую роль в развитии ГЛЖ [37].

#### Система гемостаза и сиртуин 6

Нарушения системы гемостаза играют важную роль в развитии ИБС, в т.ч. ее острый форм, однако

роль сиртуина 6 в патогенезе артериального тромбоза остается мало изученной. В культивируемых эндотелиальных клетках аорты человека подавление экспрессии сиртуина 6 активировало экспрессию тканевого фактора — центрального триггера каскада свертывания. В экспериментах на животных моделях эндотелий-специфическая делеция в гене сиртуина 6 (4-6 экзоны) способствовала развитию артериального тромбоза [38].

Таким образом, сиртуин 6 оказывает влияние на множество биологических процессов, что позволяет рассматривать его в качестве значимой молекулы в развитии старения в целом, и ЕВА, в частности. Кроме того, активно обсуждается возможность использования сиртуина 6 в качестве потенциальной терапевтической мишени. Однако необходимо лучше понять терапевтическую роль специфичных для сиртуина 6 модуляторов (активаторов и ингибиторов) при ССЗ, метаболических заболеваниях, включая ожирение и СД. К настоящему времени идентифицировано несколько соединений, способных влиять на уровень экспрессии сиртуина 6; это, в частности ламин А, свободные жирные кислоты, кверцетин, лютеолин, флувастиatin, трихостатин А, а также диета с дефицитом калорий, о которой уже упоминалось выше [37]. В то же время известно, что сверхэкспрессия сиртуина 6 может неоднозначно влиять на риск развития рака. С одной стороны, активно обсуждается роль сиртуина 6 в качестве супрессора ряда опухолей, а с другой — показана связь сверхэкспрессии сиртуина 6 с развитием как солидных, так и гематологических типов рака человека [39], что, безусловно, требует взвешенного подхода к потенциальной возможности его терапевтического применения. Вероятно, для повышения терапевтической эффективности модуляторов сиртуина 6 и минимизации их побочных эффектов должна быть изучена возможность использования тканеспецифических препаратов или генной терапии.

#### Заключение

Несмотря на большой объем публикаций об эффектах сиртуина 6 в аспекте развития старения и ССЗ, большинство из проанализированных работ носит экспериментальный характер. Необходимо акумулировать больше данных об уровне сиртуина 6 у пациентов разных возрастных групп и при различной сердечно-сосудистой патологии, в т.ч. артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности, нарушениях ритма. Это позволит получить более детальное понимание сложного механизма взаимодействия между сиртуином 6, системными факторами и развитием сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, использование данного белка может иметь перспективы для разработки ин-

новационных терапевтических подходов, направленных на управление старением и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

## Литература/References

1. Savitskiy DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, et al. Sirtuins and chemokines as markers of replicative and induced senescence of human endotheliocytes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):12-20. (In Russ.) Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О. и др. Сиртуины и хемокины — маркеры репликативного и индуцированного старения эндотелиоцитов человека. *Acta Biomed Sci*. 2022;7(5-2):12-20. doi:10.29413/ABS.2022-7.5-2.2.
2. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZA, et al. Epigenetic Mechanisms of Cardioprotection: Focus is on Activation of Sirtuins. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(6):424-32. (In Russ.) Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. Эпигенетические механизмы кардиопротекции: в фокусе — активация сиртуинов. Архив внутренней медицины. 2021;11(6):424-32. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432.
3. Safonova EA, Sukmanova IA. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Clinical Medicine*. 2020;98(2):89-97. (In Russ.) Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA). Клиническая медицина. 2020;98(2):89-97. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97.
4. Yakhontov DA, Ostanina JO. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical alphabet*. 2018;1(3):33-6. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. Медицинский алфавит. 2018;1(3):33-6.
5. Samoilova EM, Romanov SE, Chudakova DA, et al. Role of sirtuins in epigenetic regulation and aging control. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*. 2024;28(2):215-27. (In Russ.) Самойлова Е.М., Романов С.Е., Чудакова Д.А. и др. Роль сиртуинов в эпигенетической регуляции и контроле старения. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2024;28(2):215-27. doi:10.18699/vjgb-24-26.
6. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZA, et al. Regulation of the Immune System in Aging: Focus on Epigenetic Mechanisms. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(1):35-44. (In Russ.) Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. Регуляция иммунной системы при старении: в фокусе — эпигенетические механизмы. Архив внутренней медицины. 2022;12(1):35-44. doi:10.20514/2226-6704-2022-12-1-35-44.
7. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens*. 2008;26(6):1049-57. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
8. Rotar OP, Boiarinova MA, Tolkunova KM, et al. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(5):2970. (In Russ.) Ротарь О.П., Бояринова М.А., Толкунова К.М. и др. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2970. doi:10.15829/1728-8800-2021-2970.
9. Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, et al. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(1):50-62. (In Russ.) Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(1):50-62. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62.
10. Ziętara P, Dziewińska M, Augustyniak M. Why Is Longevity Still a Scientific Mystery? Sirtuins-Past, Present and Future. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):728. doi:10.3390/ijms24010728.
11. Zhao Y, Bai X, Jia X, et al. Age-related changes of human serum Sirtuin6 in adults. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):452. doi:10.1186/s12877-021-02399-0.
12. Chepurnova NS, Yushchuk VN, Kozaeva OA, et al. Genetic predictors of vascular aging. *Modern problems of science and education*. 2022;(6-2):3. (In Russ.) Чепурнова Н.С., Юшук В.Н., Козаева О.А. и др. Генетические предикторы сосудистого старения. Современные проблемы науки и образования. 2022;(6-2):3. doi:10.17513/sprno.32111.
13. Onn L, Portillo M, Illic S, et al. SIRT6 is a DNA double-strand break sensor. *Elife*. 2020;9:e51636. doi:10.7554/eLife.51636.
14. Tian X, Firsanov D, Zhang Z, et al. SIRT6 is responsible for more efficient DNA double-strand break repair in long-lived species. *Cell*. 2019;177:622-38.e22. doi:10.1016/j.cell.2019.03.043.
15. Salakhov RR, Ponasenko AV. Telomere length and cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7(4S):101-7. (In Russ.) Салахов Р.Р., Понасенко А.В. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4S):101-7. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107.
16. Ostanina JO, Yakhontov DA. Telomere length in patients with coronary heart disease of different age groups. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2018;11(1):44-9. (In Russ.) Останина Ю.О., Яхонтов Д.А. Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(1):44-9. doi:10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49.
17. Asanov MA, Poddubnyak AO, Ponasenko AV. Relationship between telomere length and markers of inflammation in the pre- and postoperative period of patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3):28-36. (In Russ.) Асанов М.А., Поддубняк А.О., Понасенко А.В. Связь длины теломер с маркерами метаболизма и воспаления в пре- и послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3):28-36. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3-28-36.
18. Doroshchuk NA, Lankin VZ, Tikhaze AK, et al. Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93(1):20-4. (In Russ.) Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К. и др. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2021;93(1):20-4. doi:10.26442/00403660.2021.01.200588.
19. Pukhalskaya AE, Kvetnoy IM, Linkova NS, et al. Sirtuins and aging. *Advances in physiological sciences*. 2022;53(1):16-27. (In Russ.) Пухальская А.Э., Кветной И.М., Линькова Н.С. и др. Сиртуины и старение. Успехи физиологических наук. 2022;53(1):16-27. doi:10.31857/S0301179821040056.

20. Aronov DM, Drapkina OM, Bubnova MG. Role of genetic factors (biology of telomeres) in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3272. (In Russ.) Аронов Д. М., Драпкина О. М., Бубнова М. Г. Роль генетических факторов (биологии теломер хромосом) в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(6):3272. doi:10.15829/1728-8800-2022-3272.
21. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):402. doi:10.1038/s41392-022-01257-8.
22. Zenkov NK, Kozhin PM, Chechushkov AV, et al. Oxidative stress during aging. *Advances in Gerontology*. 2020;33:10-22. (In Russ.) Зенков Н. К., Кожин П. М., Чечушков А. В. и др. Окислительный стресс при старении. *Успехи геронтологии*. 2020;33:10-22. doi:10.34922/AE.2020.33.1.001.
23. Metelskaya VA, Timofeev YS, Neshkova EA, et al. Inflammatory aging. Part 2. Are there diagnostic biomarkers available. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):89-95. (In Russ.) Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Нешкова Е. А. и др. Воспалительное старение. Часть 2. Есть ли доступные диагностические биомаркеры. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):89-95. doi:10.17116/profmed20252801189.
24. Krivoshapova KE, Masenko VL, Bazdyrev ED, et al. Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2787. (In Russ.) Кривошапова К. Е., Масенко В. Л., Баздырев Е. Д. и др. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2787. doi:10.15829/1728-8800-2021-2787.
25. Mamatov AU, Polupanov AG, Kakeev BA, et al. Gender and age factors associated with the development of obesity. *The Scientific Heritage*. 2021;(68-2(68):46-56. (In Russ.) Маматов А. У., Полупанов А. Г., Какеев Б. А. и др. Половые и возрастные факторы, ассоциированные с развитием ожирения. *The Scientific Heritage*. 2021;(68-2(68):46-56. doi:10.24412/9215-0365-2021-68-2-46-56.
26. Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res Rev*. 2021;67:101268. doi:10.1016/j.arr.2021.101268.
27. Kuang J, Zhang Y, Liu Q, et al. Fat-specific Sirt6 ablation sensitizes mice to high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting lipolysis. *Diabetes*. 2017;66:1159-71. doi:10.2337/db16-1225.
28. Martinez-Jimenez V, Cortez-Espinosa N, Rodriguez-Varela E, et al. Altered levels of sirtuin genes (SIRT1, SIRT2, SIRT3 and SIRT6) and their target genes in adipose tissue from individual with obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:582-9. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.011.
29. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006;124:315-29. doi:10.1016/j.cell.2005.11.044.
30. Wei Z, Yang B, Wang H, et al. Caloric restriction, Sirtuins, and cardiovascular diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(8):921-35. doi:10.1097/CM9.0000000000003056.
31. He Y, Yang G, Sun L, et al. SIRT6 inhibits inflammatory response through regulation of NRF2 in vascular endothelial cells. *Int Immunopharmacol*. 2021;99:107926. doi:10.1016/j.intimp.2021.107926.
32. Arsiwala T, Pahla J, van Tits LJ, et al. Sirt6 deletion in bone marrow-derived cells increases atherosclerosis — Central role of macrophage scavenger receptor 1. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;139: 24-32. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.01.002.
33. Finigan A, Figg NL, Uryga AK, et al. SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis. *Circ Res*. 2021;128:474-91. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318353.
34. Shi J, Yang Y, Cheng A, et al. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):H613-31. doi:10.1152/ajpheart.00220.2020.
35. Savitsky DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, et al. SASP of endothelium and vascular smooth muscle cells: role in the pathogenesis and therapy of atherosclerosis. *Molecular medicine*. 2022;(4):9-15. (In Russ.) Савицкий Д. В., Линькова Н. С., Кожевникова Е. О. и др. SASP эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов: роль в патогенезе и терапии атеросклероза. *Молекулярная медицина*. 2022;(4):9-15. doi:10.29296/24999490-2022-04-02.
36. Sinitsky MY, Sinitskaya AN, Shishkova DV, et al. Gene expression of proinflammatory cytokines in human coronary artery smooth muscle cells exposed to alkylating mutagen. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4):158-66. (In Russ.) Синицкий М. Ю., Синицкая А. В., Шишкова Д. К. и др. Оценка экспрессии провоспалительных цитокинов в гладкомышечных клетках коронарной артерии, экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):158-66. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4-158-166.
37. Raj S, Dsouza LA, Singh SP, et al. Sirt6 deacetylase: a potential key regulator in the prevention of obesity, diabetes and neurodegenerative disease. *Front Pharmacol*. 2020;11:598326. doi:10.3389/fphar.2020.598326.
38. Gaul DS, Calatayud N, Pahla J, et al. Endothelial SIRT6 deficiency promotes arterial thrombosis in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2023;174:56-62. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.11.005.
39. Fiorentino F, Carafa V, Favale G, et al. The two-faced role of SIRT6 in cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13:1156. doi:10.3390/cancers13051156.

# Анемия при хронической сердечной недостаточности: клиническая и патогенетическая взаимосвязь и способы коррекции

Гамаюнов Д. Ю.<sup>1,2</sup>, Калягин А. Н.<sup>1,2</sup>, Акназарова А. А.<sup>1</sup>, Максикова Т. М.<sup>1,3</sup>,  
Киселёв Д. О.<sup>1</sup>, Чуйко Е. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России. Иркутск; <sup>2</sup>ОГБУЗ "Иркутская городская клиническая больница № 1". Иркутск; <sup>3</sup>ООО "Медицинская клиника Атлант". Иркутск, Россия

Неинфекционные заболевания называют эпидемией XXI в. К их числу относится и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Среди заболеваний, сопутствующих ХСН, анемия является одним из наиболее частых. Известно, что ХСН и анемия как отдельные состояния способны поддаваться коррекции на амбулаторном этапе. Однако их сочетание представляет серьёзную проблему. В обзорной статье представлены современные взгляды на этиологию анемии при ХСН, патогенетическую взаимосвязь рассматриваемых состояний, вопросы клинических ассоциаций и прогностической значимости анемии при ХСН, а также способы коррекции анемии на фоне ХСН и некоторые особенности, которые следует учитывать в процессе лечения ХСН у пациентов, страдающих анемией.

**Ключевые слова:** анемия, ингибиторы пролилгидроксилазы фактора, индуцируемого гипоксией, карбоксимальтозат железа, кардиоренально-анемический синдром, сукросомальное железо, хроническая сердечная недостаточность, эритропоэтин.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 04/07-2025

**Рецензия получена** 15/07-2025

**Принята к публикации** 14/08-2025



**Для цитирования:** Гамаюнов Д. Ю., Калягин А. Н., Акназарова А. А., Максикова Т. М., Киселёв Д. О., Чуйко Е. С. Анемия при хронической сердечной недостаточности: клиническая и патогенетическая взаимосвязь и способы коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(8):4495. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4495. EDN: UKIUGJ

## Anemia in heart failure: clinical and pathogenetic relationship and treatment methods

Гамаюнов Д. Ю.<sup>1,2</sup>, Калягин А. Н.<sup>1,2</sup>, Акназарова А. А.<sup>1</sup>, Максикова Т. М.<sup>1,3</sup>, Киселёв Д. О.<sup>1</sup>, Чуйко Е. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск; <sup>2</sup>Иркутская городская клиническая больница № 1, Иркутск; <sup>3</sup>ООО "Медицинская клиника Атлант", Иркутск, Россия

Noncommunicable diseases are called the epidemic of the 21<sup>st</sup> century. Heart failure (HF) is one of them. Among the diseases concomitant to HF, anemia is one of the most common. It is known that HF and anemia as separate conditions can be treated at the outpatient stage. However, their combination is a serious problem. The review presents current view on anemia etiology in HF, their pathogenetic relationship, clinical associations and prognostic significance of anemia in HF, as well as methods for treating anemia against the background of HF and some features that should be taken into account during HF treatment in patients with anemia.

**Keywords:** anemia, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, iron carboxymaltose, cardiorenal anemia syndrome, sucrosomial iron, heart failure, erythropoietin.

**Relationships and Activities:** none.

Гамаюнов Д. Ю.\* ORCID: 0000-0001-9348-9025, Калягин А. Н. ORCID: 0000-0002-2708-3972, Акназарова А. А. ORCID: 0009-0008-5363-1312,

Максикова Т. М. ORCID: 0000-0003-3265-9259, Киселев Д. О. ORCID: 0000-0003-4902-6837, Чуйко Е. С. ORCID: 0000-0002-9838-6970.

\*Corresponding author:  
d.gamayunov@mail.ru

**Received:** 04/07-2025

**Revision Received:** 15/07-2025

**Accepted:** 14/08-2025

**For citation:** Гамаюнов Д. Ю., Калягин А. Н., Акназарова А. А., Максикова Т. М., Киселев Д. О., Чуйко Е. С. Anemia in heart failure: clinical and pathogenetic relationship and treatment methods. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4495. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4495. EDN: UKIUGJ

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

e-mail: d.gamayunov@mail.ru

[Гамаюнов Д. Ю.\* — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-9348-9025, Калягин А. Н. — д.м.н., профессор, МВА, проректор по лечебной работе и постдипломному образованию, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, врач-ревматолог, ORCID: 0000-0002-2708-3972, Акназарова А. А. — студентка 3-го курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0008-5363-1312, Максикова Т. М. — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3265-9259, Киселев Д. О. — ассистент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4902-6837, Чуйко Е. С. — к.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, зав. отделением кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9838-6970].

АГ — артериальная гипертензия, АХЗ — анемия хронических заболеваний, ДЖ — дефицит железа, ЖДА — железодефицитная анемия, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, НИФ — Нормохромная Inducible Factor (фактор, индуцируемый гипоксией), НИФ-ПИ — ингибиторы НИФ-пролилгидроксилазы, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Анемия — одно из наиболее частых сопутствующих состояний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Анемия является прогностически неблагоприятным фактором в отношении летальности и госпитализаций при ХСН.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Представлены современные взгляды на клинические ассоциации и прогностическую значимость анемии с учётом фракции выброса левого желудочка.
- В статье рассмотрен не только вопрос коррекции анемии при ХСН, но и некоторые особенности ХСН, которые необходимо учитывать на фоне анемии.

### Key messages

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

- Anemia is one of the most common concomitant conditions in patients with heart failure (HF).
- Anemia is an unfavorable prognostic factor in relation to mortality and hospitalizations in HF.

#### What might this study add?

- We present modern views on clinical associations and prognostic significance of anemia taking into account the left ventricular ejection fraction.
- The article considers not only the treatment of anemia in HF, but also HF features that must be taken into account against the background of anemia.

## Введение

История человечества насчитывает не одну эпидемию, унесшую большое количество жизней. Основным губительным фактором длительное время являлись вспышки инфекционных заболеваний. XXI век характеризуется эпидемией, продолжающейся не один десяток лет. Эта эпидемия — неинфекционные заболевания.

Согласно статистическим оценкам, в мире ~64 млн человек страдают сердечной недостаточностью (СН). В развитых странах в среднем СН встречается у 1-2% взрослого населения. В частности, в Германии СН диагностирована у 4% мужского и женского населения, в Бельгии — у 1,2% мужчин и 1,3% женщин, а в Великобритании — у 1,6% населения [1]. В Российской Федерации (РФ) средняя годовая смертность среди пациентов с хронической СН (ХСН) I-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA) составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [2].

Сообщается, что некоторые заболевания, а именно, хроническая обструктивная болезнь лёгких/хронический бронхит, СН, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), стенокардия, бронхиальная астма, заболевания зубов и полости рта, инфекции мочевыводящих путей, острые кожные инфекции, гастроэнтерит являются чувствительными к амбулаторному лечению. В их число входит и железодефицитная анемия (ЖДА) [3].

Следует отметить, что сочетание у пациента с ХСН двух и более заболеваний представляет уже серьёзную проблему. Так, анемический синдром встречается у пациентов с ХСН в 7-79% случаев. Характерным является наиболее частое развитие анемии у женщин среди лиц молодого возраста, в то время как в пожилом и старческом возрасте последняя встречается чаще у мужчин, страдающих ХСН (в 27-40% случаев) [4]. Помимо демографических особенностей, на распространённость анемии оказывает влияние и ФК ХСН по NYHA. У пациентов с ХСН III-IV ФК частота анемии может достигать 55% [5]. По другим данным было отмечено, что с повышением ФК увеличивается и частота встречаемости анемии — при I-II ФК в 8-33% случаев, а при III-IV ФК в 19-68% и даже в 80% случаев [6].

Результаты проспективного исследования Меньшиковой Л. В. и др. (2015) показали, что из 15 лабораторных показателей анемия статистически значительно чаще встречалась в группе пациентов с прогрессированием ХСН в отличие от пациентов, у которых прогрессирования ХСН выявлено не было — 35,9 vs 10,8% ( $p=0,002$ ) [7].

При этом риск смерти при ХСН у больных с анемией >2 раза, чем без неё [8].

Уровень гемоглобина является одним из показателей, учитываемых в прогностической модели MECKI (Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes), применяемой для определения риска как общей, так и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСН [9].

Цель обзора — изучить, представить и проанализировать современные данные о клинико-патогенетической взаимосвязи анемии и ХСН, а также об особенностях лечения при сочетании рассматриваемых состояний.

## Методология исследования

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием следующих ключевых слов: анемия (anemia), ингибиторы HIF (hypoxia-inducible factor)-пролил-гидроксилазы (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors), карбоксимальтозат железа (iron carboxymaltosate), кардиоренально-анемический синдром (cardiorenal anemia syndrome), сукросомальное железо (sucrosomal iron), хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), эритропоэтин (erythropoietin). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях и метаанализах. Глубина поиска составила 10 лет, годы поиска 2015-2025гг. Также в статье представлены некоторые источники, имеющие даты публикации ранее 2015г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

## Результаты

### Причины развития анемии у пациентов с ХСН

Ввиду высокой распространённости анемии у пациентов с ХСН актуальным остаётся вопрос о причинах анемического синдрома при сердечно-сосудистой патологии.

Наиболее часто у пациентов с ХСН встречается ЖДА (58% случаев). У 27% выявляется В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, у 8% — фолиево-дефицитная анемия. На долю анемии хронических заболеваний (АХЗ) приходится лишь 7% случаев. Однако существует мнение, что ЖДА имеет место у 21% пациентов, дефицит других гемопоэтических факторов у 8%, АХЗ у 58% пациентов с ХСН [4].

По мнению Гороховской Г. Н. и др. (2020), к факторам, провоцирующим развитие анемии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, можно отнести возраст, увеличение частоты СД и хронической болезни почек (ХБП) с нарушением синтеза эритропоэтина, повышенный синтез провоспалительных цитокинов, снижение эритропоэза в костном мозге ввиду ишемии последнего. Следует учесть и особенности медикаментозного лечения таких пациентов. На фоне антитромботической терапии возможно развитие постгеморрагической анемии, а на фоне приёма блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возможно угнетение синтеза эритропоэтина и снижение чувствительности к нему костного мозга [8].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II могут снижать уровень гемоглобина на 2-3 г/л. Считается, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента снижают сосудистое сопротивление в эфферентных артериолах клубочков, повышают оксигенацию в перитубулярной области и снижают сигнал для синтеза эритропоэтина [10].

Известно, что применение карведилола приводит к снижению уровня гемоглобина в сравнении с метопрололом, т.к. блокирование β<sub>2</sub>-адренорецепторов снижает синтез эритропоэтина и угнетает пролиферацию эритроидных клеток-предшественников [4].

### Патогенетическая взаимосвязь ХСН и анемии

Многие авторы связывают развитие анемии при ХСН с двумя основными механизмами:

- 1) механизмы, приводящие к развитию истинного дефицита железа (ДЖ);
- 2) механизмы, приводящие к АХЗ (таблица 1) [11-13].

Существует мнение, что АХЗ при ХСН может быть следствием аутоиммунного воспаления, что может быть связано с атероматозным деструктивным поражением эндотелия сосудов [4].

ДЖ встречается у 5-42% пациентов с ХСН. Помимо неполноценного питания, синдрома мальабсорбции и геморрагий, возможен вклад в развитие рассматриваемого состояния протеинурии [4].

Муркамилов И. Т. и др. (2016) сообщают о патогенетической взаимосвязи анемии, ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы приводят понятие "кардиоренально-анемический синдром", представляющий собой процесс, при котором каждое из состояний ухудшает течение другого, создавая "порочный круг" [14]. У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) сочетание СН, почечной недостаточности и анемии некоторые исследователи называют "смертельной комбинацией" [15].

Систолическая левожелудочковая СН приводит к снижению перфузии почек, прогрессирующей ишемии эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, их фиброзу и снижению синтеза эритропоэтина. Однако в результате компенсаторной реакции почек на гипоксию синтез эритропоэтина может усиливаться. В таком случае анемия развивается ввиду резистентности к эритропоэтину [4].

Блокада РААС играет важную роль в патогенезе анемии у пациентов с ХСН. Ангиотензин II снижает парциальное давление кислорода (РО<sub>2</sub>), уменьшая почечный кровоток, повышая потребность в кислороде и стимулируя выработку эритропоэтина, а также напрямую стимулирует выработку эритроидных клеток-предшественников в костном мозге [13].

Таблица 1

## Основные механизмы развития анемии у пациентов с ХСН

| Группа механизмов                        | Причина   | Следствие  |
|--|---|--|
| Механизмы, приводящие к истинному ДЖ [4] | Нарушение регуляции аппетита на уровне гипоталамуса [11]                              | Снижение потребления железа [11]   |
|  | Приём антиагрегантных и/или антикоагулянтных препаратов [11]                          | Раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, кровопотери [11]  |
|  | Отёк слизистой оболочки кишечника на поздней стадии СН, синдром мальабсорбции [4, 11] | Нарушение всасывания железа [4, 11]  |
|  | Воздействие провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) [4, 11]                                | Стимуляция синтеза гепсидина, подавление активности мембранных транспортных белков ферропортина в желудочно-кишечном тракте, гепатоцитах и макрофагах, снижение всасывания железа [11] |
| Механизмы, приводящие к АХ3 [4]          | Воздействие провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) [4, 11]                | Подавление пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, синтеза эритропоэтина в почках [11]   |
|  | Кардиоренально-анемический синдром [4, 12]:   |  |
|  | 1. Снижение сердечного выброса [12]   | Снижение перфузии почек, костного мозга, снижение синтеза эритропоэтина [12]   |
|  | 2. Применение блокаторов РААС [12]  | Уменьшение выработки эритропоэтина и эритроидных предшественников, предотвращение разрушения ингибитора гемопоэза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина [13]                           |

Примечание: АХ3 — анемия хронических заболеваний, ДЖ — дефицит железа, ИЛ-6 — интерлейкин-6, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Однако не только наличие ХСН может способствовать развитию анемии, но и анемия оказывает отрицательное влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы. Анемия усугубляет систолическую и диастолическую функцию миокарда, что сопровождается прогрессированием ХСН в виде увеличения ФК и стремительным снижением функции почек [4]. Описано снижение работоспособности и усугубление ишемии миокарда у лиц с ХСН на фоне анемии. Считается, что ключевой момент данного процесса — ДЖ, приводящий к митохондриальной дисфункции, снижению энергетического обмена и нарушению синтеза миоглобина [6].

Гипоксия, свойственная анемии, усиливает воспаление и окислительный стресс при ХБП. Снижение почечной перфузии активирует РААС, приводя к снижению сердечного выброса и гипертрофии ЛЖ [16].

#### Клинические ассоциации и прогностическая значимость анемии у пациентов, страдающих ХСН

Актуальным остается вопрос прогностической значимости анемии у пациентов с ХСН.

Анемия способна усугубить клинические проявления СН, повысить частоту повторных госпитализаций, а также увеличить смертность при ХСН [17].

Анемия как один из признаков синдрома сердечной кахексии прогностически неблагоприятна в отношении летальных исходов и госпитализации у пациентов, страдающих ХСН на фоне ревматических пороков сердца. При этом относительный риск летальности составил 8,9 ( $p < 0,001$ ), а госпитализаций — 1,3 ( $p < 0,001$ ) [18].

ДЖ является основным сопутствующим состоянием при СН, присутствующим у ~50% пациентов со стабильной СН, независимо от функции ЛЖ [19].

Согласно данным Куликова И. А. и др. (2024), у пациентов с анемией выше возраст, ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ), более высокий индекс коморбидности Чарлсон, а также более высокая частота ХБП и ХСН [20].

Согласно результатам исследования Małyszko J, et al. (2021), более высокая распространённость анемии наблюдалась при ХСН клапанного происхождения. По мнению авторов, анемия может быть связана с более частым нарушением функции почек и более высокой распространённостью ДЖ [10].

Mendoza-Beltrán F, et al. (2024) сообщают, что пациентам с анемией свойственна более низкая толерантность к физической нагрузке, преимущественно III и IV ФК ХСН и частое применение диуретиков. Такие пациенты реже получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. Однако регистрировался значительно меньший конечно-диастолический размер, более высокие значения ФВ ЛЖ и распространённость лёгочной гипертензии. Лабораторные данные показали более высокие значения уровня креатинина в сыворотке крови, более частую гипонатриемию и более высокие уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида [21]. Кроме того, у некоторых пациентов с установленной ХСН анемия является причиной распространённого симптома — одышки [22].

По результатам исследования Раджеш Р. и др. (2018), анемия была выявлена у трети пациентов с ХСН и ассоциировалась с более старшим возрастом ( $p=0,002$ ), АГ ( $p=0,04$ ), ХБП 3-5 стадии ( $p=0,001$ ), СД 2 типа ( $p=0,008$ ) и более низкой СКФ ( $p=0,001$ ). Также отмечались более низкие значения ФВ ЛЖ ( $p=0,04$ ), а анемия сопровождалась повышенным риском повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — 45 vs 14% у пациентов без анемии ( $p=0,015$ ) [5].

Следует отметить, что, как анемия, так и ХСН являются прогностически неблагоприятными факторами при тяжёлом воспалительном процессе. Так, были проанализированы факторы риска неблагоприятного исхода среди умерших пациенток с коронавирусной пневмонией. К таковым относились: возраст  $>75$  лет, СД 2 типа, ХСН II А и II Б стадий по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, ожирение 2-3 ст. и хроническая микроцитарная анемия [23].

Анемия, наряду с острым коронарным синдромом, неконтролируемой АГ, фибрилляцией предсердий, почечной недостаточностью, вирусными инфекциями, пневмонией, хронической обструктивной болезнью лёгких, способствует декомпенсации ХСН [24].

В то же время Gadó K, et al. (2022) сообщают об усугублении течения анемии у пожилых пациентов, страдающих ХСН [25].

Особый интерес представляют данные Anand IS, et al. (2018). Отмечено, что при повышении уровня гемоглобина с 85 до 100-140 г/л с помощью эритропоэтина у пациентов с ХБП и анемией средней степени тяжести сердечный выброс и фракция укорочения ЛЖ постепенно снижались пропорционально повышению уровня гемоглобина — с 7,0 до 6,6-5,2 л/мин и с 36 до 33-29%, соответственно. Представленные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня гемоглобина у пациентов с ХСН с сохранённой ФВ увеличивает системное сосудистое сопротивление, повышает постнагрузку и приводит к снижению ФВ [13].

Немаловажным является вопрос прогностической значимости лабораторных маркеров при анемии у пациентов с ХСН.

По данным Kurz K, et al. (2020), уровень гемоглобина коррелировал отрицательно с концентрацией N-концевого промозгового натрийуретического пептида ( $p<0,001$ ) и С-реактивного белка ( $p<0,001$ ), положительно с уровнем ферритина ( $p<0,001$ ) и сывороточного железа ( $p=0,006$ ) [26].

Показано, что пациенты с насыщением трансферрина  $<20\%$  имели худший прогноз по сравнению с пациентами с насыщением трансферрина  $\geq 20\%$ , но сочетание уровня ферритина от 100 до 300 мкг/л и насыщения трансферрина  $<20\%$  определяет пациентов, страдающих СН, с худшей выживаемостью [27].

## Способы коррекции анемии при ХСН и особенности лечения ХСН на фоне анемии

Особую сложность представляет вопрос лечения анемии у пациентов с ХСН, т.к. цель лечения заключается не только в достижении физиологического уровня гемоглобина в крови и воздействии на причину анемии, но и в улучшении течения ХСН.

Согласно имеющимся данным, ключевым направлением в терапии анемии является устранение ее причины. Лечение, направленное исключительно лишь на коррекцию концентрации гемоглобина, не приводит к достижению устойчивого положительного результата и не связано с улучшением течения ХСН [15].

По данным Варсановой Е.А. и др. (2023), показания к гемотрансфузии следует ограничить тяжёлой анемией — при уровне гемоглобина  $<70$  г/л [28].

Спорным остаётся вопрос лечения ЖДА. В отношении того, какие формы железа наиболее эффективны — пероральные или парентеральные, на сегодняшний день продолжаются активные дискуссии. Ватутин Н.Т. и др. (2019) сообщают, что использование пероральных форм железа при СН не уступает по эффективности лечению парентеральными формами [15].

В исследовании Гуркиной А.А. и др. (2023) среди причин анемии у лиц, страдающих ХСН, преобладал абсолютный ДЖ, в то время как функциональный ДЖ и отсутствие ДЖ встречались реже. На фоне перорального приёма сукросомального железа отмечалось увеличение уровня гемоглобина ( $p<0,002$ ), гематокрита ( $p<0,001$ ), среднего объёма эритроцита ( $p<0,002$ ) и ферритина сыворотки ( $p<0,05$ ) [29].

Багрий А.Э. и др. (2022) показали эффективность перорального сульфата железа двухвалентного. Коррекция ДЖ была связана с уменьшением дилатации ЛЖ и улучшением его сократимости, что сопровождалось уменьшением ФК и увеличением дистанции при выполнении теста 6-минутной ходьбы [30].

Однако существуют и противоположные мнения. Считается, что внутривенное введение железа может быть безопасным и эффективным вмешательством, потенциально снижающим количество госпитализаций пациентов с СН [31, 32]. В клинических рекомендациях Минздрава России по ХСН (2024г) сообщается о неэффективности назначения пероральных препаратов железа при дефиците последнего в отсутствие анемии у пациентов с ХСН и ФВ [2].

Описаны данные, свидетельствующие о хорошей переносимости парентеральных комплексов, таких как декстран, сахарат и карбоксимальтозат железа [33].

Доказательства благоприятных эффектов лечения внутривенными препаратами железа пациентов с СН в основном получены в исследованиях

Таблица 2

## Преимущества и недостатки некоторых методов лечения анемии на фоне ХСН

| Метод лечения анемии        | Преимущества   | Недостатки  |
|-----------------------------|--|---|
| Гемотрансфузия              | Быстрое повышение уровня гемоглобина в крови [15, 28]  | Риск обёёмной перегрузки сердца и усугубления функции миокарда, нарушения работы иммунной системы, риск инфекционных заболеваний [15, 28] |
| Пероральные формы железа    | Улучшение способности к физической нагрузке и повышение качества жизни у пациентов с анемией на фоне ХСНнФВ; повышение уровня сывороточного железа и гемоглобина, улучшение коэффициента насыщения трансферрина и железосвязывающей способности сыворотки крови [30, 37] | Возможно негативное влияние на пищеварение; длительный период лечения [31, 32]  |
| Парентеральные формы железа | Уменьшение выраженности симптомов СН, снижение ФК, улучшение функции почек и качества жизни [15, 32]   | Риск гипотензии [32]  |
| Препараты эритропоэтина     | Высокая эффективность при анемии, связанной с поражением почек [38]  | Риск развития резистентности [38], высокая частота тромбоэмбологических осложнений [2]  |
| HIF-PHI                     | Снижение потребности во внутривенных препаратах железа и повышение уровня эритропоэтина; эффективны у пациентов с ХБП вне зависимости от потребности в дialизе; снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [34, 35]   | Безопасность и влияние на биомаркеры воспаления у пациентов с СН остаются неизвестными [35]   |

Примечание: СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, HIF-PHI — ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы.

с карбоксимальтозатом железа при симптомах хронической систолической СН или СН с ФВ <45% и ДЖ [2, 15, 32].

Лечение анемии у пациентов с СН с помощью средств, стимулирующих эритропоэз, интенсивно изучалось в течение последних нескольких лет. К сожалению, эти препараты не улучшили исходы, но были связаны с более высоким риском побочных эффектов [13].

Имеются сведения и о современных препаратах для лечения анемии, связанной с поражением почек, которая нередко встречается у пациентов с ХСН. Ингибиторы фермента HIF-пролилгидроксилазы (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI), воздействуют на эритропоэз, увеличивая выработку эндогенного эритропоэтина, снижая уровень гепсидина и оказывая благоприятное влияние на метаболизм железа [34].

Nakamura M, et al. (2023) сообщают, что HIF-PHI могут улучшить течение анемии почечного происхождения. На фоне приёма HIF-PHI >3 мес. уровни гемоглобина значительно увеличились — медиана с 96 до 107 г/л ( $p=0,004$ ), а уровни гепсидина-25 имели тенденцию к снижению — медиана с 11,5 до 3,0 мкг/л ( $p=0,294$ ) [35].

Imamura T, et al. (2021) описывают клиническое наблюдение, в котором 91-летняя женщина с ХСН с сохраненной ФВ была госпитализирована в клинику для лечения обострения СН. Пациентке был назначен HIF-PHI дапродустат для лечения анемии почечного происхождения (гемоглобин — 88 г/л и расчётная СКФ — 15,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). После 6-мес. лечения дапродустатом уровень гемоглобина увеличился до 104 г/л, индекс массы миокарда

ЛЖ снизился со 107 до 88 г/м<sup>2</sup>, а уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови снизился с 276 до 122 нг/л [36].

Некоторые преимущества и недостатки рассмотренных методов лечения анемии на фоне ХСН представлены в таблице 2 [37, 38].

Ещё более открытым остается вопрос особенностей лечения ХСН на фоне анемии, в отношении которого данные ограничены. Нам удалось обнаружить лишь некоторые сведения, вызывающие особый интерес. Pan J, et al. (2024) подчёркивают, что эмпаглифлозин улучшает клиническое состояние при анемии. Механизм такого влияния может заключаться в снижении уровня гепсидина, улучшении кроветворения в костном мозге, функции митохондрий и энергетики мышц, а также улучшении ФВ ЛЖ [11]. Также сообщается о влиянии на эритропоэз препаратов группы ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлицина. Меньшее ингибирующее действие сакубитрила/валсартана на уровень гемоглобина по сравнению с ингибиторами РААС было связано с определенной степенью стимуляции эритропоэза за счёт снижения уровня гепсидина в сыворотке крови [39].

## Заключение

Анализируя литературные данные, можно убедиться, что ХСН является серьёзным исходом различных кардиологических и некардиологических заболеваний. Однако в сочетании с анемией бремя ХСН увеличивается многократно.

Активно проводятся исследования в отношении объяснения патогенетической взаимосвязи ХСН и анемического синдрома. Данная взаимо-

связь многогранна и осуществляется через несколько патогенетических механизмов.

Учитывая тот факт, что при комбинации ХСН и ЖДА необходимо стремиться уменьшить выраженность как анемии, так и проявлений ХСН, целесообразным является назначение парентеральных препаратов железа. Актуальным остаётся и вопрос о применении пероральных форм в случае ЖДА. Многообещающими являются современные

препараты, например, HIF-PHI. В то же время препараты, используемые в терапии ХСН, могут оказывать положительное влияние на эритропоэз, что позволяет говорить о перспективах лечения ХСН и анемии.

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

## Литература/References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858.
2. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
3. Shepel RN, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. Ambulatory care sensitive diseases/conditions in adult patients. A systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(9):4128. (In Russ.) Шепель Р. Н., Драпкина О. М., Концевая А. В. и др. Заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению взрослых пациентов. Систематический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4128. doi:10.15829/1728-8800-2024-4128.
4. Tkachenko EI, Borovkova NYu, Buyanova MV. Anemia in patients with chronic heart failure: a view of pathogenesis and treatment options. *Doctor.Ru.* 2019;2(157):31-6. (In Russ.) Ткаченко Е. И., Боровкова Н. Ю., Буянова М. В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. Доктор.Ру. 2019;2(157):31-6. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.
5. Rajesh R, Gaskina AA, Villevalde SV, et al. Clinical associations of anemia in patients with chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapy.* 2018;27(4):12-6. (In Russ.) Раджеш Р., Гаскина А. А., Виллевальде С. В. и др. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):12-6.
6. Gurkina AA, Stuklov NI, Kislyi ND, et al. Characteristics of anemia in heart failure: iron metabolism, erythropoietic activity and markers of inflammation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(1):3332. (In Russ.) Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кислый Н. Д. и др. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3332. doi:10.15829/1728-8800-2023-3332.
7. Menshikova LV, Babanskaya EB. Risk factors of progression of chronic heart failure. *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk).* 2015;136(5):69-73. (In Russ.) Меньшикова Л. В., Бабанская Е. Б. Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015;136(5):69-73.
8. Gorokhovskaya GN, Martynov AI, Yun BL, et al. The modern view of general practitioner on the problem of iron deficiency anemia in patients with cardiovascular pathology. *Medical Council.* 2020;14):70-8. (In Russ.) Гороховская Г. Н., Мартынов А. И., Юн В. Л. и др. Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Медицинский Совет. 2020;(14):70-8. doi:10.21518/2079-701X-2020-14-70-78.
9. Khanyukov AA, Pesotskaya LA, Sapozhnikchenko LV, et al. The prevalence and pathogenesis of anemia in patients with chronic heart failure. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* 2021; 7(2):219-28. (In Russ.) Ханюков А. А., Песоцкая Л. А., Сапожникова Л. В. и др. Распространенность и патогенез анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2021;7(2):219-28. doi:10.34883/PL.2021.7.2.010.
10. Małyszko J, Tomaszk-Kazberuk A, Dobrzycki K, et al. Vitamin D deficiency and anemia is highly prevalent and dependent on the etiology of heart failure: A pilot study. *Cardiol J.* 2021;28(2):262-70. doi:10.5603/CJ.a2019.0003.
11. Pan J, Liu M, Huang J, et al. Impact of anemia on clinical outcomes in patients with acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2024;47(2):e24228. doi:10.1002/clc.24228.
12. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Tanase DM, et al. Managing anemia: point of convergence for heart failure and chronic kidney disease? *Life (Basel).* 2023;13(6):1311. doi:10.3390/life13061311.
13. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018; 138(1):80-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
14. Murkamilov IT, Kaliev RR, Sarybaev Ash, et al. Chronic renal-cardial continuum in glomerulonephritis. *Kardiologija.* 2016; 56(9):55-9. (In Russ.) Муркамилов И. Т., Калиев Р. Р., Сарыбаев А. Ш. и др. Хронический ренокардиальный континuum при глюмерулонефrite. Кардиология. 2016;56(9):55-9. doi:10.18565/cardio.2016.9.55-59.
15. Vatutin NT, Taradin GG, Kanishcheva IV, et al. Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. *Kardiologija.* 2019;59(4S):4-20. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В. и др. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019; 59(4S):4-20. doi:10.18087/cardio.2638.
16. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H. A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Ren. Replace Therapy.* 2020;6:63. doi:10.1186/s41100-020-00311-x.
17. Shchukina EV, Malovichko IS, Alyoshechkin PA, et al. Assessment of quality of life in patients with ischemic heart failure with anemia. *Problemy jekologicheskoi i medicinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii.* 2021;6(168):225-32. (In Russ.) Щукина Е. В., Маловичко И. С., Алесячекин П. А. и др. Оценка качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с наличием анемии. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2021;6(168):225-32.
18. Goryaev YuA, Kalyagin AN. Role of anemia in deterioration of the forecast and decompensation of chronic heart failure in patients

- with rheumatic heart diseases. *Sibirskij medicinskij zurnal* (Irkutsk). 2006;67(9):63-5. (In Russ.) Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Роль анемии в ухудшении прогноза и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с ревматическими пороками сердца. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006;67(9):63-5.
19. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2368-79. doi:10.1002/ehf2.13265.
20. Kulikov IA, Demikhov VG. Prevalence of anaemia and predictors of its development in elderly and senile patients. *Journal of New Medical Technologies*. eEdition. 2024;18(4):42-6. (In Russ.) Куликов И.А., Демихов В.Г. Распространенность анемии и предикторы ее развития у пациентов пожилого и старческого возраста. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024;18(4):42-6. doi:10.24412/2075-4094-2024-4-1-6.
21. Mendoza-Beltrán F, Echeverría LE, Rivera-Toquica A, et al. Prognostic value of the diagnosis of anemia in patients with heart failure: an analysis based on the Colombian heart failure registry (RECOLFACA). *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):648. doi:10.1186/s12872-024-04291-2.
22. Yarmedova SF, Yavelov IS, Drapkina OM. Causes of shortness of breath in patients with stable coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3334. (In Russ.) Ярмедова С.Ф., Яволов И.С., Драпкина О.М. Причины одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(9):85-90. doi:10.15829/1728-8800-2022-3334.
23. Askarov AR, Vertkin AL, Rudnitskaya MA, et al. Peculiarities of COVID-19 infection among hospitalized patients in the city hospital of Moscow during the 6<sup>th</sup> wave of the pandemic. *Lechashchi vrach*. 2023;26(7-8):93-8. (In Russ.) Аскarov А.Р., Верткин А.Л., Рудницкая М.А. и др. Особенности течения коронавирусной инфекции в период шестой волны пандемии в многопрофильном стационаре города Москвы. Лечащий врач. 2023;26(7-8):93-8. doi:10.51793/OS.2023.26.8.014.
24. Lutai YuA, Kryuchkova ON, Itskova EA, et al. Chronic heart failure among elderly age people: special diagnostics and treatment. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2020;2:37-43. (In Russ.) Лутай Ю.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения. Крымский терапевтический журнал. 2020;2:37-43.
25. Gadó K, Khodier M, Virág A, et al. Anemia of geriatric patients. *Physiol Int*. 2022;109(2):119-34. doi:10.1556/2060.2022.00218.
26. Kurz K, Lancer L, Seifert M, et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1880-90. doi:10.1002/ehf2.12755.
27. Campodonico J, Nicoli F, Motta I, et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1639-46. doi:10.1093/europ/jzwaa112.
28. Varsanova EA, Egorova AYU, Fedorenko AR. Iron deficiency anemia and chronic heart failure. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2023;2:54-8. (In Russ.) Варсанова Е.А., Егорова А.Ю., Федоренко А.Р. Железодефицитная анемия и хроническая сердечная недостаточность. Смоленский медицинский альманах. 2023;2:54-8. doi:10.37903/SMA.2023.2.16.
29. Gurkina AA, Stuklov NI, Kislyi ND, et al. New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(7-8):387-94. (In Russ.) Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кислый Н.Д. и др. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2023;101(7-8):387-94. doi:10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394.
30. Bagri AE, Shchukina EV, Orekhova VG, et al. Correction of iron deficiency anemia in patients with ischemic heart failure. *Problemy jekologicheskoi i medicinskoi genetiki i klinicheskoi imunologii*. 2022;1(169):1-17. (In Russ.) Багрий А.Э., Щукина Е.В., Орехова В.Г. и др. Возможность коррекции железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022;1(169):1-17.
31. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782-93. doi:10.1016/j.jacc.201712.027.
32. Singer CE, Vasile CM, Popescu M, et al. Role of iron deficiency in heart failure — clinical and treatment approach: an overview. *Diagnostics*. 2023;13:304. doi:10.3390/diagnostics13020304.
33. Kazantseva TA, Rajesh R, Efremovtseva MA, et al. Anemia and chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):116-23. (In Russ.) Казанцева Т.А., Раджеш Р., Ефремовцева М.А. и др. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):116-23.
34. Haase VH. HIF-PH inhibitors for anemia of CKD. *Kidney Int. Suppl*. 2021;11:8-25. doi:10.1016/j.kisu.2020.12.002.
35. Nakamura M, Imamura T, Sobajima M, et al. Initial experience of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with heart failure and renal anemia. *Heart Vessels*. 2023;38(2):284-90. doi:10.1007/s00380-022-02181-1.
36. Imamura T, Hori M, Tanaka S, et al. Impact of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on heart failure with preserved ejection fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1319. doi:10.3390/medicina57121319.
37. Orlova NV, Karseladze ND. Anemia of chronic diseases. *Medical Alphabet*. 2024;(13):14-20. (In Russ.) Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д. Анемия хронических заболеваний. Медицинский алфавит. 2024;(13):14-20. doi:10.33667/2078-5631-2024-13-14-20.
38. Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hyporesponsive to erythropoiesis-stimulating agents. *Am. J. Nephrol*. 2021;52:450-66. doi:0.1159/000516901.
39. Curtain JP, Adamson C, Docherty KF, et al. Prevalent and incident anemia in PARADIGM-HF and the effect of sacubitril/valsartan. *JACC Heart Fail*. 2023;11(7):749-59. doi:10.1016/j.jchf.2022.12.012.

## Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов

Подзолков В.И.<sup>1</sup>, Сафонова Т.А.<sup>1</sup>, Васюк Ю.А.<sup>2</sup>, Котовская Ю.В.<sup>3,4</sup>,  
Кисляк О.А.<sup>4</sup>, Стародубова А.В.<sup>4,5</sup>, Копылов Ф.Ю.<sup>1</sup>, Евсевьева М.Е.<sup>6</sup>, Сумин А.Н.<sup>7</sup>,  
Тарзиманова А.И.<sup>1</sup>, Остроумова О.Д.<sup>1,8,9</sup>, Ларина В.Н.<sup>4</sup>, Павлова О.С.<sup>10</sup>, Иванова С.В.<sup>2</sup>,  
Чулков В.С.<sup>11</sup>, Беставашвили А.А.<sup>1</sup>, Кочетков А.И.<sup>8</sup>, Лискова Ю.В.<sup>4</sup>, Лузина А.В.<sup>3,4</sup>,  
Покровская А.Е.<sup>1</sup>, Сергеева О.В.<sup>6</sup>, Шупенина Е.Ю.<sup>2</sup>, Брагина А.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ  
ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия; <sup>3</sup>ОСП "Российский геронтологический научно-  
клинический центр". Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет).  
Москва, Россия; <sup>5</sup>ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии". Москва, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО  
"Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ставрополь, Россия; <sup>7</sup>ФГБНУ "Научно-  
исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ДПО  
"Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия;  
<sup>9</sup>ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ". Москва, Россия;  
<sup>10</sup>УО "Белорусский государственный медицинский университет". Минск, Беларусь; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО "Новгородский государственный  
университет им. Ярослава Мудрого". Великий Новгород, Россия

Артериальная жесткость, измеряемая с помощью скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте, является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и рекомендована в качестве эталонного стандарта. Определение сердечно-лодыжечного индекса является простым, хорошо стандартизованным, точным и воспроизводимым методом оценки артериальной жесткости, не зависящим от уровня артериального давления во время измерения. Цель настоящего документа — анализ и систематизация новых фактических данных, разработка экспертного мнения о значимости диагностики артериальной жесткости и применении сердечно-лодыжечного индекса.

**Ключевые слова:** артериальная жесткость, согласованное мнение, сердечно-лодыжечный индекс, сосудистое старение.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 01/07/2025

Принята к публикации 16/07/2025



**Для цитирования:** Подзолков В.И., Сафонова Т.А., Васюк Ю.А., Котовская Ю.В., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Копылов Ф.Ю., Евсевьева М.Е., Сумин А.Н., Тарзиманова А.И., Остроумова О.Д., Ларина В.Н., Павлова О.С., Иванова С.В., Чулков В.С., Беставашвили А.А., Кочетков А.И., Лискова Ю.В., Лузина А.В., Покровская А.Е., Сергеева О.В., Шупенина Е.Ю., Брагина А.Е. Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4481. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4481. EDN: FDECVC



\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: safronova\_t\_a@staff.sechenov.ru

## Diagnosis of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index. Expert consensus

Podzolkov V.I.<sup>1</sup>, Safranova T.A.<sup>1</sup>, Vasyuk Yu.A.<sup>2</sup>, Kotovskaya Yu.V.<sup>3,4</sup>, Kislyak O.A.<sup>4</sup>, Starodubova A.V.<sup>4,5</sup>, Kopylov F.Yu.<sup>1</sup>, Evsevieve M.E.<sup>6</sup>, Sumin A.N.<sup>7</sup>, Tarzmanova A.I.<sup>1</sup>, Ostroumova O.D.<sup>1,8,9</sup>, Larina V.N.<sup>4</sup>, Pavlova O.S.<sup>10</sup>, Ivanova S.V.<sup>2</sup>, Chulkov V.S.<sup>11</sup>, Bestavashvili A.A.<sup>1</sup>, Kochetkov A.I.<sup>8</sup>, Liskova Yu.V.<sup>4</sup>, Luzina A.V.<sup>3,4</sup>, Pokrovskaya A.E.<sup>1</sup>, Sergeeva O.V.<sup>6</sup>, Shupenina E.Yu.<sup>2</sup>, Bragina A.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; <sup>2</sup>Russian University of Medicine. Moscow, Russia; <sup>3</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology. Moscow, Russia; <sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia; <sup>5</sup>Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology. Moscow, Russia; <sup>6</sup>Stavropol State Medical University. Stavropol, Russia; <sup>7</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia; <sup>8</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia; <sup>9</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential affairs. Moscow, Russia; <sup>10</sup>Belarusian State Medical University. Minsk, Belarus; <sup>11</sup>Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. Velikiy Novgorod, Russia

Arterial stiffness measured using carotid-femoral pulse wave velocity is an independent predictor of cardiovascular mortality and is recommended as a reference standard. Cardio-ankle index is a simple, well-standardized, accurate and reproducible method for assessing arterial stiffness, independent of blood pressure level during measurement. The aim of this paper is to analyze and systematize new factual data, as well as develop an expert opinion on the significance of arterial stiffness diagnosis and the use of cardio-ankle index.

**Keywords:** arterial stiffness, consensus, cardio-ankle index, vascular aging.

**Relationships and Activities:** none.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Safranova T.A.\* ORCID: 0000-0002-2647-5640, Vasyuk Yu. A. ORCID: 0000-0003-2913-9797, Kotovskaya Yu.V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Kislyak O.A. ORCID: 0000-0002-2028-8748, Starodubova A.V. ORCID: 0000-0001-9262-9233, Kopylov F.Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383, Evsevieve M.E. ORCID: 0000-0001-9579-252X, Sumin A.N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Tarzmanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ostroumova O.D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Larina V.N. ORCID: 0000-0001-7825-5597, Pavlova O.S. ORCID: 0000-0002-1397-0108, Ivanova S.V.

ORCID: 0000-0001-7330-9297, Chulkov V.S. ORCID: 0000-0002-0952-6856, Bestavashvili A.A. ORCID: 0000-0001-7551-1268, Kochetkov A.I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Liskova Yu.V. ORCID: 0000-0001-6271-8841, Luzina A.V. ORCID: 0000-0002-1695-9107, Pokrovskaya A.E. ORCID: 0000-0002-8875-9032, Sergeeva O.V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Shupenina E.Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610, Bragina A.E. ORCID: 0000-0002-2699-1610.

\*Corresponding author: safranova\_t\_a@staff.sechenov.ru

**Received:** 01/07/2025

**Accepted:** 16/07/2025

**For citation:** Podzolkov V.I., Safranova T.A., Vasyuk Yu.A., Kotovskaya Yu.V., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Kopylov F.Yu., Evsevieve M.E., Sumin A.N., Tarzmanova A.I., Ostroumova O.D., Larina V.N., Pavlova O.S., Ivanova S.V., Chulkov V.S., Bestavashvili A.A., Kochetkov A.I., Liskova Yu.V., Luzina A.V., Pokrovskaya A.E., Sergeeva O.V., Shupenina E.Yu., Bragina A.E. Diagnosis of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index. Expert consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4481. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4481. EDN: FDECVC

## Комитет экспертов

**Подзольков В. И.** — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-0758-5609.

**Сафронова Т. А.** — доцент, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии 2, ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-2647-5640.

**Васюк Ю. А.** — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии 1, ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2913-9797.

**Котовская Ю. В.** — профессор, д.м.н., зам. директора по научной работе ОСП Российской геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет). Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1628-5093.

**Кисляк О. А.** — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-2028-8748.

**Стародубова А. В.** — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии"; зав. кафедрой факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9262-9233.

**Копылов Ф. Ю.** — профессор, д.м.н., директор Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-5124-6383.

**Евсевьева М. Е.** — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра здоровья и антивозрастной медицины НИО СтГМУ, Заслуженный врач РФ, Ставрополь, Россия, ORCID: 0000-0001-9579-252X.

**Сумин А. Н.** — д.м.н., зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-0963-4793.

**Тарзиманова А. И.** — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9536-8307.

**Остроумова О. Д.** — профессор, д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ", Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-0795-8225.

**Ларина В. Н.** — профессор, д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7825-5597.

**Павлова О. С.** — доцент, д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертонии, Республиканский научно-практический центр "Кардиология", профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ), Минск, Беларусь, ORCID: 0000-0002-1397-0108.

**Иванова С. В.** — доцент, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7330-9297.

**Чулков В. С.** — доцент, д.м.н., директор медицинского института, профессор кафедры внутренних болезней "Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого", Великий Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-0952-6856.

**Беставашили А. А.** — к.м.н., с.н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7551-1268.

**Кочетков А. И.** — доцент, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-5801-3742.

**Лискова Ю. В.** — доцент, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6271-8841.

**Лузина А. В.** — к.м.н., н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1695-9107.

**Покровская А. Е.** — доцент, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии 2, ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-8875-9032.

**Сергеева О. В.** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России, врач-кардиолог Центра здоровья и антивозрастной медицины НИО СтГМУ, ORCID: 0000-0002-5273-5194.

**Шупенина Е. Ю.** — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии 1, ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6188-4610.

**Брагина А. Е.** — доцент, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-2699-1610.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АИЗ — хронические аутоиммунные заболевания, АРН — ангиотензиновых рецепторов и неприлизна ингибиторы, БАД — биологически активная добавка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КН — когнитивные нарушения, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОШ — отношение шансов, ПАОБ — периферическая артериальная окклюзионная болезнь, ПОД — поток-определяемое давление, дилатация, ПЛИ — пальце-плечевой индекс, РА — ревматоидный артрит, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СА — старческая астения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКВ — системная красная волчанка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО — фактор некроза опухоли, ФР — факторы риска, ХБГ — хроническая болезнь почек, ХВЗ — хронические воспалительные заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 6МТХ — тест с 6-минутной ходьбой, baPWV — плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, CAVI — сердечно-лодыжечный индекс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, EVA — early vascular aging (раннее сосудистое старение), IL — интерлейкин, NO — оксид азота.

Жесткость артериальной стенки с возрастом увеличивает скорость пульсовой волны (СПВ), измерение которой является надежным инструментом для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Старение — естественный процесс, сопровождающий жизнь всех организмов, включая человека. Оно характеризуется постепенным снижением функциональной активности сердечно-сосудистой и других систем организма. Возрастные изменения сосудов включают структурные и функциональные трансформации сосудистой стенки. Структурные изменения, известные как артериолосклероз, могут способствовать развитию ССЗ: артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и ишемического инсульта [2].

Индивидуальные различия в биологическом возрасте артерий значительно варьируются даже при одинаковом хронологическом возрасте из-за генетических факторов, условий окружающей среды и образа жизни [3]. Изучение этих процессов легло в основу концепции "сосудистого старения".

Для оценки жесткости артериальной стенки в основном используются два метода. Один из них основан на измерении изменения диаметра артериального сосуда при определенном давлении. Второй, более распространенный метод, измеряет СПВ по крупным сосудам [4]. Более жесткие артерии характеризуются более высокой СПВ. Большинство исследований, изучающих роль артериальной ригидности в патофизиологии кровообращения, фокусируются на измерении СПВ, особенно в аорте [5, 6].

В 2022г медицинскому сообществу были представлены сразу два документа, посвященных жесткости сосудистой стенки: в США опубликован "Экспертный консенсус в отношении применения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса" (Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index) [7] и второй документ "Консенсус экспертов по клиническому использованию скорости распространения пульсовой волны в Азии" (Expert Consensus on the Clinical Use of Pulse Wave Velocity in Asia) [8]. Эксперты были единодушны в мнении, что артериальная жесткость — это не только маркер субклинического поражения органов-мишеней, но и важный независимый предиктор смертности и заболеваемости от ССЗ. Измерение СПВ представляет собой неинвазивный и надежный инструмент для оценки жесткости артерий. Согласно по-

следним рекомендациям Европейского общества по гипертонии (ESH) 2023г, измерение артериальной жесткости с помощью СПВ включено в перечень базовых скрининговых тестов для оценки повреждений органов-мишеней. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) 2024г "Артериальная гипертензия у взрослых" упоминаются каротидно-феморальная СПВ (кфСПВ)  $>10$  м/с и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)  $<0,9$  в ранних субклинических поражениях сосудов. Однако не описано, какие методы и оборудование могут быть использованы для определения этих показателей.

В 2024г была опубликована позиция международной экспертной группы "Измерение артериального давления и оценка структуры и функции артерий: документ с изложением позиции экспертов группы" (Blood pressure measurement and assessment of arterial structure and function: an expert group position paper) [2]. В документе подчеркивается, что в контексте сердечно-сосудистой системы, только СПВ, измеренная на участке, включающем аорту, является ключевым индикатором риска ССЗ.

В настоящее время существуют различия в методах измерения СПВ. В Европе предпочитают кфСПВ [9]. Напротив, в Азии предпочтение отдается плече-лодыжечной СПВ (baPWV) [10] или сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (cardio-ankle vascular index, CAVI) [11]. Повышенные значения кфСПВ и baPWV демонстрируют независимую связь с риском сердечно-сосудистых событий (ССС), что подтверждается результатами многочисленных исследований [2]. Исследования кфСПВ проводились преимущественно в западных странах с использованием таких устройств, как Complior и SphygmoCor CVMS. Complior и SphygmoCor CVMS регистрируют пульсовую волну на сонной и бедренной артериях, либо одновременно (Complior), либо последовательно (SphygmoCor CVMS). Однако данные устройства требуют высокой квалификации оператора для обеспечения точности измерений. Даже в версии SphygmoCor XCEL измерение пульсовой волны на сонной артерии остается ручным процессом. Таким образом, практическое применение этих устройств ограничено рядом факторов, включая отсутствие необходимого оборудования в настоящее время в нашей стране, социально-экономические условия в отдельных медицинских учреждениях и т.д. В отличие

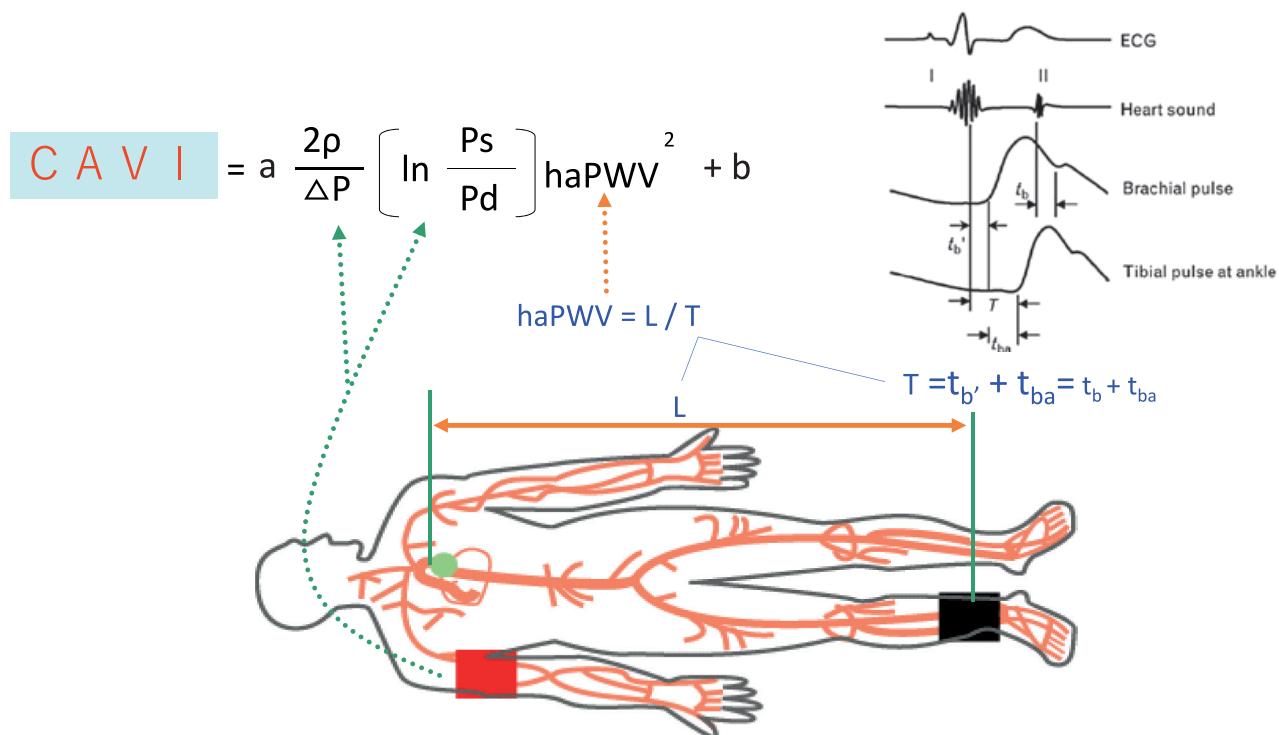


Рис. 1 Определение CAVI.

Примечание: Ps — систолическое артериальное давление плечевой артерии, Pd — диастолическое артериальное давление, haPWV — СПВ от начала аорты до лодыжки при среднем давлении  $\Delta P$ ,  $Ps - Pd$ ,  $\rho$  — плотность крови,  $a$  и  $b$  — константы преобразования,  $T$  — время импульса от аортального клапана до лодыжки. Адаптировано из [8].

от предыдущих приборов Vasera 1500 и 2000 являются простыми, быстрыми и удобными устройствами для измерения сердечно-лодыжечной СПВ — CAVI отражает жесткость артериального русла от устья аорты до лодыжки.

В Российской Федерации документ, описывающий различные способы определения артериальной жесткости, был создан экспертной группой в 2016г [12], однако с тех пор было проведено большое количество исследований в этой области. Цель настоящего документа — анализ и систематизация новых фактических данных, разработка экспертного мнения о значимости диагностики артериальной жесткости и применении CAVI.

### Методика определения CAVI. Преимущества метода по сравнению с другими исследованиями сосудистой жесткости. Нормальные значения CAVI

Артериальная жесткость, измеряемая с помощью кфСПВ, является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и рекомендована в качестве эталонного стандарта [13]. Однако она не получила широкого распространения в повседневной клинической практике, поскольку получение точной формы волны с помощью этой процедуры несколько затруднено зависимостью от оператора и сопряжено с определенными техническими сложностями [11]. Технически более простой подход

к измерению артериальной жесткости представляет собой использование манжет, в частности на плече и лодыжке с определением СПВ на плечелодыжечном сегменте, что значительно упрощает процедуру [14]. Необходимо напомнить, что основным ограничением использования СПВ на любом сегменте является ее зависимость от давления, оказываемого на артериальную стенку кровью. Было продемонстрировано, что СПВ увеличивается с ростом нагрузки давлением без каких-либо структурных изменений самой сосудистой стенки [15]. Учитывая вышеизложенные проблемы, в качестве более прямого измерения артериальной жесткости был предложен CAVI, обеспечивающий оценку артериальной жесткости "независимую от давления" во время измерения [16]. CAVI — маркер артериальной жесткости, измеряемый от начала аорты до артерий лодыжки, был разработан в Японии в 2004г. Он был получен путем объединения двух индексов: параметра жесткости  $\beta$ , впервые предложенного Hayashi K, et al. [17], и формулы Брамвелла-Хилла [18], которая представляет собой связь СПВ с изменением сосудистого объема (рисунок 1). Итоговое уравнение его определения:

$CAVI = a \{ (2\rho / \Delta P) \times \ln (Ps / Pd) \times PWV^2 \} + b$ ,

где  $a$  и  $b$  — константы [19];  $\rho$  — плотность крови (фиксированная на уровне 1,05);  $\Delta P$  — это  $Ps - Pd$  [14]. Данное уравнение отражает глобальную жесткость аорты, бедренных артерий и большеберцовой арте-

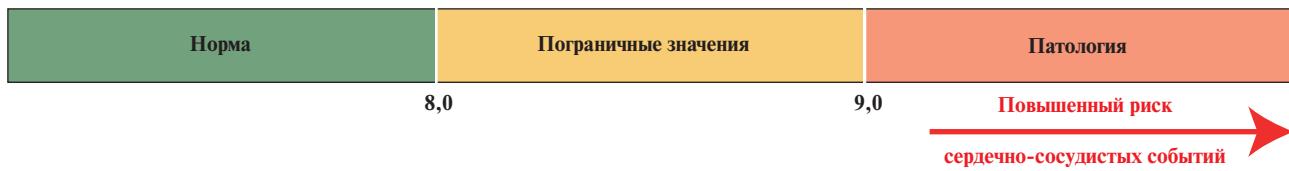


Рис. 2 Пороговые значения для CAVI. Адаптировано из [24].

рии. Поскольку параметр жесткости  $\beta$  представляет собой логарифмическое изменение артериального давления (АД), необходимого для увеличения диаметра артерии, он не зависит от уровня АД во время измерения, то и CAVI в целом перенял этот принцип. Независимость данного показателя от АД была продемонстрирована экспериментальными фармакологическими исследованиями с введением селективного  $\beta$ -блокатора — метопролола, приведшего к значительному снижению систолического АД (САД) и  $\text{baPWV}$ , тогда как CAVI не изменился [20]. При введении блокатора рецепторов  $\alpha_1$ -доксазозина CAVI снижался по мере снижения АД, которое было обусловлено снижением тонуса гладких мышц сосудов. Эти результаты свидетельствуют, что CAVI отражает артериальную жесткость, обусловленную как тонусом гладкомышечных клеток, так и органическими компонентами артериосклероза (кальификация, изменение соотношения коллагена и эластина) [21].

На практике получение информации необходимой для расчета CAVI, включая  $\text{baPWV}$ , САД и диастолическое АД (ДАД), запись и анализ пульсовых волн на 4-х конечностях осуществляется с использованием сфигмоманжет, электрокардиографии и фонографии сердца. Данная методика успешно реализована в автоматизированной системе сердечно-сосудистого скрининга VaSera VS-Series (Fukuda Denshi, Япония). Уникальной особенностью этого оборудования является то, что кроме CAVI, оно одновременно регистрирует АД в четырех точках, таким образом, позволяя определить ЛПИ. Этот индекс имеет решающее значение для подтверждения нормального кровотока на подвздошно-лодыжечном сегменте [22], и обеспечения правильного использования СПВ, которая становится недействительной, если ЛПИ  $<0,9$  (т.е. фактически при наличии стеноклизирующих заболеваний артерий нижних конечностей). Использование дополнительных пальцевых манжет с одновременной оценкой АД на пальцах ног дает возможность получения пальце-плечевого индекса (ППИ), который наряду с ЛПИ позволяет на ранних этапах выявлять поражение периферических артерий [22]. Кроме того, в приборе дополнительно заложена методика расчета сосудистого возраста — биологического маркера раннего старения и выражения сердечно-сосудистого риска (ССР) в годах.

Первые данные о пользе CAVI в оценке и прогнозировании исходов ССЗ были получены в ре-

зультате исследований популяции стран Азии. А долгосрочные исследования в США и Европе с использованием данной методики отсутствовали, что понапалу в некоторой степени ограничивало ее клиническое применение [23]. В настоящее время опубликованы многочисленные данные, полученные китайскими, корейскими, таиландскими, американскими, европейскими и российскими исследователями, подтверждающие диагностическую и прогностическую значимость CAVI.

Безусловным преимуществом данного метода является его абстрагированность от текущего АД пациента, хорошая воспроизводимость, простота и быстрота получения результата (среднее время необходимое для получения измерений составляет 4-5 мин). В настоящее время более 20000 единиц VaSera, оборудования, используемого для измерения CAVI, используются в клинической практике по всему миру [19]. На территории Российской Федерации, по данным производителя, используется порядка 200 приборов VaSera.

В качестве пороговых предложены значения CAVI 8,0 и 9,0:  $<8$  — норма,  $\geq 8$  и  $<9$  — пограничные значения,  $\geq 9$  — патологические значения (рисунок 2) [24]. Согласно экспертному консенсусу Комитета по сосудистой недостаточности Японского общества сосудистой недостаточности, пациентов с пограничным значением CAVI необходимо лечить как пациентов с субклиническим поражением органов-мишней [24]. Значение CAVI  $\geq 9,0$  позволяет прогнозировать пациентов с высоким риском ССЗ. При выявлении у пациента ненормального значения CAVI рекомендована инициация активной оценки состояния и лечение поражения органов-мишней и/или сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

CAVI признан суррогатным маркером артериосклероза и увеличивается с возрастом, показывая высокую ценность при старении и различных ССЗ [11]. Продемонстрирована взаимосвязь CAVI с АГ [25, 26], метаболическим синдром [27, 28], поражением органов-мишней: массой миокарда левого желудочка (ЛЖ) [29], объемом левого предсердия и его функцией по данным эхокардиографии со спектротрекингом [30], показателями диастолической дисфункции ЛЖ [31], скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и микроальбуминурией [32], когнитивными нарушениями (КН) и эпизодами деменции [33, 34]. Применение блокаторов кальциевых каналов,

ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы минералокортикоидных рецепторов, прямые ингибиторы ренина может улучшить CAVI [11]. Уменьшение артериальной жесткости в ответ на антигипертензивное лечение связывают не столько со снижением АД, сколько с дополнительными эффектами на сосудистую стенку, напрямую независящими от АД. Лекарственные препараты, снижающие уровень триглицеридов, также снижают CAVI [13]. Высокий CAVI наблюдается и у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [23, 35], а его изменение на фоне сахароснижающей терапии во многом зависит от класса принимаемого лекарственного препарата [34]. CAVI повышен у курильщиков и снижается при отказе от курения, повышен у пациентов с синдромом апноэ во сне и снижается после лечения постоянным положительным давлением в дыхательных путях [11].

Повышенный CAVI  $>8,9$  может являться маркером коронарного атеросклероза [37]. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрирована связь между изменениями CAVI и уровнем коронарного кальция [35], частотой долгосрочных ССЗ [38], а также частотой нефатального ишемического инсульта [39] после коронарного вмешательства.

В общей популяции продемонстрирована связь CAVI с будущими ССЗ, такими как инфаркт миокарда (ИМ), аортокоронарное шунтирование, ангиопластика и инсульт [14]. У пациентов с умеренным или высоким ССР CAVI значительно был связан с сердечно-сосудистой смертью, инсультом, смертностью от всех причин и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности (СН) [40]. В российских исследованиях также была продемонстрирована целесообразность использования CAVI как в группах пациентов высокого риска [41, 42], так и в популяционных программах по материалам исследования ЭССЕ-РФ [43].

### Ключевые моменты

- CAVI является маркером артериальной жесткости от начала аорты до артерий лодыжки.
- Определение CAVI является простым, хорошо стандартизованным, точным и воспроизводимым методом оценки артериальной жесткости, не зависящим от уровня АД во время измерения.
- Изменение образа жизни, модификация и лечение факторов риска (ФР) ССЗ снижают CAVI.
- Пороговое значение 9,0 позволяет прогнозировать у пациентов наличие высокого риска ССЗ.

### Сосудистое старение и CAVI. Синдромы EVA и Supernova

Оценка сосудистой жёсткости как главной детерминанты сосудистого старения с помощью CAVI применяется всё шире как с научной, так и клинической целью [7, 11]. Обоснованием к более широкому использованию CAVI служат результаты выполненных проспективных исследований, демонстрирующих наличие солидного прогностического потенциала у этого показателя. По результатам некоторых из этих исследований сообщалось, например, о связи более высокого CAVI со снижением функции почек и нарушением когнитивных функций [32, 34].

В когортном исследовании общей популяции, в котором приняли участие 7249 человек, увеличение CAVI на 1 единицу было связано с будущими ССЗ, такими как ИМ, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика и инсульт, в рамках коэффициента риска 1,70 [15]. Также сообщалось о связи между величиной CAVI и прогнозом у лиц с умеренным и высоким риском ССЗ. На группе из 400 пациентов с ССР продемонстрировано, что у пациентов с повышенным CAVI ( $\geq 10$ ) была более высокая частота ССЗ с коэффициентом риска 2,25 по сравнению с пациентами с низким CAVI ( $<9,0$ ) [44]. Недавно многоцентровое проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 2932 пациента с умеренным или высоким риском ССЗ, показало, что более низкие значения CAVI ассоциированы с менее значительным риском смерти от ССЗ, инсульта, смертности от всех причин и СН с госпитализацией [40] в анамнезе. В другом исследовании оценивалась связь между изменениями CAVI после вмешательства и частотой долгосрочных ССО у пациентов с ИБС [38]. Исследование показало, что частота развития долгосрочных ССЗ была значительно выше в группе без изменений показателя CAVI на фоне лечения по сравнению с группой лиц, у которых регистрировалось улучшение указанного параметра под влиянием терапевтического вмешательства. Метаанализ четырёх проспективных исследований, в которых приняли участие 5214 человек, показал, что скорректированный коэффициент риска ССЗ при увеличении CAVI на 1 стандартное отклонение составил 1,20 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,05-1,36) [11]. Таким образом, уже доказана эффективность CAVI в качестве прогностического ФР ССЗ как в общей популяции, так и у пациентов с ФР атеросклероза или ССЗ. Продемонстрировано также наличие прогностических возможностей у показателя CAVI в отношении развития постковидного синдрома [45, 46].

Оказалось также, что показатели артериальной жесткости, включая CAVI, были менее сильно связаны с сердечно-сосудистыми исходами

у пожилых людей по сравнению с более молодыми группами населения [47, 48]. Это говорит о том, что оценка CAVI особенно полезна у молодых людей потому, что повышенная артериальная жесткость, выявленная на относительно ранней стадии, может быть связана с преждевременным сосудистым старением в виде синдрома EVA (early vascular aging) и может предрасполагать в дальнейшем к раннему развитию основных ССЗ. Но следует помнить, что указанный синдром EVA у молодёжи следует дифференцировать с проявлением той или иной генетически детерминированной дисфункции соединительной ткани по типу дисплазии, которая всё чаще встречается у современных молодых людей [49].

По этой причине ряд авторов проводит целенаправленное изучение лиц молодого возраста [50, 51] на предмет оценки их артериальной жёсткости как главной детерминанты сосудистого старения и особенностей её связи с основными ФР [52]. Некоторые эксперты выступили недавно со своеобразным призывом к коллегам всего мира срочно объединить усилия и активизировать внедрение системы, нацеленной на массовый скрининг синдрома EVA среди молодёжи с целью его своевременной коррекции в рамках ранней первичной профилактики основных ССЗ [53]. Эксперты считают, что такой подход открывает новые перспективы в борьбе с этими заболеваниями. Уже разработаны референсные значения показателя CAVI для лиц молодого и активного возраста [54]. Определены количественные параметры фенотипов здорового, обычного и раннего сосудистого старения у молодёжи [55] на базе результата терацильного анализа однородной молодёжной выборки с учетом пола с целью поиска оптимальных путей для проведения массового инструментального скрининга сосудистой жесткости у студенческой молодёжи. Оценка принадлежности к тому или иному фенотипу сосудистого старения представляется весьма перспективной технологией, позволяющей оптимизировать превентивные мешательства на доклиническом этапе у молодых лиц с различным профилем угроз [56]. Такой подход хорошо согласуется с набирающей обороты современной концепцией субоптимального здоровья [57, 58], нацеливающей на сохранение имеющихся ресурсов пока ещё здорового или относительно здорового организма, что как раз соответствует параметрам сердечно-сосудистого статуса в молодом возрасте.

Преждевременное сосудистое старение или синдром EVA представляет собой измененную способность накапливать повреждения артерий в ответ на воздействия разнообразных негативных факторов. То есть артериальная жесткость, оцениваемая с помощью различных показателей, включая CAVI,

служит интегральным параметром всех возможных повреждений. На современном этапе считается, что жесткость аорты как маркер повреждения артериальной стенки в виде артериосклероза объединяет как влияние ФР, так и восприимчивость к этим факторам и продолжительность их воздействия [59]. При этом цель того или иного вмешательства — перевод носителя с синдромом EVA в группу обычного сосудистого старения, а ещё лучше — в группу здорового старения, в рамках которой эксперты сейчас выделяют лиц с максимально благоприятным или супернормальным старением (SUPERNOVA) [60]. Счастливые носители такого сосудистого фенотипа отличаются очень низкими значениями артериальной жесткости даже в присутствии ФР по причине наличия у таких лиц особых защитных механизмов, которые сейчас начинают интенсивно изучаться [61].

Проявление крайних сосудистых фенотипов — EVA или SUPERNOVA — является продуктом взаимодействия между структурными изменениями артериальной стенки, которые обычно связаны с возрастом, и механизмами, которые ускоряют или замедляют этот процесс, соответственно [62]. Расшифровка этих механизмов позволит в дальнейшем формировать комплексные программы эффективного управления сосудистым старением на различных этапах сердечно-сосудистого патогенетического континуума, начиная с внутриутробного периода жизни будущего ребёнка и его мамы в период беременности [63].

## Пожилой возраст и артериальная жесткость Влияние возраста

Возраст является одним из основных факторов, определяющих сосудистую жесткость. Старение связано с повышением жёсткости артерий из-за увеличения количества коллагена и уменьшения количества эластина, большей выраженности субклинического воспаления и окислительного стресса [64]. Артериальная жесткость является наиболее доступным биомаркером биологического возраста человека, что определяет особый интерес к ее определению как у людей молодого и среднего возраста для выделения групп с ускоренным сосудистым старением и высокого ССР, так и в пожилом возрасте для выявления более "биологически старых" пациентов с высоким риском гериатрических проблем [65].

## Клиническое значение артериальной жесткости у пациентов пожилого возраста

Популяция людей пожилого и старческого возраста неоднородна. Прогноз для жизни и здоровья в этой категории определяется не только наличием хронических заболеваний, но и наличием гериатрических синдромов. Старческая астения (СА) как

основной гериатрический синдром связана с повышенным риском неблагоприятных последствий [66], таких как падения, снижение мобильности, функциональной независимости, когнитивных функций, развития мальнутриции и саркопении, инвалидности и смерти [67, 68].

Наибольшая распространённость СА наблюдается среди пожилых пациентов с ССЗ, и была предложена двусторонняя связь между этими двумя клиническими состояниями. Клеточные и молекулярные ФР развития и прогрессирования ССЗ, такие как воспаление, окислительный стресс и метаболическая дисфункция, также связаны с развитием и прогрессированием СА [69]. Связь между СА и жёсткостью артерий продемонстрирована в многочисленных исследованиях [70]. Например, в поперечном исследовании с участием 2171 человека в возрасте 60 лет и старше было отмечено, что жёсткость артерий тесно связана с развитием пре-астиении и СА [71]. В исследовании на китайской популяции с включением 171 пациента в возрасте от 60 до 96 лет были выявлены обратные линейные корреляции между жёсткостью артерий, измеренной с помощью CAVI, и признаками СА, такими как сила сжатия кисти и скорость ходьбы. CAVI представлен как независимый ФР развития СА (отношение шансов (ОШ): 2,013, 95% ДИ: 1,498-2,703,  $p<0,001$ ) [72].

При анализе взаимосвязей артериальной жёсткости, оцененной по CAVI, в исследовании, проведенном в Российском геронтологическом научно-клиническом центре Пироговского университета с включением 160 пациентов в возрасте от 60 до 101 года, были выявлены значимые различия CAVI между группами пациентов с СА и без ( $10,3\pm1,6$  vs  $9,3\pm1,0$ , соответственно;  $p=0,002$ ) [73].

Гемодинамические изменения вследствие повышения артериальной жёсткости приводят к изменению кровоснабжения мышц, развитию саркопении с повышением риска нарушения физического функционирования и развития СА [12, 74]. При оценке взаимосвязи между CAVI и показателями физического функционирования было выявлено, что в группе пациентов с преастиением отрицательные взаимосвязи выявлены с силой сжатия кисти, индексом массы тела (ИМТ) и физической активности ( $Rs=-0,329$  ( $p=0,019$ ),  $Rs=-0,343$  ( $p=0,015$ ) и  $Rs=-0,285$  ( $p=0,047$ ), соответственно). У пациентов с СА обратные корреляции выявлены с ИМТ  $Rs=-0,393$  ( $p=0,002$ ) и прямые с ортостатической гипотензией  $Rs=0,382$  ( $p=0,003$ ). В общей группе пациентов выявлены отрицательные взаимосвязи CAVI со скоростью ходьбы и временем теста "Встань и иди" ( $r=-0,311$  ( $p=0,0001$ ) и  $r=0,293$  ( $p=0,0003$ ), соответственно), с количеством баллов по краткой шкале оценки статуса питания ( $r=-0,244$  ( $p=0,003$ )) [73]. Эти данные указывают

на патофизиологические механизмы взаимосвязи жёсткости артериальной стенки и риском гериатрических синдромов — саркопении, недостаточности питания, СА.

Известно, что как потеря массы скелетных мышц, так и жёсткость артерий прогрессируют с возрастом, и что в развитии этих двух процессов лежат единные предрасполагающие факторы и механизмы [75]. Предполагают, что кровоснабжение мышц уменьшается с возрастом и что это связано со степенью выраженности жёсткости артериальной стенки [76]. При анализе взаимосвязи между саркопенией (включая массу скелетных мышц, мышечную силу и физическую работоспособность) и СПВ как маркером жёсткости артериальной стенки было выявлено, что низкая мышечная масса и сила сжатия кисти отрицательно коррелировали с СПВ ( $t=-5,807$ ,  $p=0,000$  и  $t=-3,085$ ,  $p=0,002$ ) [77].

Взаимосвязь жёсткости артериальной стенки с падениями была продемонстрирована в исследовании Turusheva A, et al. В исследовании 163 человек в возрасте от 60 до 89 лет показатель CAVI возрастал с возрастом и был выше у мужчин. CAVI был связан с травмами, полученными в результате падений, даже после поправки на возраст, пол, приём β-адреноблокаторов, перенесённый инсульт и регион проживания (ОШ 3,52 (95% ДИ: 1,03-12,04)) [78]. Возможное объяснение этой связи может быть связано с гемодинамической дисфункцией, которая приводит к снижению мышечного кровотока и функционирования, что может способствовать развитию СА, инвалидности и падений [76]. Повышение артериальной жёсткости также может быть причиной нарушения поддержания вертикального положения [79] и ФР падений из-за развития ортостатической гипотензии [80].

Жёсткость артериальной стенки связана с поражением мелких сосудов головного мозга и, как следствие, с когнитивным снижением. Была выявлена отрицательная взаимосвязь между жёсткостью артерий и когнитивным снижением по результатам краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС (MMSE))  $\beta=-0,03$ , 95% ДИ: -0,06 — -0,01,  $n=3947$  [81]. Объединенный анализ 6 исследований со средней продолжительностью наблюдения 5 лет, участники, как правило, были пожилого возраста и преимущественного женского пола, показал, что более высокая жёсткость артериальной стенки ассоциирована со снижением показателей КШОПС. При возрастании жёсткости аорта теряет свою амортизирующую способность, повышая пульсовое давление, которое ведет к повреждению мелких церебральных сосудов [82]. Это, в свою очередь, может привести к атрофии мозга и нарушению когнитивной функции. Оценка жёсткости артериальной стенки может улучшить стратификацию риска когнитивного дефицита.

## Немедикаментозные меры влияния на артериальную жесткость у пациентов старшего возраста

Немедикаментозные меры — прежде всего физические нагрузки и питание — являются основой ведения пациентов старших возрастных групп и профилактики гериатрических синдромов. Исследования демонстрируют, что применение физических упражнений, основанных на аэробных, комбинированных или изометрических нагрузках, улучшают показатели жесткости артериальной стенки, причем в группе пациентов пожилого возраста этот эффект более значительный [83]. Также отмечено положительное влияние средиземноморской диеты, специально разработанной в соответствии с диетическими рекомендациями для пожилых людей (NU-AGE (Новые диетические стратегии, учитывающие особые потребности пожилых людей для здорового старения в Европе)), включающей повышенное потребление цельнозерновых продуктов и белка (из молочных продуктов и нежирного мяса), низкое потребление натрия и добавки с витамином D на снижение АД и жесткости артерий [84].

### Заключение

Артериальная жесткость у пациентов пожилого возраста является не только ФР ССС, но и одним из важнейших патофизиологических механизмов развития и прогрессирования гериатрических синдромов, которые отражают патологическое старение и предрасполагают к неблагоприятным исходам. Измерение САВИ у пациентов старшего возраста является простым доступным методом выявления групп пациентов как высокого ССР, так и гериатрического риска.

## Артериальная жесткость и беременность

Беременность приводит к адаптации сердечно-сосудистой системы матери, характеризующейся высоким сердечным выбросом и низким системным сосудистым сопротивлением, чтобы реагировать на возросшие метаболические потребности [85]. В случаях беременностей, осложненных преэкламсией, снижается резистентность артерий и повышается жесткость сосудов [86]. Играя ключевую роль в патогенезе преэклампсии, эндотелиальная дисфункция может представлять собой связь между дефектами плаценты и риском ССЗ в более позднем возрасте [87]. Острый атероз, характерный для спиральных артерий во время преэклампсии, похож на ранние стадии атеросклероза [88]. Эндотелиальная дисфункция, по-видимому, связана с плохой плацентацией с сохранением гладкомышечных клеток в сосудистых стенках плацентарного ложа, вазоконстрикцией, гипоксическим ишемическим повреждением и окислительным стрессом [89].

Оценка артериальной жесткости применяется у беременных женщин для прогнозирования неблагоприятных исходов, особенно преэклампсии, задержки роста плода и гестационного СД [90-93]. Однако для высокоэффективной оценки во время беременности сначала следует установить контрольные диапазоны значений САВИ для каждой недели беременности, поскольку артериальная жесткость значительно изменяется во время беременности [94].

В исследовании Poolsin T, et al. (2023) было показано, что значения САВИ значительно снижаются во время беременности как квадратичная функция гестационного возраста, тогда как они значительно коррелируют с возрастом матери как положительная линейная функция [95].

Это исследование также предоставляет референтные диапазоны САВИ на протяжении всей беременности для каждой гестационной недели (таблица 1). Значения САВИ демонстрируют тенденцию снижения в середине беременности, а затем увеличения в конце беременности, неглубокую U-образную форму, что согласуется с результатами оценки жесткости артерий другими методами [96, 97].

Основываясь на множественном регрессионном анализе, Poolsin T, et al. (2023) предположили, что референтные диапазоны результатов могут быть функциональными в прогнозировании риска ССЗ во время беременности [95]. Исследование сообщило о корреляции между значениями САВИ и возрастом матери, поскольку с увеличением возраста САВИ также увеличивается. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов [98].

Предыдущие исследования также показывают, что у женщин с преэклампсией повышена артериальная жесткость во время беременности по сравнению с беременными женщинами с нормотензией [99, 100].

Последствия, вызванные преэклампсией и другими формами АГ у беременных, достаточно серьезны как для матери, так и для плода. Предметом дискуссий остается вопрос, имеется ли прямая ассоциация гипертензивных нарушений беременности и преэклампсии с последующим развитием ССЗ, или эти состояния имеют общие патофизиологические механизмы и ФР [101, 102]. Хотя предыдущие исследования продемонстрировали связь между эндотелиальной дисфункцией и преэклампсией [103, 104], большинство из них были сосредоточены на ультразвуковом исследовании плечевой артерии, которое считается золотым стандартом для оценки функции эндотелия, измеряя поток-опосредованную дилатацию (ПОД).

Общеизвестно, что артериальная жесткость является маркером повышенных ССР, таких как ИМ, СН и общая смертность [48, 105]. Несмотря на име-

ющиеся исследования об ассоциации артериальной жесткости во время беременности, имеется мало сообщений об этих изменениях после родов у женщин с преэкламсией.

В исследовании Oyama-Kato M, et al. (2006) авторы продемонстрировали, что у женщин с нормотензивной беременностью СПВ, индекс артериальной жесткости снижается во втором триместре, увеличивается в третьем триместре и во время родов и снижается в течение первого месяца после родов [106]. Другое исследование отслеживало изменения СПВ на протяжении всей беременности и через 1 мес. после родов у женщин с нормальной беременностью и показало схожую картину изменений СПВ [107]. С другой стороны, исследования также показали, что у пациенток с АГ во время беременности СПВ не снижалась между первым и вторым триместрами и заметно увеличивалась после родов [106, 108].

В исследовании Долгушиной В.Ф. и др. (2024) авторы установили, что у женщин, перенесших преэкламсию, сосудистый возраст был значимо выше в сравнении с группой контроля, при этом у женщин без АГ в анамнезе сосудистый возраст оказался достоверно ниже хронологического [109]. Схожие результаты были получены другими авторами. Так, Benschop L, et al. (2020) в своем исследовании показали, что через год после перенесенной тяжелой преэкламсии у женщин зарегистрирован высокий риск ССЗ, который коррелировал с проявлениями субклинического атеросклероза и сосудистого возраста [110]. Werlang A, et al. (2023) установили, что у женщин с тяжелой преэкламсией в анамнезе шансы возникновения раннего сосудистого старения, которое оценивалось по показателю жесткости аорты, были в 9,23 раза выше по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,67-51,06,  $p=0,011$ ) и в 7,87 раза выше, чем при умеренной преэкламсии (95% ДИ: 1,29-47,77,  $p=0,025$ ) [111].

Ключевым выводом, который совпадает во всех исследованиях, является увеличение показателей послеродовой артериальной жесткости с 7 нед. до 2-3 лет после родов [112]. Причем только в двух исследованиях изучалась артериальная жесткость после родов с использованием CAVI [113, 114].

Предметом дальнейших исследований должны стать вопросы длительности и стойкости сохранения эндотелиальной дисфункции после родов у женщин с преэкламсией и способы их коррекции.

## Ожирение и CAVI

### Патогенетическая связь сосудистой жесткости и ожирения

Ожирение является одним из ключевых ФР развития ССЗ. Нарушения, происходящие в сосудистой системе на фоне избыточной жировой массы, включая повышение жесткости сосудов, играют важную роль в патогенезе этих заболеваний.

**Таблица 1**  
Референсные диапазоны CAVI  
для каждой недели беременности  
(5-й, 10-й, 50-й, 90-й и 95-й процентили) [95]

| Срок, недели | 5-й  | 10-й | 50-й | 90-й | 95-й |
|--------------|------|------|------|------|------|
| 11           | 5,20 | 5,44 | 6,26 | 7,08 | 7,31 |
| 12           | 5,15 | 5,38 | 6,21 | 7,03 | 7,27 |
| 13           | 5,10 | 5,33 | 6,16 | 6,99 | 7,23 |
| 14           | 5,05 | 5,29 | 6,12 | 6,95 | 7,19 |
| 15           | 5,00 | 5,24 | 6,08 | 6,91 | 7,15 |
| 16           | 4,96 | 5,20 | 6,04 | 6,88 | 7,12 |
| 17           | 4,92 | 5,16 | 6,00 | 6,84 | 7,08 |
| 18           | 4,88 | 5,12 | 5,97 | 6,81 | 7,05 |
| 19           | 4,84 | 5,08 | 5,93 | 6,78 | 7,03 |
| 20           | 4,81 | 5,05 | 5,90 | 6,76 | 7,00 |
| 21           | 4,77 | 5,02 | 5,88 | 6,73 | 6,98 |
| 22           | 4,74 | 4,99 | 5,85 | 6,71 | 6,96 |
| 23           | 4,72 | 4,96 | 5,83 | 6,69 | 6,94 |
| 24           | 4,69 | 4,94 | 5,81 | 6,68 | 6,93 |
| 25           | 4,67 | 4,92 | 5,79 | 6,66 | 6,91 |
| 26           | 4,65 | 4,90 | 5,78 | 6,65 | 6,90 |
| 27           | 4,63 | 4,88 | 5,76 | 6,64 | 6,89 |
| 28           | 4,62 | 4,87 | 5,75 | 6,64 | 6,89 |
| 29           | 4,60 | 4,86 | 5,74 | 6,63 | 6,88 |
| 30           | 4,59 | 4,85 | 5,74 | 6,63 | 6,88 |
| 31           | 4,58 | 4,84 | 5,73 | 6,63 | 6,88 |
| 32           | 4,58 | 4,83 | 5,73 | 6,63 | 6,89 |
| 33           | 4,57 | 4,83 | 5,73 | 6,64 | 6,89 |
| 34           | 4,57 | 4,83 | 5,74 | 6,64 | 6,90 |
| 35           | 4,57 | 4,83 | 5,74 | 6,65 | 6,91 |
| 36           | 4,58 | 4,84 | 5,75 | 6,67 | 6,93 |
| 37           | 4,58 | 4,84 | 5,76 | 6,68 | 6,94 |
| 38           | 4,59 | 4,85 | 5,78 | 6,70 | 6,96 |
| 39           | 4,60 | 4,87 | 5,79 | 6,72 | 6,98 |

Примечание: CAVI — сердечно-лодыжечный индекс.

Исследование ученых из Японии Nagayama D, et al. (2013), проводимое на 47 пациентах, страдающих ожирением, продемонстрировало эффективное влияние 12-недельной программы снижения веса, состоящей из диеты и физических нагрузок, на показатели CAVI [115]. Было показано, что CAVI уменьшался после снижения веса и был связан именно со снижением объема висцерального жира, при отсутствии значительных различий в возрасте, уровне АД, уровне гликированного гемоглобина, инсулина, наличия СД и дислипидемии.

В другом исследовании было показано, что резистентность к инсулину связана со снижением эндотелий-зависимой вазодилатации у людей с ожирением [116]. Кроме того, висцеральное ожирение может независимо увеличивать жесткость артерий в следствие хорошо известной связи с традиционными ФР атеросклероза, посредством раз-

личных путей дисфункции сосудистого эндотелия, зависимых от оксида азота (NO), фактора роста эндотелия сосудов, нейрогуморальных изменений, воспалительных внутрисосудистых реакций и повышенного системного окислительного стресса [115, 117-119].

Таким образом, CAVI может быть хорошим индикатором нарушения жесткости артерий, вызванного висцеральным ожирением, а снижение CAVI может быть маркером улучшения сосудистой жесткости после снижения веса у людей с висцеральным ожирением.

### Клиническая значимость

У пациентов с ожирением повышенная жесткость артерий коррелирует с увеличением CAVI, что позволяет использовать этот показатель для раннего выявления сосудистых осложнений. На начальном этапе исследований данного показателя подавляющее большинство работ было проведено в азиатских популяциях, но впоследствии были воспроизведены и на европейской популяции [120, 121]. Известно, что у азиатов распределение жировой массы отличается от такового у европейской группы людей. Данные работы Seals D, et al. показали, что у азиатов с большей вероятностью показатели висцеральной жировой массы будут выше, чем у европейцев при тех же значения ИМТ [122].

В крупном исследовании, проведенном учеными из Китая, включающем 5309 участников, в период наблюдения с 2011 по 2018гг, было выявлено увеличение артериальной жесткости в группах с лишним весом и ожирением 1, 2 степени, причем большее увеличение артериальной жесткости наблюдалось в группе с ожирением 2 степени [123]. Помимо этого, показано увеличение 10-летнего ССР в группе с висцеральным ожирением 2 степени, где значения были увеличены в 9,56 раз по сравнению с контрольной группой с нормальным весом и нормальным содержанием висцерального жира ( $p<0,0001$ ).

Данные многоцентрового европейского исследования, проведенного с участием более 2000 человек в возрасте  $\geq 40$  лет с лишним весом (ИМТ 29,3 кг/м<sup>2</sup>), более 73% из которых страдали метаболическим синдромом, продемонстрировали сильную корреляционную взаимосвязь CAVI (CAVI  $>9$ ) с возрастом, а также взаимосвязь CAVI с компонентами метаболического синдрома, после корректировки по возрасту. Значительная положительная связь наблюдалась для CAVI с гликемией и АГ, тогда как окружность талии была обратно пропорциональна CAVI. Было показано, что CAVI ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у лиц в возрасте  $\geq 60$  лет [120, 124]. По данным данного исследования (TRIPLE-A-Stiffness), возраст, сред-

нее АД, антидиабетическая и липидснижающая терапия были независимыми предикторами ежегодного прогрессирования CAVI [124].

Многие эпидемиологические и клинические исследования, оценивающие эластичность артерий у людей с ожирением, показали, что ожирение, особенно в абдоминальной форме, коррелирует с повышенной жесткостью артерий [125-127]. В экспериментальном исследовании, проведенном на мышах, которых кормили продуктами с высоким содержанием жира и сахарозы, ожирение развивалось до или одновременно с повышением жесткости артерий, что позволяет предположить, что артериальные изменения являются следствием ожирения. Более того, нормокалорийная диета вызывала снижение веса и уменьшение жесткости артерий, что указывает на обратимый характер сосудистых изменений [128].

### Риск развития ССО, прогностическая значимость

Увеличение CAVI ассоциируется с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и системным воспалением, которые характерны для ожирения. Повышение CAVI указывает на наличие субклинического атеросклероза и повышенный риск развития ИМ и инсульта.

Ожирение является многофакторным заболеванием, поражающим около трети населения земного шара. По данным эпидемиологический исследований, предполагается, что к 2030г ~40% взрослого населения будут страдать избыточным весом или ожирением [129]. Висцеральное ожирение, связанное с нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и АГ, способствует атеросклеротическим изменениям сердца и сосудов, повышая риск развития ССС [124].

Данные исследований демонстрируют, что измерение жесткости артерий с помощью CAVI может улучшить прогнозирование заболеваний для снижения риска ССС, расширяя установленные ассоциации CAVI с ССР, а также показывая, что на прогрессирование CAVI влияют факторы, которые потенциально можно модифицировать с помощью лечения.

### Влияние нелекарственных/лекарственных методов лечения ожирения на сосудистую жесткость

CAVI используется для оценки изменений жесткости сосудов под воздействием терапевтических вмешательств, включая медикаментозное лечение, снижение массы тела и физическую активность.

Снижение веса является фундаментальной терапией ожирения. Основным немедикаментозным методом лечения является модификация образа жизни, направленная на коррекцию психологического фона, исключения хронического стресса,

нормализацию режима сна, но главное, на снижение массы тела с помощью здорового питания и/или индивидуально подобранных режимов физической активности [130].

Результаты исследования Nagayama D, et al. позволяют рассматривать CAVI в качестве маркера улучшения жесткости сосудов после немедикаментозного снижения веса у пациентов с висцеральным ожирением [115].

Однако у значительного числа пациентов с лишним весом имеются ограничения к физическим нагрузкам в силу коморбидности их состояния, сниженной толерантности к нагрузкам, наличия, зачастую, нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, в следствие чего пациентам бывает доступна только низкоинтенсивная нагрузка, не вызывающая существенных изменений иммунологических и физиологических реакций и не приводящая к желаемым эффектам [131]. В ряде исследований продемонстрировано, что низкоинтенсивные физические упражнения в сочетании с гипоксической и/или гипероксической терапией увеличивают метаболическую нагрузку таким же образом, как и более высокointенсивные упражнения [132-136]. Было показано, что физические упражнения умеренной интенсивности в гипоксической среде способствуют капилляризации скелетных мышц, снижению артериальной жесткости [134] и приводят к значительному улучшению липидного обмена, метаболизма глюкозы и снижению веса у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой [136]. В то же время иные обзоры демонстрируют положительные эффекты пассивного гипоксического воздействия, особенно в интервальном режиме, что может быть методом выбора для немедикаментозной коррекции кардиометаболических рисков у пациентов с ожирением. Было показано, что курс пассивных интервальных гипоксических воздействий эффективен для повышения чувствительности к инсулину у пациентов с предиабетом [137], снижения веса за счет жировой массы, снижения уровня АД и коррекции эндотелиальной дисфункции [138, 139].

Несмотря на то, что немедикаментозные методы лечения остаются краеугольным камнем в лечении ожирения, при недостаточности эффекта снижения веса необходимым становится начало приема медикаментозной терапии, которая снижает кардиометаболический риск у людей с ожирением [140].

В настоящее время существует шесть препаратов, одобренных как Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), так и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для долгосрочного контроля веса у пациентов с ожирением: орлистат, налтрексон пролонгированного высвобождения/бупропион, лираглутид, семаглутид, тирзепатид и сетмеланотид для лечения редких моно-

генетических нарушений, связанных с ожирением. Одобренные препараты позволяют добиться снижения веса не менее чем на 5% [140].

В исследовании Korakas E, et al. (2024) было показано эффективное влияние терапии семаглутидом у пациентов с СД 2 типа на показатели артериальной жесткости, снижение СПВ, что наблюдалось совместно со снижением САД и улучшением показателей стеатоза и фиброза печени [141].

Эффекты терапии, направленной на снижение веса, на показатели артериальной жесткости ограничиваются недостаточными клиническими исследованиями. Долгосрочные эффекты и безопасность влияния на сердечно-сосудистую систему препаратов для снижения веса требуют дальнейшего изучения.

Прогрессирование артериальной жесткости может представлять собой модифицируемый ФР при комплексном индивидуальном подходе к терапии. Таким образом, своевременное лечение пациентов с ожирением может способствовать предотвращению прогрессирования атеросклероза в будущем.

### Курение и жесткость артериальной стенки

Курение сигарет — хорошо известный ФР ССЗ, который способствует прогрессированию атеросклероза и увеличению сердечно-сосудистой смертности. В настоящее время доказано негативное влияние курения на изменение эластичности артерий среднего калибра и на микрососудистое русло, проявляющееся сужением венул и артериол, появлением или усилением сладка эритроцитов, замедлением кровотока, уменьшением числа функционирующих капилляров. Обсуждается несколько механизмов развития дисфункции эндотелия при курении сигарет: никотин оказывает прямое воздействие на эндотелиоциты, снижает синтез простатиклина и NO, ослабляет эндотелий-зависимую вазодилатацию, что приводит к утолщению комплекса интима-медиа [142]. Курение способствует формированию синдрома раннего сосудистого старения у молодых лиц без сердечно-сосудистой патологии.

В ряде клинических исследований было показано влияние острого, хронического и пассивного курения сигарет на изменение жесткости сосудистой стенки. В работе Гусаковской Л. И. и др. продемонстрировано влияние острого курения на СПВ в артериях мышечного типа [143]. В исследовании Hennrikus D, et al. было показано, что пассивное курение сигарет приводит к повышению СПВ и увеличивает жесткость сосудистой стенки [144].

В исследовании Милютиной М. Ю. и др. проводилась оценка влияния длительного курения сигарет на параметры жесткости сосудистой стенки у мужчин. Среднее значение CAVI у курильщиков было достоверно выше, чем у некурящих и составило  $7,0 \pm 1,2$  и  $6,3 \pm 0,5$ , соответственно ( $p=0,02$ ).

У 22% курильщиков CAVI был выше возрастной нормы, в группе некурящих отклонений от нормы не наблюдалось. При проведении корреляционного анализа была показана связь CAVI со стажем курения ( $r=0,67$ ,  $p<0,0001$ ) и индексом курения ( $r=0,36$ ,  $p=0,04$ ). Авторы сделали вывод, что у каждого пятого курящего мужчины наблюдается повышение сосудистой жесткости выше возрастной нормы [142].

Эти данные соотносятся с результатами исследования Винокуровой И. Г. и др., в котором было продемонстрировано значимое увеличение CAVI в группе женщин-курильщиц не только по сравнению с некурящими женщинами, но и по сравнению с группой некурящих женщин, имеющих АГ 1 степени. Повышение показателя жесткости сосудистой стенки выше возрастной нормы у 20% курильщиков свидетельствует о ремоделировании сосудов и может рассматриваться в качестве маркера синдрома раннего сосудистого старения [145].

Kubozono T, et al. убедительно продемонстрировали, что как при остром, так и при хроническом курении сигарет выявляется значительное повышение жесткости артерий, измеряемой с помощью CAVI. Результаты исследований позволяют предположить, что CAVI является перспективным параметром для оценки жесткости артерий у курильщиков [146].

Появившиеся в начале XXIв альтернативные варианты курения — вейпы (vape) пользуются собой популярностью среди молодежи. Их стремительное распространение достигло масштабов эпидемии, сопоставимой и конкурирующей с табакокурением<sup>1</sup>. Многие считают вейп менее вредным, чем сигареты несмотря на то, что при активации устройства путем нагревания человек ингалирует тот же никотин в сочетании с акролеином, формальдегидом, бензальдегидом, аценафтиленом, оксидом углерода, твердыми частицами и ароматизаторами [147]. Если негативные эффекты никотина, смол и окиси углерода, содержащихся в сигаретах, хорошо изучены, доказаны в многочисленных исследованиях, то влияние курения вейпа и его компонентов на организм только изучаются.

Подзолков В. И. и др. при обследовании 369 молодых людей без ССЗ в возрасте 21 [20; 21] года доказали, что курение вейпов способствует достоверному снижению уровня ЛПИ при сравнении с некурящими. Причем медианы ЛПИ у вейп-курящих были ниже, чем у табакокурящих ( $p<0,001$ ). Авторы сделали вывод, что никотинсодержащие вейпы не только сопоставимы с традиционным табакокурением по уровню вреда, наносимого сосудистой стенке, но и могут представлять большую угрозу в отношении прогрессирования сосудистой жесткости у здоровых молодых людей [50].

За последние годы стало популярным курение кальяна. Предположение о безопасности использования кальяна, базирующееся на утверждении, что "дым фильтруется водой", неверно. В исследовании Пушкиной Я. А. и др. [148] было показано, что у 20% студентов, курящих кальян, CAVI превышал возрастные критерии. При проведении корреляционного анализа была доказана взаимосвязь CAVI со стажем курения кальяна ( $r=0,46$ ,  $p<0,01$ ). При проведении повторного исследования через 3 года показатели CAVI у студентов, которые прекратили курение кальяна, достоверно улучшились и достигли возрастной нормы, в отличие от показателей студентов, которые продолжали курить кальян.

Таким образом, курение сигарет, никотинсодержащих вейпов и кальяна негативно влияет на жесткость сосудистой стенки и способствует формированию синдрома раннего сосудистого старения даже у молодых людей без признаков ССЗ. CAVI является современным показателем для оценки жесткости сосудистой стенки при любом виде курения.

## Влияние питания на артериальную жесткость/CAVI

Согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, крупных метаанализов и систематических обзоров установлено наличие тесной связи между здоровым образом жизни, оптимальным питанием и риском ССЗ. Изучалось влияние различных диетических вмешательств и пищевых веществ на эндотелиальную функцию и артериальную жесткость: моделей питания (типы питания, пищевых паттернов), отдельных пищевых продуктов и их групп, специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок (БАД) к пище.

Среди рационов, отвечающих критериям здорового питания и обладающих доказанным защитным эффектом в отношении профилактики ССЗ и снижения артериальной жесткости, можно выделить "территориальные" модели питания и специально разработанные рационы: диеты средиземноморская, скандинавская, DASH, Portfolio, MIND, растительные рационы с разной степенью ограничения пищевых продуктов животного происхождения [149-154]. В ряде исследований было продемонстрировано гипотензивное и ангиопротективное влияние рационов питания, богатых разнообразными фруктами и овощами, в т.ч. с высоким содержанием калия, такими как листовая зелень, крестоцветные, бобовые и желто-оранжево-красные овощи [155-158]. Анализ результатов двух крупных исследований с включением 1622 и 6628 (China-PAR) участников показал, что высокое потребление фруктов и овощей в детстве/подростковом возрасте связано с более низкой кФСПВ и артериальной жесткостью у взрослых [159,

<sup>1</sup> World Health Organization The tobacco atlas [cited by Jun 29, 2021]. Available from: <http://www.tobaccoatlas.org>.

160]. В исследовании ELSA-Brasil с 12892 участниками выявлено, что на фоне диеты с высоким содержанием молока и молочных продуктов снижалось АД на -1,3 мм рт.ст. и кФСПВ на -0,13 м/с [161]. При этом по результатам метаанализа 7 других исследований не было продемонстрировано влияние молочных продуктов на артериальную жесткость [162].

Установлены положительные эффекты потребления орехов на артериальную жесткость: ежедневное употребление фисташек в течение 3 мес. сопровождалось улучшением сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции (снижением кФСПВ, СПВ плечевой артерии и улучшением ПОД плечевой артерии) [163], аналогичные результаты получены и для гречихи орехов [164, 165].

Потребление красного мяса, такого как говядина, свинина и баранина, ассоциировано с повышенным риском ССЗ и увеличением артериальной жесткости при регулярном длительном приеме, особенно при употреблении в больших количествах, что в настоящее время объясняется высоким содержанием в нем насыщенных жиров и холестерина [166, 167], а также увеличением метаболитов, таких как триметиламин N-оксид (также известен как триметиламиноксид). Напротив, потребление рыбы и птицы не было связано с неблагоприятным влиянием на артериальную жесткость [168, 169].

В результате многочисленных исследований, в которых изучалось влияние кофе на жесткость сосудистой стенки, получены противоречивые данные: малое и умеренное количество кофе улучшало эндотелиальную функцию у пациентов в одних работах, при этом постоянное потребление кофе в высоких дозах повышало АД, СПВ и индекс аугментации (ИА) в 2 раза [170-173].

Рядом авторов высказана гипотеза о пороговом действии алкоголя на функцию сосудов: незначительный или умеренный прием алкоголя связан с более низкой, чем ожидалось, кФСПВ, в то время как более высокие дозы коррелируют с ускоренным старением артерий и увеличением артериальной жесткости [174-176]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2023), не существует безопасного уровня потребления алкоголя [177].

Поступление неорганических нитратов с пищей, например, свекольный сок, листовая зелень, а также специализированные пищевые продукты или БАД, по данным ряда рандомизированных клинических исследований, сопровождалось дозозависимым снижением АД и кФСПВ [178]. Было установлено наличие индивидуальной и групповой вариабельности ответа на добавление нитратов в пищу, зависящей от возраста, состояния здоровья, статуса физической подготовки, пола, генетических факторов и состава микробиома полости рта. У женщин, как оказалось, наблюдается более выраженное снижение жесткости артерий на фо-

не приема неорганических нитратов с пищей, чем у мужчин [179-182].

Метаанализ 113 рандомизированных клинических исследований установил, что потребление пищевых продуктов и напитков (шоколад, какао, виноград, зеленый чай и др.), богатых флавоноидами (кверцетин, катехины, антоцианы и др.), сопровождалось улучшением показателей АД, ПОД и артериальной жесткости [183-187]. В ряде исследований отмечены благоприятные, но неоднозначные эффекты коэнзима Q10 и куркумина на эндотелиальную функцию и ПОД артерий [188-192]. В работе Imamura NC, et al. (2017) у пациентов с СД 2 типа на фоне потребления ресвератрола САВИ снизился более чем на 0,5 единиц измерения [193]. Данный факт подтвержден двумя независимыми метаанализами, в которых было установлено, что добавление ресвератрола увеличивает показатели ПОД артерий [194, 195]. По данным рандомизированных клинических исследований отмечалось улучшение показателей ПОД, СПВ и толщины интима-медиа сосудов при потреблении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [196-199].

В 10-летнем когортном исследовании, в котором изучались долгосрочные эффекты селена и связь его концентрации в крови со структурно-функциональными показателями крупных артерий, включая сосудистую жесткость, было выявлено, что нормальные уровни селена ассоциированы с низкой артериальной жесткостью, а высокие с ее увеличением [200]. Противоречивые результаты получены при изучении роли приема БАД — источников органического и неорганического магния на артериальную жесткость, несмотря на его антипротективное действие, большинство исследователей не выявили значимого снижения параметров артериальной жесткости [201-203]. По данным разных метаанализов прием моновитаминов группы В (B6, B12, B9), С, Е, Д или К, или мультивитаминных комплексов не оказывал существенного влияния на параметры СПВ и ПОД [204-208].

Таким образом, результаты современных систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о неоднозначном влиянии различных пищевых веществ и диетических вмешательств на эндотелиальную функцию и артериальную жесткость: от отсутствия или минимальной эффективности до значительной пользы. Это связано с большой гетерогенностью проведенных клинических исследований, обусловленной различными популяциями, дозировками, режимами, временем вмешательств и отсутствием стандартизации в оценке артериальной жесткости. Для получения надежных результатов, на основе которых можно делать однозначные выводы о доказанной эффективности определенных диетических вмешательств, требуется проведение и получение результатов крупномасштабных

проспективных рандомизированных клинических исследований с большим размером выборки, длительным периодом наблюдения, стандартизованными методиками, многоцентровым участием и т.д.

## АГ и CAVI

При АГ повышение жесткости артерий происходит в результате структурных изменений сосудистой стенки под влиянием гемодинамической нагрузки и нейрорегуляторных механизмов. Основными патогенетическими механизмами увеличения жесткости артерий в условиях постоянно повышенного АД и механического напряжения являются развитие эндотелиальной дисфункции, активация РААС, прогрессирование низкоинтенсивного воспаления и окислительного стресса, разрушение эластиновых волокон и стимуляция выработки коллагена в артериальной стенке [209]. Поражение артерий при АГ начинается с функциональных изменений эндотелия, при которых происходит вазоконстрикция, нарушается регуляция NO-синтазы со снижением выработки NO, затем появляются морфологические изменения с уменьшением просвета сосудов, связанные с утолщением их медиального слоя [210, 211]. Патологические процессы развития артериосклероза при АГ включают не только гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток срединного слоя сосудов, но и изменения скорости клеточной пролиферации и апоптоза, а также синтеза факторов фиброза за счет повышения активности матриксных металлопротеиназ. Вследствие перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий и повышается их жесткость. При АГ повреждение сосудистой стенки способствует развитию атеросклероза с поражением интимы и образованием атеросклеротической бляшки.

По мере увеличения артериальной жесткости демпфирующая функция крупных артерий в ответ на колебания АД уменьшается, что приводит к еще большему увеличению САД и пульсового давления. Это происходит потому, что в жесткой артерии пульсовая волна распространяется с большей скоростью и отраженная волна возвращается к сердцу быстрее, в фазу поздней систолы желудочков, а ДАД уменьшается из-за преждевременного слияния быстро отраженной волны с прямой волной. Дальнейшее повышение САД, в свою очередь, может способствовать еще большему увеличению артериальной жесткости и гемодинамической нагрузки на органы-мишени, способствуя их повреждению, а пониженное ДАД приводить к ухудшению их перфузии [210]. Когда аорта становится жесткой и менее растяжимой, она теряет свою способность гасить пульсирующий артериальный кровоток, обусловленный циклическим выбросом из ЛЖ, градиент жесткости между проксимальными эла-

стичными артериями и дистальными мышечными артериями уменьшается, меньше пульсационной энергии отражается в обратном направлении, происходит увеличение передачи пульсирующих колебаний в периферические сосуды, что приводит к функциональным и структурным изменениям мелких резистивных артерий, увеличению общего периферического сопротивления и среднего АД, замыкая порочный круг [209, 212]. Гиперпульсация в дополнение к более высокому среднему АД усиливает повреждения сердца, мозга и почек и приводит к ССО, церебральным и почечным осложнениям [211, 212]. Таким образом, связь между артериальной жесткостью и АГ — двунаправленная и представляет собой порочный круг развития патологических изменений сосудистой стенки, поражения органов-мишней при постоянно повышенном АД и в то же время возрастание риска АГ или дальнейшего прогрессирования заболевания при увеличении артериальной жесткости.

Артериальная жесткость является маркером субклинического поражения артерий и используется для стратификации риска у пациентов с АГ и оценки прогноза развития ССО и смертности [213-215]. Показатели увеличения жесткости артерий включают: повышение пульсового АД  $\geq 60$  мм рт.ст. (у пожилых пациентов) при отсутствии недостаточности клапанов аорты, увеличение кФСПВ  $> 10$  м/с и плече-лодыжечной  $> 18$  м/с [213-215]. Вместе с тем японскими исследователями предложен альтернативный метод измерения жесткости артерий CAVI, широкое применение которого в большей степени распространено в странах Азии [16]. Однако за последние годы накоплен опыт практического использования CAVI в качестве показателя артериальной жесткости и прогностического маркера в странах европейского региона, что отражено в международном экспертном соглашении по клиническому применению измерения артериальной жесткости: CAVI (2022) и в европейском экспертном соглашении по измерению АД и оценке структуры и функции артерий (2024) [3, 7].

Показатель CAVI отражает жесткость сосудов на протяжении аорты, бедренной и большеберцовой артерий, и имеет ряд преимуществ в сравнении с определением СРПВ. В первую очередь это заключается в меньшей зависимости от уровня АД во время измерения, что делает его более точным по сравнению с СРПВ. Помимо того, автоматическая методика CAVI легко выполнима в клинических условиях, оператор-независима и демонстрирует высокую воспроизводимость [3, 8].

Увеличение показателя артериальной жесткости CAVI может использоваться в качестве полезного маркера для выявленияочной АГ и оптимизации стратификации ССР пациентов, как показало исследование Cuspidi C, et al. (2024) [216]. Доказа-

на роль увеличения CAVI в качестве независимого индикатора раннего выявления неконтролируемой маскированной АГ и неконтролируемой установленной АГ (Wang N, et al., 2022) [217]. Неэффективный контроль АД у пациентов с АГ даже при приеме антигипертензивных препаратов был независимо ассоциирован с увеличением CAVI  $>9$ , что было продемонстрировано в исследовании Kawabata T, et al. (2022) [218].

CAVI может служить независимым маркером наличия гипертрофии ЛЖ у леченных пожилых пациентов с АГ, как показали результаты исследования the Pamela Study, а также у пациентов с АГ и высоким нормальным уровнем АД [29, 219]. Повышение CAVI также ассоциировано с со снижением диастолической функции и субклинической систолической дисфункцией ЛЖ (снижение глобальной продольной деформации) у пациентов с АГ [31, 220, 221].

В российском исследовании Сумина А.Н. и др. по данным ЭССЕ-РФ в Кемеровской области (2016) было получено, что увеличение CAVI отмечалось у 17,5% пациентов с АГ, а независимыми факторами, ассоциированными с его повышением, являлись возраст и повышение уровня креатинина [222].

Прогностическая значимость CAVI независимо от традиционных ФР ССЗ доказана в многоцентровых исследованиях CAVI-J (Miyoshi T, et al., 2021); TRIPLE-A-Stiffness (Bäck M, et al., 2024), проспективном наблюдении Sato Y, et al. (2016), метаанализе Tavolinejad H, et al. (2024) [40, 124, 223, 244].

В многоцентровом проспективном когортном исследовании CAVI-J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan) увеличение CAVI было связано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта, смертности от всех причин и госпитализации по поводу СН у пациентов с высоким риском ССЗ, в т.ч. у пациентов с АГ. Распространенность АГ и средний уровень САД увеличивались при более высоком показателе жесткости артерий: в группе с CAVI  $\geq 9,50$  доля пациентов с АГ была 90,5% и средний уровень САД —  $137,3 \pm 16,9$  мм рт.ст. в сравнении с группой CAVI  $\leq 7,55$  — 86,2% и  $130,5 \pm 15,4$  мм рт.ст., соответственно [40].

В проспективном крупном японском 6-летнем наблюдении за пациентами с метаболическим синдромом было продемонстрировано, что CAVI являлся предиктором развития неблагоприятных ССЗ независимо от традиционных факторов коронарного риска. Каждое повышение CAVI на 1 со провождалось увеличением риска развития ССЗ на 12,6% [28].

В европейском многоцентровом проспективном исследовании TRIPLE-A-Stiffness с участием 18 стран, в т.ч. России и Беларуси, было доказано, что увеличение CAVI связано с повышением риском

ССЗ и смертности на 25%, общей смертности — на 37% у участников исследования старше  $\geq 60$  лет, большинство из них были пациенты с АГ [124]. При этом оптимальный прогностический порог CAVI составил 9,25 для пациентов  $\geq 60$  лет и 8,30 в возрасте  $<60$  лет.

В систематическом обзоре и метаанализе Tavolinejad H, et al. (2024), включившем 32 исследования и 105845 участников (большинство исследований из стран Восточной Азии), доказана прямая зависимость повышенного CAVI с возрастанием риска развития ССЗ (смерть, острый коронарный синдром, инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация по причине СН) на 46% [223]. Также при увеличении CAVI наблюдалось снижение функции почек (развитие/прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), снижение СКФ) на 30% в сравнении с нормальным CAVI. Особенно важным являются результаты данного метаанализа, полученные среди участников без исходных ССЗ, у которых более высокий CAVI был связан с увеличением риска впервые развившихся ССЗ на 60%. Поэтому оценка артериальной жесткости с помощью CAVI в перспективе может шире использоваться в качестве скринингового метода с целью первичной профилактики ССЗ.

Влияние антигипертензивной терапии на снижение CAVI у пациентов с АГ доказано при применении ингибиторов РААС, включая блокаторы рецепторов ангиотензина олмесартан, кандесартан, азилсартан [224-226] и иАПФ периндоприл [227], а также блокаторов кальциевых каналов эfonидипина, амлодипина [228, 229] и блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона [230]. Следует отметить, что в нескольких из вышеуказанных исследованиях улучшение показателя артериальной жесткости CAVI при лечении кандесартаном, периндоприлом и эплереноном отмечалось независимо от степени достигнутого гипотензивного эффекта у пациентов с АГ [225, 227, 230].

Таким образом, изначально разработанный для оценки артериальной жесткости CAVI продемонстрировал свою значимость для оценки клинического течения и эффективности терапии АГ, прогноза развития неблагоприятных ССЗ и смертности, и его более широкое применение может стать перспективным инструментом на этапах лечения и ранней профилактики заболевания.

### Атеросклероз и артериальная жесткость: CAVI

Предыдущие эпидемиологические и клинические исследования подчеркивают значимость артериальной жесткости не только как индикатора артериосклероза, но и как прогностического ФР ССЗ [231]. Артериальная жесткость, обусловленная структурными и функциональными изменениями

в артериальной стенке, коррелирует с прогрессированием атеросклероза и является предиктором ССС. Механизмы, способствующие увеличению сосудистой ригидности, включают дегенеративные изменения в коллагеновых и эластиновых волокнах, кальцификацию медиального слоя артерий и дисфункцию эндотелия, вызванную хроническим воспалением и окислительным стрессом [232]. Эти патологические процессы приводят к склерозированию всех слоев стенок крупных и магистральных артерий, что, в сущности, представляет собой атериосклероз [233]. В этом контексте артериальная жесткость является измеримым маркером атеросклероза, аналогично тому, как атеросклеротическая бляшка служит индикатором атеросклероза [234].

Однако, как было отмечено, СПВ чувствительна к изменениям АД в момент измерения, что может искажать результаты, особенно при оценке динамических изменений сосудистой жесткости. В ответ на эти ограничения был разработан индекс жесткости  $\beta$ , который учитывает изменения диаметра сосуда и давления в нем, обеспечивая более точную оценку локальной жесткости сосудистой стенки, независимо от системного АД [21]. Дополнительно, на основе этого параметра был создан CAVI, который интегрирует данные о жесткости от сердца до лодыжек, предоставляя комплексную оценку жесткости аорты и периферических артерий [16]. CAVI отличается от СПВ тем, что его значение не зависит от текущего уровня АД, что делает его особенно полезным для долгосрочного мониторинга. Этот индекс отражает внутреннюю жесткость артерий, включая как структурные, так и функциональные изменения, что позволяет различать физиологические изменения, вызванные, например, симпатической активацией, от патологических изменений, связанных с атеросклерозом или другими сосудистыми заболеваниями [235].

### Клиническая значимость CAVI

Таким образом, использование CAVI в клинической практике может значительно улучшить стратификацию риска и оптимизацию терапевтических стратегий у пациентов с повышенным риском ССЗ, обеспечивая более точную и надежную оценку сосудистой жесткости. Оценка сосудистой жесткости с использованием CAVI представляет собой инновационный метод, позволяющий не только рано диагностировать атеросклероз, но и количественно оценивать его прогрессирование и реакцию на терапевтические вмешательства. Этот индекс, отражающий жесткость артериальной стенки, коррелирует с риском развития ССЗ, включая ИБС и острый коронарный синдром.

Метаанализ, охватывающий 17 исследований, показал, что значения CAVI значительно выше у пациентов с ССЗ по сравнению с лицами без та-

ковых, с объединённой разницей средних значений CAVI в 1,28 (95% ДИ: 0,86-1,70,  $p<0,001$ ) [47]. Это подтверждает, что CAVI может служить надёжным маркером атеросклеротической болезни.

Дополнительно, исследования выявили, что уровень CAVI коррелирует с количеством стенозированных коронарных артерий, что указывает на его потенциал в оценке степени коронарного атеросклероза. Клиническая значимость CAVI также подтверждается его ассоциацией с Syntax Score, который широко применяется для оценки прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом [37]. Интересно, что CAVI также показал свою значимость в выявлении субклинического коронарного атеросклероза у асимптоматических пациентов [236]. Ряд поперечных исследований определили пороговые значения  $CAVI \geq 8,0$  и  $CAVI \geq 9,0$  ассоциированные со стенозом коронарных артерий на уровне  $\geq 50\%$  и  $\geq 75\%$ , соответственно, что подчёркивает его роль в диагностике ИБС [237].

Кроме того, повышенная жёсткость артериальной стенки, отражаемая высокими значениями CAVI, ассоциируется с увеличением постнагрузки на левые отделы сердца, что может привести к морфологическим изменениям [37], включая увеличение массы миокарда и развитие диастолической дисфункции ЛЖ [31, 238]. Эти изменения могут способствовать развитию СН с сохранённой фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) [239].

В контексте цереброваскулярной патологии, CAVI служит независимым маркером, ассоциированным с церебральными микропроизводлениями и немой ишемией мозга [11]. Это подчеркивает его потенциал в диагностике субклинических изменений интракраниальных сосудов, хотя и с ограничениями в оценке степени выраженности заболевания.

Для диагностики периферического атеросклероза артерий нижних конечностей CAVI малоинформативен, т.к. наличие гемодинамически значимого стеноза артерий нижних конечностей искажает истинные показатели жесткости сосудистой стенки. Однако аппарат объемной сфигмографии VaSera VS (Fukuda denshi, Япония) автоматически рассчитывает ЛПИ, который служит стандартом постановки диагноза заболевание периферических артерий [240].

Таким образом, CAVI является мощным инструментом в руках клиницистов для оценки и мониторинга сердечно-сосудистого здоровья, представляя важную информацию для принятия решений о лечении и профилактике ССЗ.

### Прогностическая значимость CAVI

Клиническая ценность информации о сосудистой стенке заключается в том, что она связана с будущими ССЗ, что позволяет интегрировать эту

информацию в процесс оценки ССР. Артериальная жесткость, выступающая в роли прогностического маркера для ССЗ и серьезных ССО, подтвердила свою релевантность в многочисленных научных исследованиях [235]. В двух обширных обзорах были синтезированы результаты одиннадцати проспективных исследований, касающихся прогностической значимости САВИ [47]. Участники данных исследований принадлежали к группе высокого риска развития ССЗ, включая состояния, такие как гипертония, СД, ожирение, хронические нефропатии и анамнез ССЗ. В большинстве случаев исходный уровень САВИ служил надежным предиктором последующих ССС, за исключением одного исследования, где САВИ не смог предсказать ССС у пациентов, находящихся на гемодиализе [241]. Метаанализ четырех исследований показал, что увеличение САВИ на одно стандартное отклонение коррелирует с ростом комбинированного риска ССС на 20% (отношение рисков 1,20; 95% ДИ: 1,05-1,36). Период наблюдения в большинстве случаев был относительно коротким (<5 лет), что, вероятно, связано с относительной новизной метода САВИ [47].

В ряде национальных исследований была продемонстрирована независимая прогностическая значимость САВИ как в общей популяции, так и среди пациентов с ИБС в отдельные периоды наблюдения. Результаты пятилетнего мониторинга случайной популяционной выборки из 1379 человек показали, что значение САВИ >7,8 является критерием риска развития ССС (относительный риск 5,06; 95% ДИ: 2,32-11,06) и сохраняет свою прогностическую ценность даже после коррекции на традиционные ФР [43]. Полученные данные подтверждают необходимость включения измерения САВИ в профилактические и диспансерные осмотры для более точной стратификации риска у пациентов.

Кроме того, выявлено, что высокие показатели САВИ у пациентов с ИБС коррелируют с повышенной частотой развития комбинированной конечной точки как в течение одного года, так и в течение десятилетнего периода наблюдения после проведения операции коронарного шунтирования. Многофакторный анализ показал, что независимым прогностическим фактором у данной категории пациентов является повышение САВИ (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,26-5,08,  $p=0,008$ ), а также наличие субклинического мультифокального атеросклероза [242, 243].

Особое внимание в исследовании уделяется оценке клинического и прогностического значения динамики показателей артериальной жесткости, в частности САВИ. Предыдущие исследования, такие как работа Saiki A, et al., демонстрируют, что у пациентов с дислипидемией и другими сердечно-сосудистыми ФР неблагоприятная динамика САВИ в первый год наблюдения коррелирует с увеличением частоты основных неблагоприятных ССС (major

adverse cardiac events, MACE) в течение последующих пяти лет [244]. В недавнем отечественном исследовании было продемонстрировано, что положительная динамика значений САВИ в течение года после реваскуляризации миокарда ассоциировалась со снижением общей смертности и числа МАСЕ в течение последующих 10 лет [245]. Эти результаты подчеркивают потенциал улучшения САВИ у пациентов с ИБС и его благоприятное влияние на долгосрочный прогноз, что может быть использовано в рамках программ вторичной профилактики ССЗ.

### Влияние нелекарственных/лекарственных методов на САВИ

Исследования показывают, что нелекарственные/лекарственные методы воздействия способны благоприятно влиять на его динамику. Так, в недавнем обзоре [11] продемонстрировано, что снижение массы тела, прекращение курения, физические тренировки способствуют уменьшению САВИ. Интересно отметить, что методы снижения уровня стресса, такие как выполнение асан йоги, сочетающих элементы растяжки и техники релаксации, значительно уменьшают артериальную жесткость и САВИ ( $p<0,01$ ) [246]. Предполагается, что релаксация и медитация, характерные для йоги, способствуют уменьшению артериальной жесткости и улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации за счет снижения активности симпатических вазоконстрикторов. Однако вопросы о наиболее оптимальных программах тренировок, особенно в различных возрастных категориях, остаются открытыми [247]. Авторы предполагают, что для достижения улучшения состояния артериальной стенки необходимо проводить занятия не менее трех раз в неделю [248]. Оценка влияния различных диетических вмешательств на артериальную жесткость представляет собой более сложную задачу, однако существуют исследования, указывающие на потенциальную эффективность средиземноморской диеты, в то время как диеты с высоким содержанием жиров могут остро нарушить эндотелий-зависимую вазодилатацию [249].

Применение антигипертензивных (анtagонисты кальция, ингибиторы РААС, включая блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, прямые ингибиторы ренина), липидснижающих (статины, эйкозапентеновая кислота) и антидиабетических (ингибиторы SGLT2, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, пиоглитазон) препаратов способствует улучшению САВИ [250, 251]. В то время как применение химиотерапевтических препаратов приводит к повышению САВИ [252].

### Хроническая СН и артериальная жесткость

Хроническая СН (ХСН) представляет собой финальный этап большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы и из-за высокой за-

болеваемости (64,3 млн человек в мире) рассматривается в качестве неинфекционной "эпидемии" [253, 254]. Количество пациентов с ХСН за период с 2002г по 2017г выросло на 2,1%, с ХСН III-IV функционального класса (ФК) — на 1,3% [255], что обусловлено демографическим старением населения, улучшением выживаемости после перенесенного ИМ, а также улучшением лечения пациентов с установленным диагнозом ХСН. СН по-прежнему ассоциирована с высокой частотой госпитализаций и смертностью, что приводит к финансовым затратам, представляющим собой огромное бремя для системы здравоохранения [256]. Около 50% пациентов с ХСН имеют сниженную и около 50% — умеренно сниженную и сохраненную ФВ ЛЖ, при этом более половины пациентов с ХСН — это лица женского пола.

### Патогенетическая связь артериальной жесткости и клиническая значимость при ХСН

За последнее десятилетие понимание патофизиологии ХСН улучшилось, но остается ряд вопросов, требующих уточнения, особенно при СНсФВ. Современная парадигма развития этого фенотипа предполагает, что сопутствующие заболевания, такие как ожирение, АГ, СД и хроническая обструктивная болезнь легких, индуцируют системное воспаление, в т.ч. и в эндотелии, в результате чего ослабевает активность внутриклеточной сигнальной оси цГМФ-PKG, играющей ключевую роль в поддержании нормальной диастолической функции миокарда с последующим развитием концентрического ремоделирования ЛЖ, сосудистой жесткости и диастолической дисфункции [257, 258]. На основании этих патофизиологических соображений и немногочисленных данных клинических исследований предполагается, что артериальная жесткость, рассматриваемая как часть сложной сети воспалительных и атерогенных путей, способствующих снижению эластичности и податливости артериальной стенки, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании СН, в частности, СНсФВ [259-262].

В настоящее время обсуждается негативный вклад артериальной жесткости в развитие и прогрессирование ХСН и в процессы ремоделирования сердца у лиц старшего возраста [12, 263].

Выявленные ассоциативные связи между CAVI, тяжестью течения ХСН и ФВ ЛЖ позволяют предположить целесообразность использования этого индекса при стратификации ССР у пациентов с СН [264]. В исследование было включено 120 пациентов (87 женщин, средний возраст  $81,3 \pm 4,2$  лет) с ХСН. АГ зарегистрирована у 99%, ИБС — у 70%, СД 2 типа — у 18,3%, фибрилляция предсердий — у 53% пациентов. В основном пациенты были отнесены к ФК II (52,2%) и III (44,2%). Сохраненная ФВ ЛЖ зарегистрирована у 78%, умеренно снижен-

ная — у 12%, низкая — у 10% пациентов. Наибольшее значение CAVI на правых и левых конечностях выявлялось в группе пациентов с ХСН IV ФК и было выше на 0,57 единиц, чем в группе пациентов с ХСН II ФК ( $p=0,035$ ), на 1,02 единиц — чем у пациентов с ХСН III ФК ( $p=0,041$ ). Установлена связь ФК ХСН с CAVI ( $p=0,001$ ). При проведении сравнительной оценки показателей эхокардиографии в двух группах пациентов, в зависимости от отрезного значения CAVI до **7,8** единиц ("нормальные" сосуды) или  $>7,8$  единиц ("жесткие" сосуды) обнаружена взаимосвязь ФВ ЛЖ с CAVI ( $p=0,001$ ).

Значение CAVI было значительно выше у пациентов, госпитализированных по поводу СНсФВ (10,4 (98-110)), по сравнению с пациентами из группы контроля (9,2 (81-100),  $p<0,001$ ) [265], а отрезной уровень CAVI  $\geq 10$  (чувствительность 74,0%, специфичность 72,7%) в 9,76 раз повышал шансы госпитализации пациентов с СНсФВ (ОШ 9,76). Многомерная логистическая модель подтвердила связь госпитализаций пациентов с СНсФВ с повышенным уровнем CAVI (ОШ 6,76, 95% ДИ: 2,28-20,10,  $p<0,001$ ), что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора неблагоприятного исхода в этой когорте пациентов.

### Риск развития ССО, прогностическая значимость

Крупнейшее на сегодняшний день проспективное исследование ( $n=2932$ ) предсказательной способности артериальной жесткости в отношении неблагоприятных ССС показало, что значение CAVI  $\geq 9,5$  ассоциировано с высоким риском смерти от любой причины и СН при госпитализации (ОШ 3,38, 95% ДИ: 1,42-8,01,  $p=0,005$ ) [40].

В проспективном наблюдательном исследовании с участием 557 госпитализированных пациентов с ХСН [266] точное пороговое значение CAVI для прогнозирования инсульта составило **9,64**. Пациенты с высоким значением индекса (CAVI  $\geq 9,64$ ,  $n=111$ , 19,9%) были старше (73,0 vs 65,5 лет,  $p<0,001$ ), среди них чаще встречались лица мужского пола (73,9% vs 61,4%,  $p=0,015$ ), пациенты с ИБС (47,7% vs 36,1%,  $p=0,024$ ) и СД (54,1% vs 37,4%,  $p=0,001$ ), чем в группе с CAVI  $<9,64$  ( $n=446$ , 80,1%). Анализ Каплана-Майера показал, что частота инсультов после выписки из стационара была выше в группе пациентов с высоким, чем в группе с низким значением CAVI ( $p=0,005$ ). Согласно многофакторному анализу пропорциональных рисков Кокса высокий CAVI оказался независимым предиктором инсульта у пациентов с СН (скорректированное ОШ 3,599).

В исследовании Watanabe K, et al. подтверждена связь повышенного значения CAVI со снижением физической работоспособности и высокой частотой ССС у пациентов ( $n=223$ ), госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН [267]. Пороговое

значение CAVI для прогнозирования пикового потребления кислорода ( $VO_2$ )  $<14$  мл/кг/мин составило **8,9** (ОШ 2,343,  $p=0,045$ ). Пациенты с высоким значением индекса ( $CAVI \geq 8,9$ ,  $n=78$ ) были старше по возрасту (69,0 vs 58,0 лет,  $p<0,001$ ) и имели более низкий ИМТ (23,0 vs 24,1 кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,013$ ), чем пациенты с  $CAVI <8,9$  ( $n=145$ ). Частота CCC (медиана наблюдения 1623 дней) была выше в группе пациентов с высоким, чем с низким CAVI ( $p=0,004$ ), а высокий CAVI оказался независимым предиктором CCC (ОШ 1,845,  $p=0,035$ ) у пациентов с СН.

#### **Влияние нелекарственных/лекарственных методов на артериальную жесткость**

Для разработки терапевтических подходов активно используется патофизиологическое фенотипирование пациентов с СНсФВ, основанное на наличии: (1) диастолической дисфункции ЛЖ, (2) систолической патологии ЛЖ, (3) артериальной жесткости, (4) предсердной недостаточности, (5) дисфункции правого желудочка, (6) регургитации триkuspidального клапана и (7) хронотропной недостаточности. С учетом каждого конкретного фенотипа изучаются различные потенциальные варианты лечения, такие как антифиброзные препараты, антиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, диуретики, почечная денервация и др. [268-270].

Пилотное исследование по оценке влияния АРНИ на сосудистую жесткость показало благоприятный эффект этой группы препаратов на протяжении 12 нед. лечения у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ [271]. Улучшение показателей сосудистой жесткости при приеме АРНИ объясняется снижением уровня АД, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ ) и интерлейкина (IL)-18, выработкой эндогенных вазодилатирующих пептидов и восстановлением нейрорегуляторного дисбаланса [272, 273].

Снижение CAVI ( $p<0,05$ ) наблюдалось и на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа пациентов ( $n=184$ , средний возраст  $66,0 \pm 14,4$  года) с СНсФВ и СД ( $p<0,05$ ). Кроме того, при множественной регрессии выявлены статистически значимые ассоциации между изменением CAVI и инсулинерезистентностью [274].

Независимая связь между CAVI и саркопенией подтверждена в ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 100 пациентов (62 лиц мужского пола) в возрасте 65 лет и старше с СН [275]. Значение CAVI было выше у пациентов с ХСН и саркопенией ( $11,31 \pm 2,58$ ), чем у пациентов без саркопении после поправки на возраст, пол, фибрillation предсердий и ишемическую кардиомиопатию. Пациенты с саркопенией были старше (80,0 vs 75,0 лет,  $p<0,01$ ) и имели более низкий ИМТ (19,3 кг/м<sup>2</sup> vs 22,5 кг/м<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ), чем без сар-

копении. Возраст, сила хвата по динамометрии, результат теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ) влияли на значение CAVI, а 6МТХ оказался независимым фактором изменения CAVI. Поскольку саркопения рассматривается в качестве маркера неблагоприятного течения при ХСН [276], полученные ассоциации подтверждают вклад низкой физической активности в формирование сосудистой жесткости.

Аналогичные данные, подтверждающие связь значения CAVI с физической активностью и способностью сохранять баланс тела, были получены в исследовании S. Kanzaki, et al. [277] с участием 205 госпитализированных пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 77,0 лет; 140 мужчин). CAVI был выше у пациентов с саркопенией (10,4 [9,5; 11,4]), чем без саркопении (9,8 [8,9; 10,8]),  $p=0,004$ . Возраст, результаты 6МТХ и краткой батареи тестов тесно ассоциировались со значением CAVI ( $\beta=-0,142$ ,  $P=0,047$ ).

Таким образом, изменение сосудистой стенки в виде увеличения ее жесткости возможно рассматривать в качестве усугубляющего фактора неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, особенно имеющих сохраненную ФВ ЛЖ. Выявленные ассоциативные связи между CAVI, тяжестью течения ХСН и рядом эхокардиографических показателей позволяют предположить целесообразность использования CAVI в качестве маркера сосудистой жесткости для ранней стратификации ССР у пациентов с СН и в качестве предиктора CCC, особенно у пациентов с СНсФВ. В обсуждаемых выше работах использованы разные значения CAVI как для анализа эхокардиографических показателей, так и для оценки неблагоприятных исходов (7,8; 8,9; 9,64; 10 единиц), в связи с чем вопрос о выборе единого значения CAVI, при котором можно утверждать, что сосудистая жесткость превышает норму и ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов с СН, остается открытым. Снижение функции скелетных мышц и недостаточная физическая активность могут рассматриваться в качестве предикторов сосудистой жесткости у пациентов пожилого возраста с ХСН, а повышение физической активности и упражнения, направленные на тренировку баланса тела, ряд лекарственных препаратов могут способствовать снижению жесткости артерий и улучшению прогноза. В перспективе необходимо проведение крупных контролируемых клинических исследований, которые могут определить значения CAVI, ассоциированного с неблагоприятным течением СН, а также прояснить роль артериальной жесткости у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ.

#### **ХБП и артериальная жесткость**

В настоящее время заболевания почек признаются одним из основных приоритетов здравоохра-

нения [278]. Согласно проведенным в Российской Федерации эпидемиологическим исследованиям, снижение функции почек у лиц трудоспособного возраста встречается в 16% случаев, а у лиц старше 60 лет — в 36% случаев [279]. ХБП сопряжена с высоким риском развития ИБС, ХСН, различных аритмий и внезапной сердечной смерти [280].

Эндотелиальная дисфункция является основополагающим этапом в патогенезе ССЗ, запуская целый каскад механизмов, приводящих к ремоделированию сосудистой стенки. Многочисленные исследования продемонстрировали тесную связь между эндотелиальной дисфункцией и повышенной жёсткостью артерий и доказали, что одним из основных механизмов развития эндотелиальной дисфункции является системное воспаление [281]. Согласно данным литературы, наиболее значимыми маркерами, ассоциированными с системным воспалением, являются: высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), IL-1 $\beta$ , IL-6, фибриноген, ФНО- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$ . ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку IL-6 и способствует повышению уровня СРБ и других белков острой фазы. СРБ влияет на физиологию артериальной стенки и обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции в первую очередь за счет ингибирования синтазы NO и повышения выработки эндотелина в эндотелиальных клетках [282]. СРБ стимулирует избыточную выработку молекул клеточной адгезии на эндотелии, активацию фибриногена и синтез эндотелиальными клетками тканевого фактора, влияющего на эластичность сосудистой стенки [283]. Таким образом, благодаря многочисленным вазоактивным свойствам, СРБ способствует усилению жесткости артерий и прогрессированию ССЗ [284]. IL-6 обладает схожим действием и непосредственно стимулирует синтез фибриногена в печени, который способен мигрировать в интиму артерий, что значительно снижает их эластичность. Помимо этого, фибриноген стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосудов и миграции в нее макрофагов, что ещё больше усиливает воспалительный процесс [285]. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных исследований, согласно которым у пациентов с ХБП наблюдается повышенный уровень маркеров воспаления.

Системное стерильное воспаление при ХБП является многофакторным, возникает из-за накопления уремических токсинов, метаболического ацидоза, снижения почечного клиренса цитокинов; все вышеперечисленное индуцирует окислительный стресс [286]. Уменьшение эластичности сосудистой стенки обусловлено в т.ч. и накоплением в ней асимметричного диметиларгинина (ADMA), являющегося уремическим токсином и обладающим способностью ингибирования всех синтаз

NO, что приводит к выработке супероксида, а не NO [286, 287].

Важность активации РААС как фактора, провоцирующего прогрессирование почечных и ССЗ у пациентов с ХБП, очевидна. И ангиотензин II, и альдостерон оказывают множество неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. способствуя повышению жёсткости артерий [288]. Влияние ангиотензина II на сосудистую стенку обусловлено не только его вазоконстрикторным действием, но и способностью стимулировать продукцию гладкомышечных клеток сосудов, коллагена, матричных металлопротеиназ. Взаимосвязь уровня альдостерона с артериальной ригидностью подтверждена исследованиями, в которых добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов значительно снижало артериальную жесткость [289].

Одним из ключевых аспектов ремоделирования сосудистой стенки при ХБП, особенно на поздних стадиях этого заболевания, является сосудистая кальцификация. Согласно современным данным, кальцификация сосудов широко распространена среди пациентов с ХБП и наблюдается даже у молодых людей с терминальной почечной недостаточностью, у которых отсутствуют типичные ФР ССЗ, такие как дислипидемия и АГ [290]. В основе данного патологического процесса лежит накопление минерального фосфата кальция (гидроксиапатита) в сердечно-сосудистых тканях. Кальцификация сосудов обусловлена сменой фенотипа клеток гладкой мускулатуры сосудов на остеобластоподобные клетки и активацией генов, содействующих минерализации матрицы и отложению кальция. Данный процесс индуцируется гиперкальциемией [291]. Одна из причин сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП — это гиперпаратиреоз, который нередко развивается при данной патологии. Согласно данным литературы, чрезмерная активность паратитовидных желез прочно ассоциируется с АГ, миокардиальным фиброзом, повышенной жесткостью артерий и нарушением функции эндотелия [289]. Свой вклад в развитие кальцификации сосудистой стенки вносит и дефицит витамина D. Как известно, активная форма витамина D образуется именно в проксимальных извитых канальцах [292].

Таким образом, с учетом многофакторных патогенетических механизмов, ХБП во многом определяет возникновение и прогрессирование сосудистой жесткости и является ФР преждевременного сосудистого старения. Нужно отметить, что доказано и обратное влияние — сосудистая жесткость способствует развитию ХБП независимо от уровня АД. По данным различных источников, увеличение СПВ на каждый 1 м/с связано с повышением вероятности развития ХБП на 13–36%. В основе патофизиологических механизмов данного явления лежит изменен-



Рис. 3 Схема потенциальных патофизиологических процессов развития повышенной сосудистой жесткости у пациентов с ХБП.  
Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХБП — хроническая болезнь почек.

ное гемодинамическое воздействие на сосуды почек, которое способствует развитию дисфункции эндотелия и микрососудистой ишемии, приводящих к повреждению почек, что усугубляется имеющимся при повышенной сосудистой жесткости хроническим системным воспалением, окислительным стрессом и активацией РААС (рисунок 3) [293].

Исследование сосудистой жесткости у пациентов с ХБП с помощью определения CAVI в последние годы становится приоритетным направлением. Доказано, что CAVI коррелирует с расчетной СКФ, соотношением альбумина креатинина в моче [37]. Согласно данным Takashi Hitsumoto, при обследовании 460 пациентов в возрасте  $74 \pm 12$  лет с ХБП с СКФ от 15 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и без анамнеза ССЗ показано, что за период наблюдения (медиана 60,1 мес.) серьезные неблагоприятные ССЗ произошли в группе пациентов с CAVI <9 в 8,0% случаев, при значении CAVI от 9 до 10 в 15,6%, а при уровне CAVI >10 в 32,3%. Пороговое значение CAVI равное 9,7 с наибольшей чувствительностью и специфичностью ассоциировано с развитием неблагоприятных ССЗ [294]. Таким образом, изучение CAVI у пациентов с ХБП является актуальной задачей, позволяющей выявить изменения сосудистой жесткости на раннем этапе, что во многом позволит предупредить развитие и прогрессирование ССЗ.

## КН и артериальная жесткость

### Патогенетическая связь сосудистой жесткости и КН

В основе взаимосвязи между повышением артериальной жесткости и нарушением когнитивного

функционирования могут лежать несколько возможных механизмов [34]. Во-первых, повышение жесткости сосудистой стенки способно вести к поражению вещества головного мозга, ассоциированному с КН, в частности к возникновению зон ишемии и дезорганизации белого вещества [81, 295]. Это связано с тем, что ригидные кровеносные сосуды теряют свойства амортизации пульсового давления, в результате чего интенсифицируется повреждающий эффект пульсирующего потока крови на уровне сосудистого ложа мозга, включая сосуды небольшого калибра и капилляры, и приводя в дальнейшем к рарефикации сосудистой сети и снижению перфузии [81]. Так, согласно данным экспериментальных исследований, локально индуцированное изолированное повышение пульсативности кровотока оказывает существенное неблагоприятное влияние на структуру и функцию микрососудов головного мозга [296].

В условиях роста пульсового давления на фоне повышения артериальной жесткости в ответ на гемодинамические сдвиги в просвете сосуда развивается реакция эндотелия, состоящая в продукции свободных радикалов ввиду активации эндотелиальной НАДФ-оксидазы и находящая в дальнейшем свое отражение в оксидативном стрессе, нейродегенерации и формировании очагов глиоза [297, 398]. Как предполагается, данные процессы реализуются при участии паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs), к группе которых относятся Toll-подобные (Toll-like receptors, TLRs) и NOD-подобные рецепторы

(NOD-like receptors). Паттерн-распознающие рецепторы присутствуют в микроглии и вовлечены в сигнальные пути, ассоциированные с провоспалительным ответом [297, 299]. Такие рецепторы способны взаимодействовать не только с чужеродными структурными элементами патогенных микроорганизмов, поступающих извне, но и с молекулярным материалом собственной внутренней среды организма, который может служить триггером повреждения тканей, а также непосредственно с эндогенными молекулами, высвобождающимися при клеточном разрушении [297]. Данные рецепторы могут связываться, в частности, с активными формами кислорода, образующимися эндотелиоцитами в условиях повышения ригидности артерий и тем самым инициировать дополнительный механизм повреждения непосредственно на уровне вещества головного мозга [297].

Следует отметить, что повышение артериальной жесткости служит одним из проявлений артериолосклероза, заключающегося в патологическом утолщении стенки сосуда за счет гиалиноза и/или фибромышечной гиперплазии, сужении и стенозировании просвета, и на уровне головного мозга рассматривается как один из вариантов болезни малых сосудов [300].

Развитию эндотелиальной дисфункции в условиях повышения артериальной жесткости [301] сопутствует нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера: по данным экспериментальных исследований, в условиях индуцированной кальцификации сонных артерий повышенная концентрация красителя флуоресцеина натрия обнаруживалась в секционном материале гиппокампа.

Представленные выше потенциальные механизмы взаимосвязи повышенной артериальной жесткости с КН и поражением вещества головного мозга также в известной степени иллюстрируют сложность и комплексность процессов, которые, взяв своё начало на уровне сосудистой стенки, ведут к глубоким структурно-функциональным нарушениям на уровне вещества головного мозга. Это подтверждается и имеющейся доказательной базой. Так, в Корейском исследовании [302] с участием здоровых лиц в возрасте 30–59 лет жесткость артерий по данным CAVI статистически значимо ассоциировалась с наличием болезни малых сосудов головного мозга, включая наличие очагов гиперинтенсивности белого вещества (по сути зон демиелинизации), церебральные микропоизлияния и бессимптомные ("немые") лакунарные инфаркты. В другом исследовании [303] продемонстрировано, что повышенная артериальная ригидность по данным анализа кФСПВ ассоциируется с большим объемом очагов гиперинтенсивности белого вещества и повышенным сосудистым сопротивлением у пожилых лиц. Это позволяет выдвинуть предпо-

ложение о том, что взаимосвязь между жесткостью аорты и нарушением памяти может опосредоваться микрососудистым ремоделированием и микрососудистым повреждением [303].

Сосудистые нарушения также приводят к появлению дефектов в клиренсе продуктов обмена и токсических веществ в головном мозге, что в конечном счете активирует нейродегенеративные процессы с развитием соответствующего типа КН (нейродегенеративные КН) [304]. Согласно литературным данным [305], артериальная жесткость напрямую ассоциирована с отложением  $\beta$ -амилоида в веществе головного мозга пациентов как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у больных с легкими КН и лиц без деменции [297].

Таким образом, можно сделать вывод [297] о том, что повышенная жесткость артерий и ассоциированный с ней рост пульсового давления на уровне центральной нервной системы через механизмы окислительного стресса, воспаления, нарушения клиренса продуктов обмена и прямого повреждающего действия, негативно влияют на микроциркуляцию, нарушают перфузию и приводят к дефектам функционирования гематоэнцефалического барьера, в итоге клинически выражаясь в развитии КН.

## Клиническая значимость и влияние на прогноз сосудистой жесткости как ФР КН

В литературе имеются работы, доказывающие, что артериальная ригидность, оценивавшаяся по CAVI, оказывает отрицательное влияние на когнитивное функционирование. Во всех подобных исследованиях принимали участие пожилые лица, проживающие вне домов долговременного ухода (домов престарелых). В первом из них [306] в рамках кросс-секционного дизайна анализировалось состояние управляющих функций у 126 лиц японцев (средний возраст  $73,2 \pm 6,1$  лет, 67,5% составляли женщины). Когнитивный статус оценивался посредством тестов категориальных и литературных ассоциаций (Category Word Fluency Test и Letter Word Fluency Test) и теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test). В унивариантном корреляционном анализе более высокие средние значения CAVI коррелировали с более низкими значениями в teste категориальных ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,020$ ) и литературных ассоциаций ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,001$ ) и teste замены цифровых символов ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ). При многофакторном линейном регрессионном анализе более высокий средний CAVI ассоциировался с более низкими результатами в teste литературных ассоциаций ( $\beta = -0,21$ ,  $p = 0,046$ ).

В другом исследовании [34] также кросс-секционном по дизайну анализировались данные 179 пациентов азиатской расы (средний возраст 73–74 года, 84 человека — мужчины). Когнитивное

функционирование оценивалось по КШОПС. Все участники были разделены на две группы в соответствии с суммарным баллом по данной шкале ( $\leq 26$  и  $> 26$ ), после чего выполнялся множественный регрессионный анализ. При многомерном логистическом регрессионном анализе среди прочего было обнаружено, что более низкие значения CAVI статистически значимо ассоциировались с более высоким баллом по КШОПС (ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,48-0,96,  $p=0,03$ ).

В проспективном исследовании Yamamoto N, et al. [307] изучалась взаимосвязь между значениями CAVI и когнитивным функционированием у пожилых больных азиатской расы ( $n=117$ , средний возраст 78-81 год). Период наблюдения составлял 4 года. Когнитивные функции оценивались по КШОПС и по опроснику Hasegawa Dementia Scale Revised (HDS-R). Согласно значениям CAVI все участники были поделены на две группы — (1) значения индекса  $\geq 10$  (признаки выраженного атеросклеротического поражения сосудистого русла) и (2) значения индекса  $< 10$  (признаки тяжелого атеросклероза отсутствуют). В результате установлено, что снижение балла по HDS-R и КШОПС через 4 года было статистически значимо более выражено в группе 1 (исходный CAVI  $\geq 10$ ) по сравнению с группой 2 (исходный CAVI  $< 10$ ) — соответственно,  $-1,8 \pm 4,4$  vs  $0,3 \pm 2,8$  баллов ( $p=0,008$ ) и  $-1,1 \pm 3,0$  vs  $0,1 \pm 2,3$  баллов ( $p=0,03$ ).

Таким образом, опираясь на данные представленных исследований, можно говорить о том, что повышенная жесткость магистральных артерий может ассоциироваться со снижением когнитивных функций, в частности с нарушением управляющих функций.

#### **Влияние терапевтических подходов на сосудистую жесткость в аспекте когнитивного функционирования**

При рассмотрении терапевтических подходов по влиянию на сосудистую жесткость, а через неё на КН, следует подчеркнуть, что изолированное влияние только лишь на один из ассоциированных с КН факторов (жесткость артериального русла) в отсутствии контроля над прочими общепризнанными предикторами [308], входящими в группу сосудистых факторов, как то повышенное АД, дислипидемия, отсутствие целевых значений углеводного обмена в условиях сопутствующего СД 2 типа, отсутствие рациональной тактики антикоагулянтной терапии в условиях сопутствующей фибрillationи предсердий, не будет иметь успеха или по крайней мере не позволит достичь той же эффективности, которую имеет комплексный подход реализующий воздействие медикаментозными и немедикаментозными методами на известные ФР когнитивного снижения [308]. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные специально спланированных ис-

следований, в которых одновременно оценивалось влияние того или иного терапевтического подхода на сосудистую жесткость и когнитивный статус, а также проводился бы анализ возможной взаимосвязи между ними [297, 304]. В силу этого представленные ниже данные касаются либо возможностей терапевтических интервенций в настоящее время снижать жёсткость сосудистого русла, либо потенциала подобных подходов в отношении улучшения когнитивного статуса, и при этом следует отметить, что как правило подобные данные были получены в рамках различных исследований, а не одной специально спланированной работы, в связи с чем возможный вклад уменьшения сосудистой жесткости в улучшение когнитивного статуса оценить объективно не представляется возможным.

#### **Антигипертензивные препараты**

Антигипертензивные препараты доказали свои возможности в снижении жесткости магистральных артерий. В 2023г был опубликован метаанализ [309] 76 исследований с периодом наблюдения не менее 6 мес. по влиянию антигипертензивных препаратов на жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ. В рамках него показано, что в условиях повышения жесткости артерий благоприятное влияние в виде снижения последней оказывают тиазидные диуретики, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, комбинация иАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II с антагонистом кальция. Среди разрешенных к применению в настоящее время вариантов комбинированной антигипертензивной терапии наилучшие результаты показало сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II и антагониста кальция (авторы рассчитывали показатель SUCRA (surface under cumulative ranking; для подобного варианта терапии SUCRA =78%), а среди монотерапии — использование иАПФ (SUCRA =64%). Следует отметить, что во включенных в данное исследование работах жесткость сосудистого русла в подавляющем большинстве случаев оценивалась по СПВ или ИА, а CAVI использовался лишь в одном исследовании [310], в связи с чем на полученные результаты могли также влиять со-путствующие эффекты на АД.

На сегодняшний день имеются данные, что антигипертензивная терапия в целом способна улучшать когнитивные функции [311-314]. Имеющиеся к настоящему времени результаты исследований позволяют говорить, что на когнитивный статус оказывают благоприятное влияние иАПФ, способные проникать через гематоэнцефалический барьер (каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл) [286], антагонисты кальция [316], в особенности нитрендипин [317, 318] и диуретики [319-321], в особенности индапамид [322, 323]. Однако по всей видимости наи-

большим потенциалом в улучшении когнитивного статуса обладают блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые по ряду данных [324-327] имеют преимущества над прочими основными классами антигипертензивных препаратов.

### Статинотерапия

Эффекты статинов в отношении коррекции жесткости артерий являются предметом дискуссий и заслуживают дальнейшего изучения, но имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о вероятном благоприятном влиянии данных препаратов на жесткость артерий [298, 305, 328]. В систематический обзор [329] вошли результаты девяти рандомизированных исследований (проведенных в период с 2001 по 2009гг), в которых оценивалось влияние терапии статинами на жесткость артерий, измеряемую по СПВ (как центральной, так периферической). Вместе с тем в исследований наиболее часто применялся флувастатин (4 из 9 исследований), а сами работы имели относительно короткий период наблюдения (большинство из них — <1 года) и с небольшим объемом выборки (минимум — 20 человек, максимум — 85). Данный систематический обзор показал, что положительный эффект терапии статинами в виде снижения ригидности артерий наблюдался в большинстве исследований, в которых последняя оценивалась по периферической (плече-лодыжечной) СПВ; однако, когда жесткость артерий измерялась центрально (СПВ в аорте), то статистически значимое снижение жесткости отмечалось только в половине исследований.

В более позднем метаанализе [328] также изучалось влияние статинов на сосудистую жесткость, которая оценивалась по кфСПВ. В метаанализ вошли 6 рандомизированных контролируемых исследований, аналогичным образом с весьма небольшой выборкой пациентов (от 26 до 71 человека) и коротким периодом наблюдения от 0,5 до 6 мес. Из класса статинов пациенты получали симвастатин, розувастатин, ловастатин, флувастатин и аторвастатин. В 5 из 6 исследований было показано статистически значимое благоприятное влияние статинов на жесткость артерий. В результате по итогам метаанализа по сравнению с группой активного контроля или плацебо, в группе терапии статинами наблюдалась более низкая СПВ (стандартизованная разность средних =2,31, 95% ДИ: 1,15-3,45,  $P$  для гетерогенности =0,07,  $I^2=93\%$ ).

Нейропротективный эффект статинов также является предметом дискуссий: наблюдательные исследования подтверждают положительный эффект применения статинов в отношении снижения риска когнитивного снижения и деменции, в то время как результаты рандомизированных исследований в известной степени недостаточно убеди-

тельны [330]. Эти расхождения отчасти объясняются тем, что большинство рандомизированных исследований проводились с участием пожилых лиц и имели относительно короткий период наблюдения. Подобные факты позволяют предполагать, что эффект статинов может быть более выражен при их назначении на более ранних стадиях КН [297].

В 2021г вышел новый систематический обзор [331], посвященный влиянию статинотерапии в отношении когнитивного функционирования. В обзор были включены 24 исследования (21 — проспективное наблюдательное и 3 — рандомизированные контролируемые), объединившие 1404459 участников в возрасте 60 лет и старше. Во всех трех включенных в обзор рандомизированных исследованиях (период наблюдения от 3,2 до 5,6 лет) не было обнаружено статистически значимого влияния препаратов на когнитивный статус. Период наблюдения в обсервационных исследованиях составлял от 3 до 15 лет. 10 обсервационных исследований показали снижение заболеваемости деменцией на фоне применения статинотерапии. В 7 исследованиях не было выявлено статистически значимого влияния данных препаратов на риск возникновения деменции. В 3 исследованиях снижение когнитивных функций было сопоставимым в группе применения статинов и в группе сравнения, в 1 работе — более медленным при применении статинов по сравнению с контрольной группой.

В более позднем систематическом обзоре и метаанализе [332], объединившем в общей сложности 46 наблюдательных исследований (количество участников варьировало от 123 до 2004692), изучалась взаимосвязь между применением статинов и риском деменции и болезни Альцгеймера. В объединенном анализе статины ассоциировались со снижением риска развития деменции (36 исследований, ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,75-0,86) и болезни Альцгеймера (21 исследование, ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,56-0,81). Авторы не выявили различий в наступлении конечных точек между пациентами, получавшими липофильные статины (аторвастатин, симвастатин, ловастатин и флувастатин) и гидрофильные (розувастатин и правастатин). В отличие от этого применение высокointенсивной статинотерапии (с использованием согласно дизайну публикации аторвастатина или розувастатина или симвастатина) демонстрировало тенденцию ( $P=0,05$ ) к более выраженному снижению риска развития деменции (-20%) по сравнению с использованием низкоинтенсивных стратегий (-16%); иные препараты из класса статинов).

### Новые и разрабатываемые стратегии терапии

К перспективным методам коррекции сосудистой жесткости относится использование ингибиторов ФНО- $\alpha$ , антагонистов рецепторов эндо-

телина А, препаратов, разрывающих поперечные "сшивки" в конечных продуктах гликовации белков (advanced glycation end product cross-link breakers), однако эффективность подобных стратегий в отношении сосудистой жесткости находится еще на стадии изучения, а их влияние на когнитивный профиль требует проведения специально спланированных исследований, которые в настоящее время отсутствуют [297].

#### Дополнительные материалы

В доступной литературе имеются исследования, подтверждающие взаимосвязь неблагоприятного влияния сосудистой жесткости на когнитивное функционирование. Вместе с тем среди доступных исследований присутствуют единичные публикации [333-337], где подобной взаимосвязи обнаружено не было либо она прослеживалась у отдельных категорий пациентов. Следует отметить, что в данных работах **не использовался CAVI**, вместо него в качестве характеристики артериальной жесткости использовалась преимущественно СПВ, а также ЛПИ, ИА и пульсовое давление. Подобные факты диктуют необходимость проведения масштабных специально спланированных исследований с расчетом CAVI как показателя, значимо не зависящего от уровня системного АД и тем самым оценивающего "чистую" сосудистую ригидность, для детальной характеристики предиктивной значимости повышения артериальной жесткости в отношении когнитивного статуса.

В систематическом обзоре и метаанализе Pase MP, et al. [81] изучалась взаимосвязь между жесткостью магистральных артерий и снижением когнитивного функционирования согласно результатам тестирования по КШОПС. В итоговый анализ вошли четыре проспективных исследования (n=3947; средний период наблюдения ~5 лет), в которых в качестве метода оценки артериальной жесткости **использовалась кфСПВ**. В рассматриваемый метаанализ вошли также данные и Роттердамского исследования [337], в котором за период наблюдения не было продемонстрировано статистически значимых взаимосвязей между артериальной жесткостью и когнитивным статусом, хотя на исходном визите была выявлена статистически значимая ассоциированность между артериальной ригидностью и уровнем когнитивного функционирования. Несмотря на включение в метаанализ [81] данных Роттердамского исследования, по сути с отрицательными результатами, в итоге авторами была обнаружена статистически значимая неблагоприятная предиктивная значимость повышения артериальной жесткости в отношении снижения суммарного балла по КШОПС как при объединенном анализе всех четырех отобранных исследований, включая Роттердамское ( $\beta=-0,03$ , 95% ДИ: -0,06-

0,01), так и при исключении одной из работ, формировавших в итоговых результатах выраженную гетерогенность ( $I^2=71,9\%$ ,  $p=0,01$ ), но аналогичным образом с сохранением данных Роттердамского исследования ( $\beta=-0,04$ , 95% ДИ: -0,07 — -0,01,  $n=3687$ ;  $I^2=9,5\%$ ,  $p=0,33$ ).

#### Ревматические болезни и сосудистая жесткость

ССЗ являются ведущей причиной смерти при хронических воспалительных (ХВЗ) и аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) [338]. При многих таких заболеваниях в популяционных когортных исследованиях выявлено 50% увеличение риска ССЗ по сравнению с общей популяцией [339-341]. Возможные причины этого в настоящее время обсуждаются. Очевидно, что столь высокую заболеваемость и смертность при этих болезнях невозможно объяснить только значительной распространенностью ФР ССЗ и их вкладом в повышение риска развития ССЗ в целом в популяции [342]. В дополнении к традиционным ФР существенный вклад в развитие ССЗ вносит хроническое воспаление. Наиболее обоснованным является предположение о ведущей роли в прогрессировании сердечно-сосудистого континуума и увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХВЗ и АИЗ ускоренного развития атеросклероза сосудов на базе эндотелиальной дисфункции и, особенно, повышенной сосудистой жесткости, являющихся, по сути, обязательными участниками хронического воспалительного и аутоиммунного процессов. Были продемонстрированы основные пути реализации субклинического поражения сосудов при ХВЗ и АИЗ, такие как лейкоцитарная инфильтрация, повышение продукции провоспалительных цитокинов, миграция макрофагов, пролиферация гладкомышечных клеток, секреция протеаз, обнажение коллагена, предрасполагающее к тромбообразованию, а также высвобождение из фагоцитов миелопероксидазы, что приводит к прогрессированию атеросклероза [343]. По результатам UK Biobank study, в котором разными методами оценивалась жесткость сосудистой стенки у 171125 участников, из которых у 5976 пациентов имелись ХВЗ (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, псориаз, анкилозирующий спондилоартрит, системные васкулиты и воспалительные заболевания кишечника), было показано, что наличие ХВЗ ассоциировано с 14% повышением показателей артериальной жесткости ( $p=0,002$ ). Средние показатели артериальной жесткости повышались в соответствии с тертиями уровней биомаркеров воспаления, так было отмечено 11% повышение в первой тертии, 17% во второй тертии и 21% в третьей тертии уровня лейкоцитов [344].

Как в этом исследовании, так и во многих других использовались разные методы оценки артериальной жесткости. Чаще всего это была СПВ и ИА, реже определялись индекс жесткости аорты и CAVI. Как известно, именно параметры СПВ определяют наличие повышенной сосудистой жесткости в категории поражения органа-мишени и считаются независимым предиктором развития ССС и общей смертности, что и определило использование этого показателя в подавляющем большинстве исследований. Считается, что CAVI коррелирует с СПВ, но менее зависит от уровня АД [2].

Основные результаты исследований артериальной жесткости при ХВЗ и АИЗ получены в следующих нозологиях: РА, СКВ, синдром Шегрена, псoriasis, анкилозирующий спондилит.

**РА.** Только в 2-х из множества исследований сосудистой жесткости при РА не было обнаружено ее взаимосвязи с заболеванием в сравнении с контролем. В остальных исследованиях такая взаимосвязь была установлена. Так, было показано, что СПВ при РА была достоверно выше, чем в контроле ( $8,2 \pm 2,1$  vs  $7,4 \pm 1,4$  м/с,  $p=0,016$ ) [345]. ИА также был достоверно выше у больных РА по сравнению со здоровыми лицами ( $32,2 \pm 8,6$  vs  $28,4 \pm 8,9\%$ ,  $P=0,02$ ) [346]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [347]. В крупном метаанализе 25 исследований 1472 пациентов с РА и 1583 пациентов в группе контроля СПВ была выше у пациентов с РА на 1,32 м/с ( $P<0,00001$ ) [348]. В другом метаанализе 38 исследований, включающих 2733 пациента с РА и 2416 в группе контроля, установлено, что пациенты с РА имеют достоверно большие показатели СПВ и ИА [349]. Среди характеристик пациентов, влияющих на артериальную жесткость, авторы выделяют длительность болезни ( $>2$  лет) [350, 351], активность процесса [347, 355], серонегативный вариант РА [356], категорию CCP [354, 355].

**СКВ.** Практически во всех, кроме двух исследований сосудистой жесткости при СКВ, были обнаружены достоверно более высокие показатели жесткости по сравнению с группой контроля, даже у пациентов молодого возраста [356]. Из характеристик, влияющих на жесткость при этом заболевании, отмечаются категории CCP, но не активность процесса [357]. Более высокие показатели жесткости выявляются у пациентов с СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом, а также при наличии антител к  $\beta 2$ -гликопротеину 1 [358, 359].

**Синдром Шегрена.** В нескольких публикациях продемонстрирована связь показателей артериальной жесткости и синдрома Шегрена, при котором имеется преимущественное поражение слюнных и слезных желез. В крупном исследовании у женщин с первичным синдромом Шегрена СПВ была достоверно выше, чем в группе контроля ( $8,2 \pm 1,5$  vs  $7,5 \pm 1,4$  м/с;  $p=0,01$ ) [360, 361]. При синдроме Ше-

грина артериальная жесткость была ассоциирована с традиционными ФР (возрастом, АД, липопротеидами низкой плотности), но не с характеристиками самого синдрома и его активностью, что требует дальнейшего изучения [362]. Хотя при синдроме Шегрена поражение сердца бывает крайне редко, тем не менее в этой когорте пациентов удалось выявить диастолическую дисфункцию и левожелудочковую радиальную и продольную деформацию миокарда методом STRAIN, ассоциированные с артериальной жесткостью [363, 364].

**Псориаз и псoriатический артрит.** Во всех исследованиях артериальной жесткости у пациентов с псориазом и псoriатическим артритом, кроме одного, были выявлены достоверно более высокие параметры артериальной жесткости, чем в группе контроля [364-366]. Особый интерес представляют данные о том, что повышенная артериальная жесткость напрямую была связана не с длительностью самого псориаза, а с длительностью псoriатического артрита [367].

**Анкилозирующий спондилоартрит.** В метаанализе 35 исследований, включавших 1535 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом и группу контроля в количестве 1347 человек было выявлено значительное и достоверное повышение значений СПВ у пациентов с данным заболеванием [368], в других исследованиях тот же результат был получен и при определении ИА [369, 370]. В отличие от других заболеваний при анкилозирующем спондилоартите была выявлена ассоциация артериальной жесткости и активности заболевания [369, 371].

**Системные васкулиты.** Большое число исследований и метаанализов при системных васкулитах (болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит/ревматическая полимиалгия, болезнь Кавасаки, ANCA-ассоциированный васкулит) позволило выявить связь этих заболеваний как с повышенным CCP, так и с выраженной артериальной жесткостью по показателю СПВ [372].

Таким образом, в настоящее время имеются доказательства связи ХВЗ и АИЗ с повышенной артериальной жесткостью. Эту связь невозможно объяснить только наличием ФР ССЗ и поражений органов-мишней. Не до конца ясно как при этих заболеваниях на формирование повышенной жесткости сосудов и ускоренного сосудистого старения влияет активность заболеваний и их продолжительность. Также недостаточно данных и о других характеристиках воспалительных заболеваний и их взаимоотношений с традиционными ФР, что требует дальнейшего изучения. Тем не менее становится очевидным, что у больных с ХВЗ и АИЗ определение CCP целесообразно проводить не только на основании традиционных ФР, но с определением показателей сосудистой жесткости (СПВ, ИА и CAVI).

## Онкологические заболевания

ССЗ и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции среди причин смертности взрослого населения в мире. Несмотря на доказанную эффективность, противоопухолевые препараты могут вызывать тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В последнее время появляются данные о потенциальных вазотоксических эффектах противоопухолевых препаратов, что проявляется возникновением и/или прогрессированием АГ, ИБС и заболеваний периферических артерий, развитием микроваскулярной и вазоспастической стенокардии, формированием венозного или артериального тромбоза [373, 374]. При этом важно отметить, что артериальная жесткость все чаще признается суррогатным показателем, повышение которой ассоциируется с ССЗ и важным сосудистым исходом, который следует учитывать [375]. Противоопухолевые препараты, включая антрациклины, алкилирующие агенты и ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов, а также лучевая терапия, ассоциируются с прямым повреждением артерий и повышенным риском неблагоприятных сосудистых исходов, которые могут возникнуть уже после первого курса лечения и сохраняться в течение всей жизни [376]. Результаты недавних исследований по изучению сосудистой токсичности химио- и таргетной терапии позволили выдвинуть на первый план острую необходимость постоянного наблюдения за состоянием артерий во время и после лечения для того, чтобы при необходимости могла быть своевременно предписана эффективная первичная или вторичная медикаментозная профилактика [377]. Поражение сосудов может стать непрямым следствием самого онкологического заболевания, общем воспалительном ответе эндотелия сосудов в ответ на неопластический процесс, и результатом противоопухолевого лечения, а также в связи со снижением физической активности, гиперлипидемией, СД, ожирением, гипотиреозом, ХБП. Эти ФР усугубляют вазотоксичное влияние химиотерапии. Поэтому пациентам, перенесшим онкологическое заболевание, рекомендуется профилактика поражения сосудов [378]. Эти мероприятия должны основываться на Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2022г [240]. Точные патофизиологические механизмы повышения жесткости артерий после химиотерапии в настоящее время изучены недостаточно; однако можно предположить, что многие из тех же механизмов, которые способствуют жесткости артерий в ответ на старение и различные ССЗ, также встречаются у больных раком, получающих системную противоопухолевую терапию. Как нормальное старение, так и прогрессирование ССЗ связаны с ремоделированием сосудистого матрикса [379-381]. Одним из ключевых механизмов развития

вазотоксичности химиопрепаратов является эндотелиальная дисфункция — нарушение синтеза эндотелиальных факторов, приводящее к дисбалансу вазоконстрикторной и вазодилатирующей регуляции сосуда, нарушению сосудистого тонуса, повышению жесткости сосудов [382]. Кроме того, эндотелиальная дисрегуляция тонуса гладкой мускулатуры сосудов в результате увеличения количества свободных радикалов кислорода и гиперэкспрессии воспалительных цитокинов способствует дисбалансу внутриклеточных оксидантов и антиоксидантному дисбалансу, тем самым вызывая окислительный стресс [383, 384]. В ответ на усиление окислительного процесса в сосудистом эндотелии контроль NO в гладких мышцах сосудов снижается. Кроме того, окислительный стресс вызывает внутриклеточное повреждение эндотелия и гладкомышечных слоев сосудов за счет повреждения ДНК, перекисного окисления липидов и изменения ключевых клеточных сигнальных путей. Эти изменения могут вызывать воспаление, некроз и апоптоз, если повреждение достаточно значительное [385, 386]. Окислительное повреждение в сочетании с повышением воспалительных цитокинов также приводит к аномальной продукции коллагена и снижению продукции нормального эластина. Такие изменения в балансе сосудистых структурных белков вызывают потерю эластичности и повышение жесткости артерий [387]. В ряде случаев противоопухолевые препараты активируют процессы периваскулярного фиброза, оказывают проатерогенное действие, способствуя развитию бессимптомной периферической артериальной окклюзионной болезни (ПАОБ) нижних конечностей [388]. Кроме того, хорошо известно, что повышенное АД может существенно влиять на жесткость артерий и, следовательно, должно учитываться при интерпретации изменений артериальной жесткости [389]. Повышенная жесткость артерий имеет значение для прогноза у пациентов, поскольку она связана со смертностью от всех причин и фатальными/нефатальными сердечно-сосудистыми исходами (например, ИМ, инсультом, реваскуляризацией, гипертонией и СН) и, таким образом, все чаще используется для модели стратификации риска ССЗ [2, 390].

В некоторых исследованиях изучались возможности потенциальных терапевтических вмешательств для восстановления эластичности артерий у стареющих людей и снижения жесткости у онкологических пациентов. Сообщалось о повышении растяжимости сонных артерий и снижении их жесткости у мужчин и женщин среднего и старшего возраста после занятия аэробикой средней и высокой интенсивности [391, 392] и антиоксидантных добавок, витаминов С и Е [393, 394]. В этих исследованиях показано, что витамин Е и неорганические нитраты снижают СПВ у пациентов с АГ

и у пожилых людей с повышенным риском ССЗ. Было доказано, что фармакологические агенты, такие как иАПФ, статины, блокаторы рецепторов ангиотензина, снижают жесткость артерий при АГ и терминальной стадии почечной недостаточности [395, 396]. Предполагается, что это снижение связано со снижением уровня окислительного стресса и продукции воспалительных цитокинов, повышением биодоступности NO и снижением АД. Однако необходимы дальнейшие комплексные исследования для изучения терапевтических эффектов физических упражнений, антиоксидантов и сердечно-сосудистых препаратов и определения их влияния на жесткость артерий у выживших онкобольных, принимавших противоопухолевую терапию.

Оценка сосудистого риска перед противоопухолевой терапией у пациента является принципиально важной задачей. Для этого необходимо хорошо знать перечень препаратов, которые могут вызывать сосудистую токсичность, особенности течения злокачественных новообразований, при лечении которых они используются, а также клинико-инструментальные проявления потенциального развития вазотоксичности и критерии эффективности противоопухолевой терапии. Эта информация важна для обсуждения с пациентом соотношения риска и пользы лечения, которое по мере необходимости должно проводиться кардиологом и онкологом. Кроме того, выявление пациентов высокого риска вазотоксичности до начала противоопухолевой терапии принципиально важно для проведения им эффективной первичной профилактики, которая должна обеспечить пациенту полноценное противоопухолевое лечение без ограничений в его объеме и продолжительности.

У онкологических пациентов с высоким риском вазотоксичности [397] характерно наличие сопутствующих ССЗ (АГ, ИБС, в т.ч. перенесенный ранее ИМ, нарушения ритма высоких градаций, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, болезнь Рейно, атеросклероз периферического сосудистого ложа), возраст  $\geq 65$  лет, СД, гипотиреоз, а также повышение кФСПВ  $>10$  м/с, снижение ЛПИ  $<0,8$ , увеличение толщины интима-медиа сонных артерий  $>1,0$  мм, нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ  $<50\%$ ), уровень фактора фон Виллебранда  $>120\%$ , риск вазотоксичности при оценке по шкале ESC Score  $\geq 5$  баллов. Кроме того, предрасположенность к вазотоксичности противоопухолевой терапии ассоциируется с наличием у онкологических пациентов таких традиционных ССР, как курение, ожирение, гиперлипидемия, гиподинамия.

Как было отмечено выше, в идеале пациенты с высоким риском любого из описанных типов артериально-сосудистой токсичности должны быть

идентифицированы до начала терапии и подвергнуты эффективному первичному профилактическому лечению. Однако в настоящее время практическим врачам могут быть предоставлены лишь редуцированные практические рекомендации, поскольку существующая доказательная база по профилактике вазотоксичности противоопухолевого лечения до настоящего времени ограничена [397].

Что касается мер первичной медикаментозной профилактики вазоспазма, например, у пациентов, которым планируется терапия фторпирамидинами, отнесенных к группе высокого риска на основании анамнеза ИБС, следует назначать сублингвально нитроглицерин и, возможно, даже нитраты длительного действия. Фактически, такие пациенты часто уже принимают нитраты и блокаторы кальциевых каналов и в этой связи они относятся к группе повышенного ССР [397].

Если побочные вазотоксические эффекты у пациентов с ИБС незначительны, не обязательно начинать терапию сосудорасширяющими средствами. Следует также отметить, что профилактическая сосудорасширяющая терапия не всегда предотвращает вазотоксичность фторпирамидинами, поскольку известно, что ее возникновению способствуют и другие, помимо вазоспазма, патогенетические механизмы [398].

Определение пациентов с высоким риском развития периферического вазоспазма может быть более сложным, если у них в анамнезе нет болезни Рейно. У этих пациентов могут быть полезны оценка вазореактивности в исходном состоянии в сочетании с провокационными маневрами. Одним из простых в использовании методов является Endo-PAT (Peripheral Arterial Tonometry — тонометрия периферических артерий). Суть методики заключается в анализе пульсовой волны артерии указательного пальца до и после сжатия манжетой плечевой артерии. По результатам исследования рассчитывается реактивный гиперемический индекс (Reactive Hyperemic Index — RHI), отражающий наличие или отсутствие эндотелиальной дисфункции периферических артерий. Этот метод тестирования также можно использовать для отслеживания реакции пациентов на сосудорасширяющую и противоопухолевую терапию. Периферическая и коронарная вазореактивность в некоторой степени коррелируют [399].

Таким образом, опосредованное кровотоком расширение плечевой артерии может служить в качестве общей оценки состояния сосудов.

Одним из важных диагностических методов, позволяющих выявить связанные с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием сосудистой стенки структурные и функциональные изменения крупных и мелких сосудов, является объемная сфигмометрия. В основе метода лежит регистрация

и анализ пульсовых волн на артериях 4-х конечностей с использованием сфигмоманжет, фонокардиографии и электрокардиографии. CAVI отражает жесткость всего артериального сегмента, состоящего из аорты, бедренных и большеберцовых артерий. Он рассчитывается на основании данных пульсовых волн и индекса жесткости  $\beta$  [400]. Референтные значения CAVI были получены в крупных клинических исследованиях здоровых лиц. Значения CAVI линейно увеличиваются в возрасте от 20 до 70 лет, у мужчин регистрируются более высокие показатели, чем у женщин. Нормальное значение составляет  $<8,0$ , повышенное  $>9,0$ , значения 8,0-9,0 считаются пограничными [401]. Литературные данные об использовании CAVI в качестве маркера вазотоксичности противоопухолевой терапии немногочисленны. В статье Shimizu N, et al. показана отрицательная динамика CAVI у пациентки с В-клеточной лимфомой, получавшей полихимиотерапию ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолоном (R-CHOP). За 6 мес. наблюдения авторами статьи было выявлено увеличение L- и R-CAVI, в среднем, с 8,8 до 10,5 с последующим снижением этого показателя до 9,0 через 2 мес. после окончания лечения. Повышение CAVI также сопровождалось прогрессированием атеросклероза и появлением новых атеросклеротических бляшек во внутренних сонных артериях, выявленных по данным позитронно-эмиссионной томографии [252].

Метод одновременного измерения АД в бассейнах верхних и нижних конечностей позволяет рассчитать ЛПИ — маркер атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Определение ЛПИ для своевременного выявления ПАОБ используется у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы. Рекомендовано анализировать этот показатель у больных с хроническим миелолейкозом до начала, через 3 мес. и каждые 6-12 мес. после окончания терапии такими препаратами, как нилотиниб, понатиниб и др. [373]. Данные о частоте возникновения ПАОБ нижних конечностей у больных с хроническим миелолейкозом, принимавших ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб), были получены в проспективных исследованиях Макеевой Л. М. и др. [402] и Hadzijusufovic E, et al. [403]. В первом случае снижение ЛПИ  $<0,9$  и развитие ПАОБ было выявлено у 11% из 97 включенных пациентов. Во втором случае при более длительном наблюдении (2 года) ПАОБ нижних конечностей развилась у 29% больных хроническим миелолейкозом из включенных 36, а через 3,7 лет — у 47%. Авторы обоих исследований предполагают, что ишемия нижних конечностей возникла вследствие дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза.

Наличие манжет для измерения АД на больших и указательных пальцах стоп позволяет рас-

считать ППИ и оценить состояние периферических артерий нижних конечностей. Одним из клинических проявлений вазотоксичности противоопухолевой терапии является чувство онемения и потеря чувствительности пальцев стоп, которое беспокоит пациентов на протяжении всего периода лечения. Литературные сведения об эффективности анализа ППИ у онкологических пациентов отсутствуют, однако данные проведенного нами исследования показывают снижение этого индекса  $<0,7$  у онкологических пациентов, получающих алкилирующие агенты, в частности препараты платины, и антиметаболиты, что может быть связано с развитием дисфункции эндотелия и периферического вазоспазма [402].

Таким образом, выявление пациентов высокого риска вазотоксичности до начала противоопухолевой терапии принципиально важно для проведения им эффективной первичной профилактики, которая должна обеспечить пациенту полноценное противоопухолевое лечение без ограничений в его объеме и продолжительности. Цель оценки состояния артериального русла до начала химио-, таргетной и лучевой терапии состоит в том, чтобы выявить пациентов с высоким риском сосудистых заболеваний/событий/вазотоксичности, и не лишать их противоопухолевого лечения, а предпринять как можно больше упреждающих, профилактических усилий, направленных на обеспечение оптимальной терапии рака при адекватном контроле за сосудистой системой.

### Новая коронавирусная инфекция

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, характеризуется полисистемным поражением различных органов и тканей. Для этого заболевания описано развитие системного эндотелиита с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы комплемента и склонностью к повышенному тромбообразованию [404, 405].

Поражение сосудистой стенки при COVID-19, по-видимому, имеет двойственное происхождение. С одной стороны, описана связь тяжести течения COVID-19 с ССЗ, в т.ч. с АГ, ХСН, а также СД, ожирением и ХБП [406, 407]. В связи с этим значительная часть пациентов еще до развития COVID-19 могут иметь эндотелиальную дисфункцию как компонент сердечно-сосудистой патологии. С другой стороны, само действие вируса SARS-CoV-2 приводит к поражению сердечно-сосудистой системы, вследствие патологического системного воспалительного ответа, кардиотоксического действия вируса с развитием миокардита, поражения сосудов микроциркуляторного русла, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов, в т.ч. коронарных артерий, а также тромботических осложнений [408].

## Исследования краткосрочного влияния COVID-19 на артериальную жесткость

В ряде работ показано, что для пациентов с острым течением COVID-19 характерны достоверно более высокие уровни артериальной жесткости. В работе Szeghy R, et al. (2021) и Ratchford S, et al. (2021) выявлено повышение ее маркеров (соответственно, аортального ИА и в небольших группах молодых пациентов с COVID-19 без сопутствующих хронических заболеваний и ССЗ по сравнению со здоровыми добровольцами) [409, 410]. В исследованиях Schnaubelt S, et al. (2021) и Faria D, et al. (2023) в небольших выборках пациентов с COVID-19 в сочетании с СД и АГ были зарегистрированы достоверно более высокие показатели по сравнению с группой контроля [411, 412]. Эти данные, полученные в небольших выборках, подтверждены в более крупных работах. Так, Stamatelopoulos K, et al. (2021) собрали данные трех крупных исследований, рассчитали СПВ из средних значений АД и возраста, и получили новую выборку из сопоставимых по ССР 233 пар сравнения пациентов COVID-19 с группой контроля без COVID-19. В результате было показано, что расчетные значения СПВ у пациентов COVID-19 были достоверно выше, чем у пациентов без COVID-19 [413]. В проспективное нерандомизированное обсервационное исследование COSEVAST были включены 64 пациента, госпитализированных с диагнозом COVID-19 без значимой сопутствующей патологии. Было отмечено нарастание уровня СПВ с нарастанием тяжести COVID-19 даже после поправок на такие факторы, как масса тела, пол, АД и ЧСС [414].

В ретроспективном исследовании Rodilla E, et al. (2021) проанализированы данные 12170 пациентов с COVID-19 (2606 умерших и 9564 выживших) пожилого возраста (67,5 лет). В качестве конечной точки оценивалась общая смертность в течение 50 дней. Была выявлена связь повышенного пульсового давления ( $\geq 60$  мм рт.ст.) с наступлением конечной точки ОШ 1,27 ( $p=0,0001$ ) [415].

CAVI у пациентов с COVID-19 исследовалась только в двух работах. В турецком исследовании Aydin E, et al. (2021) обследовано 115 пациентов (возраст  $65,7 \pm 10,7$  лет), из которых 65 пациентов с COVID-19 и 50 человек из группы контроля. Выявлены достоверно более высокие значения CAVI ( $9,6 \pm 2,4$ ) у пациентов с COVID-19 по сравнению с группой контроля ( $8,5 \pm 1,1$ ). Более того, показаны различия уровня CAVI у пациентов с различной тяжестью COVID-19. При умеренно-тяжелом и тяжелом течении заболевания CAVI составил  $10,8 \pm 3,4$ , при легком  $8,8 \pm 0,9$  ( $p=0,008$ ), а точки отсечения  $>8,5$  для CAVI на левой руке и  $>8,75$  на правой руке могут использоваться для прогнозирования тяжелого течения COVID-19 [416]. В одномоментном кросс-секционном исследовании Podzolkov V, et al. (2024)

приняли участие 174 пациента среднего возраста со среднетяжелым течением COVID-19 и 94 представителей контрольной группы. Выявлен достоверно более высокий уровень CAVI в группе пациентов с коронавирусной инфекцией, который достигал уровня "серой зоны" ( $\geq 8$ ). При проведении множественной логистической регрессии была выявлена достоверная независимая от возраста, наличия АГ и СД, уровня глюкозы в плазме и СКФ взаимосвязь между повышением CAVI и наличием COVID-19 (ОШ 2,41, 95% ДИ: 1,09-5,30,  $p=0,029$ ) [46].

## Механизмы формирования артериальной жесткости при острой COVID-19

Для COVID-19 характерен острый воспалительный ответ с высвобождением множества цитокинов вплоть до развития цитокинового шторма и повреждение эндотелия сосудов. Вирус проникает внутрь клетки посредством связи собственных гликопротеинов с ангиотензинпревращающим ферментом 2 типа, экспрессия которого обнаруживается на поверхности эндотелиоцитов [417, 406]. Это приводит к снижению экспрессии, синтезу ангиотензина 1-7 из ангиотензина II с дальнейшим дисбалансом РААС и калликреин-кининовой системы. Данные процессы способствуют формированию эндотелиальной дисфункции с усилением адгезии лейкоцитов, активации системы комплемента, повышению проницаемости сосудов, агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции, синтеза и секреции провоспалительных цитокинов. Системное воспаление вызывает изменения в гормональном балансе, участвующем в т.ч. в поддержании сосудистого тонуса, к гиперактивности сосудистых адренорецепторов, снижению уровня эндогенного вазопрессина и недостаточности кортикоидов. В результате всех этих процессов может изменяться тонус сосудов и артериальная жесткость [416, 417]. При COVID-19 описано развитие эндотелиита и апоптоза эндотелиальных клеток с участием матриксных металлопротеиназ [418, 419], связь артериальной жесткости, оцененной с помощью CAVI, с провоспалительными адипоцитокинами [420] и маркерами воспаления и тромбообразования [421]. Помимо этого, имеются данные о нарушениях обмена аргинина, кинуренина и гомоцистеина среди пациентов, перенесших COVID-19, что может способствовать нарастанию оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости [422].

## Исследования долгосрочного влияния COVID-19 на артериальную жесткость

В исследовании Lambadiari V, et al. (2021) показано сохранение признаков повышенной артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции на протяжении 4 мес. после перенесенной острой

COVID-19 [423]. При этом авторами было показано, что степень повышения СПВ и нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации была сопоставимой у пациентов с АГ и больных COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля. В работе Jud P, et al. (2021) отмечено сохранение повышенной СПВ на протяжении 6 мес. после перенесенной COVID-19 по сравнению с группой контроля [422].

В ряде работ доказано сохранение повышенной СПВ, ИА и нарушений эндотелиальной дисфункции по крайней мере в течение 1 года после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 [424-426].

CAVI использовался только в работе отечественных авторов, в которой было обследовано 113 пациентов, в т.ч. 45 здоровых добровольцев, 44 пациента без ССЗ, перенесшие COVID-19 в течение 3 мес. до включения в исследование, и 24 пациента с АГ, у которых COVID-19 был в течение 6 мес. [427]. Особый интерес представляет группа пациентов без ССЗ (возраст  $47,9 \pm 9,2$  лет), у которых через 3 мес. после перенесенной COVID-19 сохранялись достоверно более высокие уровни CAVI по сравнению с контрольной группой сопоставимого возраста.

Ответ на вопрос о долгосрочной связи перенесенной COVID-19 с жесткостью сосудистой стенки может быть получен в проводимом многоцентровом исследовании CARTESIAN (ARTErial Stiffness and Vascular AgeiNg), в котором проводится оценка СПВ, центральной гемодинамики, а также биомаркеров раннего сосудистого старения через 6 и 12 мес. после подтвержденной COVID-19 [428].

Помимо этого, имеются данные о связи повышенной артериальной жесткости во время острой COVID-19 с развитием постковидного синдрома. В проспективном когортном исследовании Подзолкова В.И. и др. (2024) проанализирована связь артериальной жесткости, оцененной по уровню CAVI, с развитием постковидного синдрома у 125 пациентов среднего возраста (57 (45,6%) мужчин и 68 (54,4%) женщин), выписанных из стационара, в котором находились по поводу острой COVID-19. В течение 6 мес. анализировалось появление постковидного синдрома, который диагностировался при сохранении или появлении новых симптомов по крайней мере через 4 нед. после начала острой COVID-19, персистировавших не менее 2 мес. и не имевших других причин. Повышение CAVI  $>9,5$  оказалось достоверно связано с развитием постковидного синдрома (ОШ 2,415, 95% ДИ: 1,023-5,704,  $p=0,044$ ) [54].

### Лечебные вмешательства для коррекции артериальной жесткости при COVID-19

Данные о влиянии терапии на артериальную жесткость и, в частности, CAVI во время острой COVID-19 или в постковидном состоянии в литературе отсутствуют. Однако с этой целью могут быть

использованы препараты, обладающие вазопротективными свойствами, такие как ингибиторы РААС. Препараты этой группы (иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1 типа) показаны для лечения пациентов с ССЗ во время COVID-19<sup>2,3</sup>, за исключением случаев гипотонии, гиперкалиемии и острого почечного повреждения при COVID-19.

Таким образом, COVID-19 сопровождается повышением жесткости сосудистой стенки, что является значимым ФР ССЗ. Складывается впечатление, что COVID-19 можно рассматривать в качестве немодифицируемого ФР повышения жесткости сосудистой стенки наряду с возрастом, курением, дислипидемией и другими кардиометаболическими факторами, что требует дальнейших исследований.

### Заключение

Своевременная идентификация и стратификация ФР ССЗ являются ключевыми приоритетами в профилактике преждевременной смертности в нашей стране. В последние десятилетия измерение артериальной жесткости активно используется как показатель для стратификации риска ССЗ. Многочисленные исследования подтверждают значимость этих параметров как предикторов ССЗ и тяжелых ССО [2]. На сегодняшний день получено большое количество данных по изучению артериальной жесткости и задачей этого документа стало объединить все новейшие материалы для формирования общей картины состояния проблемы. Сейчас используются последние модели VS-1500 или VS-2000 аппаратно-диагностического комплекса VaSera (производство Fukuda Denshi, Япония). У данной технологии есть целый ряд несомненных преимуществ. Методика не зависит от оператора, не требует обнажения паховой области (которую некоторые тонометрические методы используют для определения опорной точки бедренного пульса), является надежной и автоматизированной, что упрощает её использование и повышает воспроизводимость результатов. Помимо крупных периферических артерий ног, при измерении CAVI учитывается вся аорта, в то время как при других измерениях не учитываются значительные участки аорты, особенно восходящая аорта, где на-

<sup>2</sup> De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

<sup>3</sup> Interim Methodological Guidelines. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 18 (26.10.2023). Ministry of Health of the Russian Federation. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [https://static-0..minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0..minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf).

бллюдаются самые ранние изменения, связанные со старением. Для оценки CAVI измеряется волна, которая проходит от сердца (аортального клапана) до лодыжки. Кроме того, CAVI не требует утомительного измерения расстояния между двумя точками сосудистого русла, поскольку алгоритм его вычисления использует рост пациента. Параллельное измерение CAVI и ЛПИ экономит время, а также весьма полезно для комплексной диагностики сосудистого статуса. И ещё одно важное преимущество CAVI — его значение, в отличие от СПВ, практически не зависит от уровня АД в момент измерения [429, 430], поскольку CAVI учитывает параметр жёсткости  $\beta$  [37]. К настоящему времени определены референсные значения этого показателя для некоторых категорий населения Российской Федерации [54]. Он может быть использован как для клинического изучения сосудистого статуса, так и для скрининга [7, 8]. Количество исследований, выполненных с помощью этой методики, позволяет сделать вывод о ее доказанной прогностической значимости в определении риска развития ССЗ. На повестке дня вопрос о рассмотрении возможности включения пороговых значений CAVI в клинические рекомендации.

В настоящее время начались разработки и нашего российского оборудования для оценки артериальной жесткости. Опубликовано несколько работ по сравнению CAVI с новым индексом haStart, которые демонстрируют обнадеживающие результаты [431-434]. В частности, в 2023г был выполнен сравнительный анализ на 928 здоровых добровольцах, который показал, что, несмотря на различие

в методиках вычисления, индексы численно взаимосвязаны, а также ведут себя похожим образом в отношении корреляций с различными демографическими и физиологическими показателями, включающими возраст, пол, ДАД, САД, ПД, ЧСС и ИМТ [432].

В задачи ближайшего будущего необходимо включить разработку методики валидации приборов, измеряющих артериальную жесткость в Российской Федерации. Попытка реализовать эту задачу в других странах была предпринята в прошлом году в "Рекомендациях 2024 года по проверке неинвазивных устройств для измерения СПВ", в котором объединены мнения Ассоциации по изучению структуры и физиологии артерий (ARTERY), рабочей группы Европейского общества по изучению гипертонии по крупным артериям, Европейского сотрудничества в области науки и технологий (COST) Action VascAgeNet, Североамериканского общества по изучению артерий, ARTERY LATAM, Pulse of Asia и Общества по изучению жесткости артерий — Германия-Австрия-Швейцария (DeGAG) [435].

Таким образом, для измерения артериальной жесткости рекомендуется определение CAVI. Необходимы дальнейшие исследования как для более глубокого понимания процессов сосудистого старения, так и для разработки новых методов коррекции прогрессирования артериальной жесткости.

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

## Литература/References

1. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, et al. Arterial flow, pulse pressure and pulse wave velocity in men and women at various ages. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:153-68. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_10.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and allcause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
3. Asmar R, Stergiou G, de la Sierra A, et al. Blood pressure measurement and assessment of arterial structure and function: an expert group position paper. *Journal of Hypertension.* 2024;42(9):1465-81. doi:10.1097/HJH.0000000000003787.
4. Cheung AK, Whelton PK, Muntner P, et al. International consensus on standardized clinic blood pressure measurements a call to action. *Am J Med.* 2023;136:438-45. doi:10.1016/j.amjmed.2022.12.015.
5. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: different methodology S different clinical conclusions. *J Clin Hypertens.* 2018;201683-5. doi:10.1111/jch.13420.
6. Stergiou GS, Parati G, Asmar R, O'Brien E, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Requirements for professional office blood pressure monitors. *J Hypertens.* 2012;30:537-42. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fcfa5.
7. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index. *Am J Hypertens.* 2022;35(5):441-53. doi:10.1093/ajh/hpab178.
8. Park JB, Sharman JE, Li Y, et al. Expert Consensus on the Clinical Use of Pulse Wave Velocity in Asia. *Pulse (Basel).* 2022;10(1-4):1-18. doi:10.1159/000528208.
9. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
10. Tomiyama H, Matsumoto C, Shiina K, Yamashina A. Brachial-ankle PWV: current status and future directions as a useful marker in the management of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):128-46. doi:10.5551/jat.32979.
11. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol.* 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jcc.2021.07.011.
12. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

13. Yamaguchi T, Shirai K, Nagayama D, et al. Bezafibrate ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in hypertriglyceridemic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:659-69. doi:10.5551/jat.45799.
14. Yasuharu T, Setoh K, Kawaguchi T, et al. Nagahama study group. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index are associated with future cardiovascular events in a general population: The Nagahama study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23:1390-8. doi:10.1111/jch.14294.
15. Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol.* 1961;156:445-57. doi:10.1113/jphysiol.1961.sp006686.
16. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:101-7. doi:10.5551/jat.13101.
17. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech.* 1980;13:175-84. doi:10.1016/0021-9290(80)90191-8.
18. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Royal Soc London B Biol Sci.* 1922;93:298-306. doi:10.1098/rspb.1922.0022.
19. Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, et al. Coefficients in the CAVI equation and the comparison between CAVI with and without the coefficients using clinical data. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:465-75. doi:10.5551/jat.44834.
20. Shirai K, Song M, Suzuki J, et al. Contradictory Effects of  $\beta$ 1- and  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptor Blockers on Cardio-Ankle Vascular Stiffness Index (CAVI). *J Atheroscler Tromb.* 2011;18:49-55. doi:10.5551/jat.3582.
21. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens.* 2015;33:1742-57. doi:10.1097/HJH.0000000000000651.
22. Mazzolai L, Gisela TeixidoTura G, Lanzi S, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM), European Heart Journal. 2024;45(36):3538-700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
23. Wang H, Liu J, Zhao H, et al. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7:426-31. doi:10.1016/j.jash.2013.06.003.
24. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, et al. Physiological diagnostic criteria for vascular failure. *Hypertension.* 2018;72:1060-71. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554.
25. Miyoshi T, Ito H, Horinaka S, et al. Protocol for evaluating the cardio-ankle vascular index to predict cardiovascular events in Japan: a prospective multicenter cohort study. *Pulse (Basel).* 2017;4(suppl 1):11-6. doi:10.1159/000448464.
26. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, et al. Difference in positive relation between cardio-ankle vascular index (CAVI) and each of four blood pressure indices in real-world Japanese population. *J Hum Hypertens.* 2019;33:210-17. doi:10.1038/s41371-019-0167-1.
27. Yue M, Liu H, He M, et al. Gender-specific association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in the general Chinese population. *PLoS One.* 2017;12:e0186863. doi:10.1371/journal.pone.0186863.
28. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:596-605. doi:10.5551/jat.31385.
29. Schillaci G, Battista F, Settimi L, et al. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease. *Hypertens Res.* 2015;38:68-73. doi:10.1038/hr.2014.138.
30. Osawa K, Nakanishi R, Miyoshi T, et al. Correlation of arterial stiffness with left atrial volume index and left ventricular mass index in young adults: evaluation by coronary computed tomography angiography. *Heart Lung Circ.* 2019;28:932-8. doi:10.1016/j.hlc.2018.04.286.
31. Namba T, Masaki N, Matsuo Y, et al. Arterial stiffness is significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Int Heart J.* 2016;57:729-35. doi:10.1536/ihj.16-112.
32. Satirapoju B, Triwatana W, Supasyndh O. Arterial stiffness predicts rapid decline in glomerular filtration rate among patients with high cardiovascular risks. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27:611-9. doi:10.5551/jat.52084.
33. Liu H, Liu J, Zhao H, Wang HBEST research group. Association of brain white matter lesions with arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *The Beijing Vascular Disease Evaluation STudy (BEST).* *Brain Imaging Behav.* 2021;15:1025-32. doi:10.1007/s11682-020-00309-3.
34. Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, et al. Arterial stiffness determined according to the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) is associated with mild cognitive decline in community-dwelling elderly subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:49-55. doi:10.5551/jat.19992.
35. Chung SL, Yang CC, Chen CC, et al. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22:1255-65. doi:10.5551/jat.29926.
36. Ibata J, Sasaki H, Hanabusa T, et al. Increased arterial stiffness is closely associated with hyperglycemia and improved by glycemic control in diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 2013;4:82-7.
37. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, et al. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(8):732-48. doi:10.5551/jat.RV17043.
38. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2014;37:1014-20. doi:10.1038/hr.2014.116.
39. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, et al. Clinical impact of the cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular events after acute coronary syndrome. *Circ J.* 2016;80:1420-6. doi:10.1253/circj.CJ-15-1257.
40. Miyoshi T, Ito H, Horinaka S, et al. Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020103. doi:10.1161/JAHA.120.020103.
41. Ott MV, Sumin AN, Kovalenko AV. Possibilities of using the cardio-ankle vascular index in patients with cerebrovascular diseases. *ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. Spec Vypuski.* 2020;120(8-2):37-44. (In Russ.) Отт М. В., Сумин А. Н., Коваленко А. В. Возможности применения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных с cerebrovaskulyarnymi zabolевaniyami. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(8-2):37-44. doi:10.17116/jneuro202012008237.
42. Trush EYu, Ivanova SV, Savin AA, et al. Arterial stiffness in patients with acute cerebrovascular accident. *ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. Issue 2. Stroke.* 2020;120(12-2):16-21. (In Russ.) Труш Е.Ю., Иванова С.В., Савин А.А. и др. Жесткость артериальной стенки у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(12-2):16-21. doi:10.17116/jneuro202012012216.

43. Zairova AR, Rogoza AN, Oshchepkova EV, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. (In Russ.) Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Значение показателя артериальной жесткости "сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI" для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2967. doi:10.15829/1728-8800-2021-2967.
44. Kubota Y, Maebuchi D, Takei M, et al. Cardio-ankle vascular index is a predictor of cardiovascular events. *Artery Res*. 2011;5:91-6. doi:10.1016/j.artres.2011.03.005.
45. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Cardiovascular predictors of the post-COVID-19 course: results of a cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5632. (In Russ.) Подзольков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. и др. Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного периода: результаты когортного исследования. Российский кардиологический журнал. 2024;29(3):5632. doi:10.15829/1560-4071-2024-5632. EDN: REXCGP.
46. Podzolkov V, Bragina A, Tarzimanova A, et al. Association of covid-19 and arterial stiffness assessed using cardiovascular index (CAVI). *Current Hypertension Reviews*. 2024;20(1):44-51. doi:10.2174/0115734021279173240110095037.
47. Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21:16-24. doi:10.1111/jch.13425.
48. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636-46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
49. Evseyeva ME, Eremin MV, Rostovtseva MV, et al. Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia. *Arterial'naya Gipertensiya (Arterial Hypertension)*. 2021; 27(2):188-205. (In Russ.) Евсевьева М.Е., Еремин М.В., Ростовцева М.В. и др. Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):188-205. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-188-205.
50. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA, Mohammadi LN. E-cigarette Smoking (Vaping) and Markers of Vascular Wall Damage in Young Subjects without Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):521-7. (In Russ.) Подзольков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Мохаммади Л.Н. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):521-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-04.
51. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Rusidi AV, et al. The vascular aging and the formation of sanogenic thinking in students in the aspect of the youth healthcare system optimizing. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(9):75-81. (In Russ.) Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Русиди А.В. и др. Сосудистое старение и формирование саногенного мышления у студентов в аспекте оптимизации системы здоровьесбережения молодежи. Профилактическая медицина. 2024;27(9):75-81. doi:10.17116/profmed20242709175.
52. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Rusidi AV, et al. Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5739. (In Russ.) Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Русиди А.В. и др. Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса. Российский кардиологический журнал. 2024;29(5):5739. doi:10.15829/1560-4071-2024-5739. EDN: BIOOTS.
53. Clime RE, Park C, Avolio A, et al. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action. *Heart Lung Circ*. 2021;30(11):1613-26. doi:10.1016/j.hlc.2021.06.516.
54. Safranova T, Kravtsova A, Vavilov S, et al. Model-based assessment of the reference values of CAVI in healthy Russian population and benchmarking with cavi0. *American Journal of Hypertension*. 2024;37(1):77-84. doi:10.1093/ajh/hpad082.
55. Evseyeva MY, Eremin MV, Rostovtseva MV, et al. Preventive Screening of Young People from the Perspective of Vascular Aging Phenotypes: the Role of Body Weight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):42-8. (In Russ.) Евсевьева М.Е., Еремин М.В., Ростовцева М.В. и др. Профилактический скрининг молодёжи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):42-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-14.
56. Rotar OP, Boiarinova MA, Tolkunova KM, et al. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2970. (In Russ.) Ротарь О.П., Бояринова М.А., Толкунова К.М. и др. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2970. doi:10.15829/1728-8800-2021-2970.
57. Wang W, Costigliola V, Golubnitschaja O. Suboptimal Health Management in the Framework of PPP Medicine. In the collective monograph: All Around Suboptimal Health. Advanced Approaches by Predictive, Preventive and Personalised Medicine for Healthy Populations. Cham. 2024:1-7. doi:10.1007/978-3-031-46891-9\_1.
58. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Eremin MV, et al. Early vascular aging in young adults is instrumental as the screening tool to combat CVD epidemics in the population. In the collective monograph: All Around Suboptimal Health. Advanced Approaches by Predictive, Preventive and Personalised Medicine for Healthy Populations. Cham. 2024: 139-70.
59. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial'naya Gipertensiya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):133-45. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях eva и supernova: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133-45. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
60. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
61. Johansson M, Söderberg S, Nilsson PM, Nordendahl M. Vascular ageing in relation to chronological and self-perceived age in the general Swedish population. *Scand Cardiovasc J*. 2024;58(1): 2430078. doi:10.1080/14017431.2024.2430078.
62. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:6. doi:10.3389/fcvm.2020.00006.
63. Evseyeva M, Sergeeva O, Mazurakova A, et al. Pre-pregnancy check-up of maternal vascular status and associated phenotype is crucial for the health of mother and offspring. *EPMA J*. 2022;13(3): 351-66. doi:10.1007/s13167-022-00294-1.

64. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, et al. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(15):1952-67. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.064.
65. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:41. doi:10.3389/fcvm.2019.00041.
66. Gobbiens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(5):338-43. doi:10.1016/j.jamda.2009.09.015.
67. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, et al. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(3):e018195. doi:10.1136/bmjopen-2017-018195.
68. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Руничина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал герiatricкой медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
69. Ijaz N, Buta B, Xue QL, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(5):482-503. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.029.
70. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8. doi:10.5935/abc.20170091.
71. Orkaby AR, Lunetta KL, Sun FJ, et al. Cross-Sectional Association of Frailty and Arterial Stiffness in Community-Dwelling Older Adults: The Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(3):373-9. doi:10.1093/gerona/gly134.
72. Xue Q, Qin MZ, Jia J, et al. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. *Clin Interv Aging.* 2019;14:735-42. doi:10.2147/CIA.S195109.
73. Luzina AV, Runikhina NK, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. Association of vascular stiffness and geriatric syndromes in hypertensive elderly patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4187. (In Russ.) Лузина А.В., Руничина Н.К., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с артериальной гипертонией во взаимосвязи с герiatricескими синдромами. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4):4187. doi:10.15829/1560-4071-2021-4187.
74. Cesari M, Landi F, Vellas B, et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:192. doi:10.3389/fnagi.2014.00192.
75. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3(2):77-94. doi:10.1007/s13539-011-0052-4.
76. Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, et al. Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1:109-14. doi:10.1111/ggi.12206.
77. Rong YD, Bian AL, Hu HY, et al. A cross-sectional study of the relationships between different components of sarcopenia and brachial ankle pulse wave velocity in community-dwelling elderly. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):115. doi:10.1186/s12877-020-01525-8.
78. Turusheva A, Frolova E, Kotovskaya Y, et al. Association Between Arterial Stiffness, Frailty and Fall-Related Injuries in Older Adults. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:307-16. doi:10.2147/VHRM.S251900.
79. Kobayashi Y, Fujikawa T, Kobayashi H, et al. Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Drop During the Sit-to-stand Test in Patients with Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(2):147-56. doi:10.5551/jat.34645.
80. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Orthostatic hypotension in older people: considerations, diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2021;21(3):e275-e282. doi:10.7861/clinmed.2020-1044.
81. Pase MP, Herbert A, Grima NA, et al. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2012;42(7):808-15. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02645.x.
82. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzheimers Dis.* 2012;32(3):541-9. doi:10.3233/JAD-2012-120757.
83. Bakali M, Ward TC, Daynes E, et al. Effect of aerobic exercise training on pulse wave velocity in adults with and without long-term conditions: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2023;10(2):e002384. doi:10.1136/openhrt-2023-002384.
84. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, et al. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension.* 2019;73(3):578-86. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12259.
85. Ngene NC, Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(8):1368-77. doi:10.1080/14767058.2017.1404569.
86. Hale SA, Badger GJ, McBride C, et al. Prepregnancy Vascular Dysfunction in Women who Subsequently Develop Hypertension During Pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(2):140-5. doi:10.1016/j.preghy.2013.01.006.
87. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules.* 2021; 11(11):1625. doi:10.3390/biom11111625.
88. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta.* 2013;34 Suppl:S73-8. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.022.
89. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):116-23. doi:10.1002/uog.15893.
90. Osman MW, Nath M, Breslin E, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018; 36(5):1005-14. doi:10.1097/HJH.0000000000001664.
91. Perry H, Gutierrez J, Binder J, et al. Maternal arterial stiffness in hypertensive pregnancies with and without small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):44-50. doi:10.1002/uog.21893.
92. Rueangjaroen P, Luewan S, Phrommintikul A, et al. The cardio-ankle vascular index as a predictor of adverse pregnancy outcomes. *J Hypertens.* 2021;39(10):2082-91. doi:10.1097/HJH.0000000000002907.
93. Savvidou MD, Anderson JM, Kairura C, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies complicated by gestational and type 2 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):274.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.021.
94. Osman MW, Nath M, Khalil A, et al. Longitudinal study to assess changes in arterial stiffness and cardiac output parameters among low-risk pregnant women. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:256-61. doi:10.1016/j.preghy.2017.10.007.
95. Poolsin T, Sirichotiyakul S, Luewan S, et al. Reference-range of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index in normal pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2023;34:138-45. doi:10.1016/j.preghy.2023.10.012.

96. Anness AR, Nath M, Melhuish K, et al. Arterial stiffness throughout pregnancy: Arteriograph device-specific reference ranges based on a low-risk population. *J Hypertens.* 2022;40(5):870-7. doi:10.1097/HJH.0000000000003086.
97. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A; International Working Group on Maternal Hemodynamics. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):324-31. doi:10.1002/uog.17565.
98. Saravanan CR, Chowdhury SR, Inban P, et al. Predictive significance of cardio ankle vascular index for the assessment of cardiovascular risk in hypertensive patients: A systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(9):1005-14. doi:10.1111/jch.14878.
99. Namugwana A, Iputo J, Wandabwa J, et al. Comparison of arterial stiffness in preeclamptic and normotensive pregnant women from a semi-rural region of South Africa. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(3):277-83. doi:10.1080/10641963.2016.1254227.
100. Torrado J, Farro I, Zocalo Y, et al. Preeclampsia is associated with increased central aortic pressure, elastic arteries stiffness and wave reflections, and resting and Recruitable endothelial dysfunction. *Int J Hypertens.* 2015;2015:720683. doi:10.1155/2015/720683.
101. Chulkov VS, Romanugo GD, Tarasova OA, et al. Possibilities of cardiometabolic diseases prevention in women with pregnancy adverse outcomes in medical history. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(3):98-103. (In Russ.) Чулков В.С., Романуго Г.Д., Тарасова О.А. и др. Возможности профилактики кардиометаболических заболеваний у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе. Профилактическая медицина. 2024;27(3):98-103. doi:10.17116/profmed20242703198.
102. Suvakov S, Bonner E, Nikolic V, et al. Overlapping pathogenic signalling pathways and biomarkers in preeclampsia and cardiovascular disease. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:131-6. doi:10.1016/j.preghy.2020.03.011.
103. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired Flow-Mediated Dilatation Before, During, and After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016; 67(2):415-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06554.
104. Paez O, Alfie J, Gorosito M, et al. Parallel decrease in arterial distensibility and in endothelium-dependent dilatation in young women with a history of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(7):544-52. doi:10.3109/10641960902890176.
105. Greve SV, Blicher MK, Blyme A, et al. Association between albuminuria, atherosclerotic plaques, elevated pulse wave velocity, age, risk category and prognosis in apparently healthy individuals. *J Hypertens.* 2014;32:1034-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000147.
106. Oyama-Kato M, Ohmichi M, Takahashi K, et al. Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):464-9. doi:10.1016/j.ajog.2006.01.104.
107. Robb AO, Mills NL, Din JN, et al. Influence of the menstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness. *Hypertension.* 2009;53(6):952-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130898.
108. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment — do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(2):110-4. doi:10.1016/j.preghy.2016.04.001.
109. Dolgushina VF, Syundyukova EG, Chulkov VS, et al. Systemic and placental hemodynamics in preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2024;(9):63-72. (In Russ.) Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С. и др. Состояние системной и плацентарной гемодинамики при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2024;(9):63-72. doi:10.18565/aig.2024.109.
110. Benschop L, Schelling SJ, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Cardiovascular health and vascular age after severe preeclampsia: A cohort study. *Atherosclerosis.* 2020;(292):136-42. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.023.
111. Werlang A. The EVA Study: Early Vascular Aging in Women With History of Preeclampsia. *Journal of the American Heart Association.* 2023;12(8):e028116. doi:10.1161/JAHA.122.028116.
112. Kirolos S, Skilton M, Patel S, Arnott C. A Systematic Review of Vascular Structure and Function in Pre-eclampsia: Non-invasive Assessment and Mechanistic Links. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:166. doi:10.3389/fcvm.2019.00166.
113. Kim S, Lim HJ, Kim JR, et al. Longitudinal change in arterial stiffness after delivery in women with preeclampsia and normotension: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):685. doi:10.1186/s12884-020-03374-0.
114. Ryabikina MG, Dolgushina VF, Syundyukova EG, et al. Arterial stiffness and vasodilating reserve of the brachial artery in preeclampsia. *Medical science and education of the Urals.* 2024; 25(3(119)):49-55. (In Russ.) Рябикина М.Г., Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г. и др. Артериальная жесткость и сосудорасширяющий резерв плечевой артерии при преэклампсии. Медицинская наука и образование Урала. 2024;25(3(119)):49-55. doi:10.36361/18148999\_2024\_25\_3\_49.
115. Nagayama D, Endo K, Ohira M, et al. Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI). *Obes Res Clin Pract.* 2013;7(2):e139-e145. doi:10.1016/j.orcp.2011.08.154.
116. Steinberg HO, Tarshby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1230-9. doi:10.1172/JCI119636.
117. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;314(3):R387-R398. doi:10.1152/ajpregu.00235.2016.
118. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation.* 2000;101(15):1780-4. doi:10.1161/01.cir.101.15.1780.
119. Saiki A, Oyama T, Endo K, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syn-drome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(1):93-101. doi:10.1016/j.diabres.2006.08.004.
120. Topouchian J, Labat C, Gautier S, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens.* 2018;36(4):824-33. doi:10.1097/HJH.0000000000001631.
121. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, et al.; MARK Group. The Association Between the Cardio-ankle Vascular Index and Other Parameters of Vascular Structure and Function in Caucasian Adults: MARK Study. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(9):901-11. doi:10.5551/jat.28035.
122. Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J. Appl. Physiol.* 2008;1985(105):1323-32. doi:10.1152/japplphysiol.90553.2008.
123. Liu H, Zhang X, Feng X, et al. Effects of metabolic syndrome on cardio-ankle vascular index in middle-aged and elderly Chinese. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011;9(2):105-10.
124. Bäck M, Topouchian J, Labat C, et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study. *EBioMedicine.* 2024; 103:105107. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105107.

125. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, et al. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468-73. doi:10.1161/01.HYP.0000090360.78539.CD.
126. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:S109-S111. doi:10.1681/ASN.2005121321.
127. Recio-Rodriguez JL, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012;12:3. doi:10.1186/1471-2261-12-3.
128. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62:1105-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01744.
129. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
130. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1-23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009.
131. Hemati AY, Rahimi IM, Zilaei BS, et al. Inflammatory immune system response to short term altitude exposure and recreational physical activity. *International Journal of Sport Studies*. 2014;4(11):1383-7. doi:10.13140/RG.2.1.5072.8807.
132. Balestra C, Lambrechts K, Mrakic-Sposta S, et al. Hypoxic and Hyperoxic Breathing as a Complement to Low-Intensity Physical Exercise Programs: A Proof-of-Principle Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9600. doi:10.3390/ijms22179600.
133. Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, Martínez JA. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *J Physiol Biochem*. 2012;68(2):289-304. doi:10.1007/s13105-011-0115-1.
134. Montero D, Lundby C. Effects of Exercise Training in Hypoxia Versus Normoxia on Vascular Health. *Sports Med*. 2016;46(11):1725-36. doi:10.1007/s40279-016-0570-5.
135. De Groote E, Deldicque L. Is Physical Exercise in Hypoxia an Interesting Strategy to Prevent the Development of Type 2 Diabetes? A Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:3603-16. doi:10.2147/DMSO.S322249.
136. Sohee S, Toshio M, Wi-young S. Influences of short-term normobaric hypoxic training on metabolic syndrome-related markers in overweight and normal-weight men. *Normobaric Hypoxic Training on Metabolic Syndrome. Journal of Men's Health*. 2017;14(1):44-52. doi:10.22347/1875-6859.14.1.5.
137. Serebrowska TV, Portnychenko AG, Portnichenko VI, et al. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in pre-diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(3):813-23. doi:10.1007/s00421-019-04072-2.
138. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens*. 2011;29(11):2265-72. doi:10.1097/HJH.0b013e32834b5846.
139. Bestavashvili A, Glazachev O, Bestavashvili A, et al. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures Effects in Patients with Metabolic Syndrome: Correction of Cardiovascular and Metabolic Profile. *Biomedicines*. 2022;10(3):566. doi:10.3390/biomedicines10030566.
140. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(3):184-220. doi:10.1093/eurjpc/zwae279. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(6):511. doi:10.1093/eurjpc/zwae398.
141. Korakas E, Kountouri A, Pavlidis G, et al. Semaglutide Concurrently Improves Vascular and Liver Indices in Patients With Type 2 Diabetes and Fatty Liver Disease. *Journal of the Endocrine Society*. 2024;8(8):bvae122. doi:10.1210/jendso/bvae122.
142. Milutina MY, Makarova EV, Menkov NV, et al. Effect of smoking on arterial stiffness in men of working age. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):53-7. (In Russ.) Милютина М.Ю., Макарова Е.В., Меньков Н.В. и др. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии. Клиническая медицина. 2021;99(1):53-7. doi:10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57.
143. Gusakovskaya LI, Ziboreva KA, Mussaeva AV, et al. The effect of smoking on local and regional vascular stiffness in healthy young people. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;2(10):89-94. (In Russ.) Гусаковская Л.И., Зиборева К.А., Муссаева А.В. и др. Влияние курения на показатели локальной и региональной сосудистой жесткости у здоровых молодых лиц. Вестник Пензенского государственного университета. 2015;2(10):89-94.
144. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2105-12. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.031.
145. Vinokurova IG, Davidovich IM, Voronova TA. The effect of arterial hypertension and smoking on vascular wall stiffness indicators in women of reproductive age. *Problemy zhenskogo zdrav'ya*. 2011;6(4):62. (In Russ.) Винокурова И.Г., Давидович И.М., Воронова Т.А. Влияние артериальной гипертензии и курения на показатели жесткости сосудистой стенки у женщин репродуктивного возраста. Проблемы женского здоровья. 2011;6(4):62.
146. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, et al. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J*. 2011;75:698-702. doi:10.1253/circj.cj-10-0552.
147. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, et al. Trends in 534 Adolescent Vaping, 2017-2019. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1490-1. doi:10.1056/NEJMc1910739.
148. Pushkina YaA, Sychev IV, Sergutova NP, Goncharova LN. Effect of hookah smoking on vascular wall stiffness in young people according to volumetric sphygmography. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(3):43-9. (In Russ.) Пушкина Я.А., Сычев И.В., Сергутова Н.П., Гончарова Л.Н. Влияние курения кальяна на жесткость сосудистой стенки у лиц молодого возраста по данным объемной сфигмографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(3):43-9. doi:10.24884/1682-6655-2024-23-3-43-49.
149. Starodubova AV, Chazova IE, Tutelyan VA, et al. Eurasian clinical practice guidelines for dietary management of cardiovascular diseases (2024). *Eurasian heart journal*. 2024;4(6):6-67. (In Russ.) Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А. и др. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(4):6-67. doi:10.38109/2225-1685-2024-4-6-66.
150. Katsiki N, Filippatos T, Vlachopoulos C, et al. Executive summary of the Hellenic Atherosclerosis Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias — 2023. *Atheroscler Plus*. 2024;55:74-92. doi:10.1016/j.athplu.2024.01.004.
151. Cobos-Palacios L, Ruiz-Moreno, MI, Muñoz-Úbeda M, et al. A Healthy Lifestyle Is Associated with Lower Arterial Stiffness in a Metabolically Healthy Elderly Population with Overweight or Obesity. *J Hypertens*. 2022;40:1808-14. doi:10.1097/HJH.0000000000003227.
152. Tyrovolas D, Soulaidopoulos S, Tsiofis C, Lazaros G. The Role of Nutrition in Cardiovascular Disease: Current Concepts and Trends. *Nutrients*. 2023;15:1064. doi:10.3390/nu15051064.
153. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From

- the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e472-e487. doi:10.1161/CIR.0000000000001031.
154. Wang S, Melnyk JP, Tsao R, Marcone MF. How Natural Dietary Antioxidants in Fruits, Vegetables and Legumes Promote Vascular Health. *Food Res. Int.* 2011;44:14-22. doi:10.1016/J.FOODRES.2010.09.028.
155. Monsalve B, Concha-Meyer A, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of Endothelial Protection by Natural Bioactive Compounds from Fruit and Vegetables. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2017;89:615-33. doi:10.1590/0001-3765201720160509.
156. Zhan, J, Liu Y-J, Cai L-B, et al. Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:1650-63. doi:10.1080/10408398.2015.1008980.
157. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and Vegetable Intake and the Risk of Cardiovascular Disease, Total Cancer and All-Cause Mortality — A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Int. J. Epidemiol.* 2017;46:1029-56. doi:10.1093/ije/dyw319.
158. Blanch N, Clifton PM, Keogh JB. A Systematic Review of Vascular and Endothelial Function: Effects of Fruit, Vegetable and Potassium Intake. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015;25:253-66. doi:10.1016/j.numecd.2014.10.001.
159. Aatola H, Koivistoinen T, Hutri-Kähönen N, et al. Lifetime Fruit and Vegetable Consumption and Arterial Pulse Wave Velocity in Adulthood. *Circulation*. 2010;122:2521-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969279.
160. Liu S, Liu FC, Li JX, et al. Association between Fruit and Vegetable Intake and Arterial Stiffness: The China-PAR Project. *Biomed. Environ. Sci.* 2023;36:1113-22. doi:10.3967/bes2023.143.
161. Ribeiro A, Mill J, Cade N, et al. Associations of Dairy Intake with Arterial Stiffness in Brazilian Adults: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients*. 2018;10:701. doi:10.3390/nu10060701.
162. Diez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, et al. Total Dairy, Cheese and Milk Intake and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. *Nutrients*. 2019;11:1741. doi:10.3390/nu11040741.
163. Kasliwal RR, Bansal M, Mehrotra, R, et al. Effect of Pistachio Nut Consumption on Endothelial Function and Arterial Stiffness. *Nutrition*. 2015;31:678-85. doi:10.1016/j.nut.2014.10.019.
164. Neale EP, Tapsell LC, Guan V, Batterham MJ. The Effect of Nut Consumption on Markers of Inflammation and Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ Open*. 2017;7:e016863. doi:10.1136/bmjopen-2017-016863.
165. Xiao Y, Huang W, Peng C, et al. Effect of Nut Consumption on Vascular Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Nutr.* 2018;37:831-9. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.011.
166. Shi W, Huang X, Schooling CM, Zhao JV. Red Meat Consumption, Cardiovascular Diseases, and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Heart J.* 2023;44:2626-35. doi:10.1093/eurheartj/ehad336.
167. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, et al. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern. Med.* 2020;180:503-12. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6969.
168. Wang M, Wang Z, Lee Y, et al. Dietary Meat, Trimethylamine N-Oxide-Related Metabolites, and Incident Cardiovascular Disease Among Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022;42:E273-E288. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316533.
169. Pierce GL, Roy SJ, Gimblet CJ. The Gut-Arterial Stiffness Axis: Is TMAO a Novel Target to Prevent Age-Related Aortic Stiffening? *Hypertension*. 2021;78:512-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.12117487.
170. Azad BJ, Heshmati J, Daneshzad E, Palmowski A. Effects of Coffee Consumption on Arterial Stiffness and Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2021;61:1013-26. doi:10.1080/10408398.2020.1750343.
171. Vlachopoulos CV, Vyssoulis GG, Alexopoulos NA, et al. Effect of Chronic Coffee Consumption on Aortic Stiffness and Wave Reflections in Hypertensive Patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007;61:796-802. doi:10.1038/sj.ejcn.1602577.
172. Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, et al. Effect of Caffeine Contained in a Cup of Coffee on Microvascular Function in Healthy Subjects. *J. Pharmacol. Sci.* 2015;127:217-22. doi:10.1016/j.jphs.2015.01.003.
173. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, et al. Acute Effects of Coffee on Endothelial Function in Healthy Subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010;64:483-9.
174. Hwang C-L, Muchira J, Hibner BA, et al. Alcohol Consumption: A New Risk Factor for Arterial Stiffness? *Cardiovasc. Toxicol.* 2022;22:236-45.
175. Gonzalez-Sánchez J, García-Ortiz L, Rodríguez-Sánchez E, et al. The Relationship Between Alcohol Consumption With Vascular Structure and Arterial Stiffness in the Spanish Population: EVA Study. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2020;44:1816-24.
176. Sasaki S, Yoshioka E, Saijo Y, et al. Relation between Alcohol Consumption and Arterial Stiffness: A Cross-Sectional Study of Middle-Aged Japanese Women and Men. *Alcohol*. 2013;47:643-9.
177. The Lancet Rheumatology. Alcohol and health: all, none, or somewhere in-between? *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):e167. doi:10.1016/S2665-9913(23)00073-5.
178. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, et al. Inorganic Nitrate Supplementation Lowers Blood Pressure in Humans. *Hypertension*. 2010;56:274-81.
179. Bahrami LS, Arabi SM, Feizy Z, Rezvani R. The Effect of Beetroot Inorganic Nitrate Supplementation on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *Nitric Oxide*. 2021;115:8-22.
180. Alasmari AM, Alsulayyim AS, Alghamdi SM, et al. Oral Nitrate Supplementation Improves Cardiovascular Risk Markers in COPD: ON-BC, a Randomised Controlled Trial. *Eur. Respir. J.* 2024;63:2202353.
181. Shannon OM, Clifford T, Seals DR, et al. Nitric Oxide, Aging and Aerobic Exercise: Sedentary Individuals to Master's Athletes. *Nitric Oxide*. 2022;125:6-31-9.
182. Lau CWZ, Hamers AJP, Rathod KS, et al. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Investigating the Effects of Inorganic Nitrate in Hypertension Induced Target Organ Damage: Protocol of the NITRATE-TOD Study in the UK. *BMJ Open*. 2020;10:e034399.
183. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoids, Flavonoid-Rich Foods, and Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:38-50.
184. Heiss C, Sansone R, Karimi H, et al. Impact of Cocoa Flavanol Intake on Age-Dependent Vascular Stiffness in Healthy Men: A Randomized, Controlled, Double-Masked Trial. *Age*. 2015;37:56.
185. Sansone R, Rodriguez-Mateos A, Heuel J, et al. Cocoa Flavanol Intake Improves Endothelial Function and Framingham Risk Score in Healthy Men and Women: A Randomised, Controlled, Double-Masked Trial: The Flaviola Health Study. *Br. J. Nutr.* 2015;114:1246-55.

186. Gröne M, Sansone R, Höffken P, et al. Cocoa Flavanols Improve Endothelial Functional Integrity in Healthy Young and Elderly Subjects. *J. Agric. Food Chem.* 2020;68:1871-6.
187. Garcia-Yu IA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, et al. Effects of Cocoa-Rich Chocolate on Blood Pressure, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;12(6):1758. doi:10.3390/nu12061758.
188. Gao L, Mao Q, Cao J, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Vascular Endothelial Function in Humans: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Atherosclerosis.* 2012;221:311-6.
189. Kawashima C, Matsuzawa Y, Konishi M, et al. Ubiquinol Improves Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Single-Center, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020;20:363-72.
190. Gao J, Xu Y, Jia H, et al. Associations of Coenzyme Q10 with Endothelial Function in Hemodialysis Patients. *Nephrology.* 2021;26: 54-61.
191. Alidadi M, Sahebkar A, Eslami S, et al. The Effect of Curcumin Supplementation on Pulse Wave Velocity in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1308:1-11.
192. Dehzad MJ, Ghalandari H, Askarpour M. Curcumin/Turmeric Supplementation Could Improve Blood Pressure and Endothelial Function: A Grade-Assessed Systematic Re-view and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Nutr. ES-PEN.* 2024;59:194-207.
193. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, et al. Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J.* 2017;58(4):577-83. doi:10.1536/ihj.16-373.
194. Akbari M, Tamtaji OR, Lankarani KB, et al. The Effects of Resveratrol Supplementation on Endothelial Function and Blood Pressures Among Patients with Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2019;26:305-19. doi:10.1007/s40292-019-00324-6.
195. Mohammadipoor N, Shafee F, Rostami A, et al. Resveratrol Supplementation Efficiently Improves Endothelial Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ran-domized Controlled Trials. *Phytother. Res.* 2022;36:3529-39. doi:10.1002/ptr.7562.
196. Lee YS, Park JW, Joo M, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Flow-Mediated Dilatation and Carotid Intima Media Thickness: A Meta-Analysis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023;25:629-41. doi:10.1007/s11883-023-01137-8.
197. Meital LT, Schulze K, Magee R, et al. Long Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Improve Vascular Stiffness in Abdominal Aortic Aneurysm: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020; 13:138. doi:10.3390/nu13010138.
198. Maruyama K, Khairunnisa S, Saito I, et al. Association of Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake with Carotid Intima-Media Thickness in Middle-Aged to Elderly Japanese Men and Women: The Toon Health Study. *Nutrients.* 2022;14:3644. doi:10.3390/nu14173644.
199. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Endothelial Function: A Meta-Analysis of Ran-domized Controlled Trials. *Atherosclerosis.* 2012;221:536-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006.
200. Swart R, Schutte AE, van Rooyen JM, Mels CMC. Selenium and Large Artery Structure and Function: A 10-Year Prospective Study. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:3313-23. doi:10.1007/s00394-018-1875-y.
201. Joris PJ, Plat J, Bakker SJL, Mensink RP. Long-Term Magnesium Supplementation Improves Arterial Stiffness in Overweight and Obese Adults: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Intervention Trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1260-6. doi:10.3945/ajcn.116.131466.
202. Schutten JC, Joris PJ, Groendijk I, et al. Effects of Magnesium Citrate, Magnesium Oxide, and Magnesium Sulfate Supplementation on Arterial Stiffness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Intervention Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11:e021783. doi:10.1161/JAHA.121.021783.
203. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, et al. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2020;27:19-28. doi:10.1007/s40292-019-00355-z.
204. Ashor AW, Siervo M, Lara J, et al. Effect of Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br. J. Nutr.* 2015;113:1182-94. doi:10.1017/S0007114515000227.
205. Kwok T, Chook P, Qiao M, et al. Vitamin B-12 Supplementation Improves Arterial Function in Vegetarians with Subnormal Vitamin B-12 Status. *J. Nutr. Health Aging.* 2012;16:569-73. doi:10.1007/s12603-012-0036-x.
206. Rodríguez AJ, Scott D, Srikanth V, Ebeling P. Effect of Vitamin D Supplementation on Measures of Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Endocrinol.* 2016;84:645-57. doi:10.1111/cen.13031.
207. Van Dijk SC, Enneman AW, Swart KMA, et al. Effects of 2-Year Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation in Hyperhomocysteinemic Elderly on Arterial Stiffness and Cardiovascular Outcomes within the B-PROOF Trial. *J. Hypertens.* 2015;33:1897-906. doi:10.1097/HJH.0000000000000647.
208. Theodoridis X, Chourdakis M, Papaemmanoil A, et al. The Association between Food Groups, Nutraceuticals, and Food Supplements Consumption on Vascular Health Outcomes: A Literature Review. *Life (Basel).* 2024;14(9):1210. doi:10.3390/life14091210.
209. Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. *Annu Rev Physiol.* 2024;86:99-121. doi:10.1146/annurev-physiol-042022-031925.
210. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens.* 2023;29(1):31. doi:10.1186/s40885-023-00258-1.
211. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):864-86. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
212. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension.* 2022;79(3):479-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17962.
213. 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). *J. Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
214. Pavlova OS. Arterial Hypertension: A Clinical Guide. Ed. by N. P. Mitkovskaya. Minsk: Professional Publications, 2023. 68 p. (In Russ.) Павлова О. С. Артериальная гипертензия: клиническое руководство. Под общ. ред. Н. П. Митьковской. Минск: Профессиональные издания, 2023. 68 с. ISBN: 978-985-7291-37-3.
215. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский

- кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
216. Cuspidi C, Faccetti R, Gherbesi E, et al. Cardio-Ankle Vascular Index and left ventricular mass as markers of nocturnal blood pressure fall in the general population. *Clin Res Cardiol.* 2024. doi:10.1007/s00392-024-02485-4.
217. Wang N, Guo Y, Li X, et al. Association between Cardio-Ankle Vascular Index and Masked Uncontrolled Hypertension in Hypertensive Patients: A Cross-Sectional Study. *J Healthc Eng.* 2022; 2022:3167518. doi:10.1155/2022/3167518.
218. Kawabata T, Kubozono T, Ojima S, et al. Insufficient blood pressure control is independently associated with increased arterial stiffness. *Hypertens Res.* 2022;45(12):1861-8. doi:10.1038/s41440-022-01039-3.
219. Cuspidi C, Facchetti R, Quarti-Trevano F, et al. Cardio-Ankle Vascular Index as a Marker of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensives: Findings From the Pamela Study. *Am J Hypertens.* 2024;37(6):399-406. doi:10.1093/ajh/hpae022.
220. Zhang X, Li Y, Wang X, et al. Hypertension-specific association of cardio-ankle vascular index with subclinical left ventricular function in a Chinese population: Danyang study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(5):553-62. doi:10.1111/jch.14803.
221. Kim H, Kim HS, Yoon HJ, et al. Association of cardio-ankle vascular index with diastolic heart function in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):200-5. doi:10.3109/10641963.2013.804544.
222. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Artamonova GV. Cardio-ankle vascular index in patients with arterial hypertension. Doctor. Ru. 2016;11(128):28-32. (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В., Фёдорова Н. В., Артамонова Г. В. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных артериальной гипертензией. Доктор. Ру. 2016;11(128):28-32.
223. Tavolinejad H, Erten O, Maynard H, Chirinos JA. Prognostic Value of Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular and Kidney Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Adv.* 2024; 3(7):101019. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101019.
224. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):621-6. doi:10.5551/jat.497.
225. Bokuda K, Ichihara A, Sakoda M, et al. Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:571-8. doi:10.2147/vhrm.s11958.
226. Miyoshi T, Suetsuna R, Tokunaga N, et al. Effect of Azilsartan on Day-to-Day Variability in Home Blood Pressure: A Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Med Res.* 2017;9(7):618-23. doi:10.14740/jocmr3050w.
227. Watanabe Y, Takasugi E, Shitakura K, et al. Administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor improves vascular function and urinary albumin excretion in low-risk essential hypertensive patients receiving anti-hypertensive treatment with calcium channel blockers. Organ-protecting effects independent of anti-hypertensive effect. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(4):246-54. doi:10.3109/10641963.2011.583970.
228. Sasaki H, Saiki A, Endo K, et al. Protective effects of efonidipine, a T- and L-type calcium channel blocker, on renal function and arterial stiffness in type 2 diabetic patients with hypertension and nephropathy. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):568-75. doi:10.5551/jat.1628.
229. Kurata M, Okura T, Watanabe S, et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69(5):412-22. doi:10.1016/j.curtheres.
230. Shibata T, Tsutsumi J, Hasegawa J, et al. Effects of Add-on Therapy Consisting of a Selective Mineralocorticoid Receptor Blocker on Arterial Stiffness in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Intern Med.* 2015;54(13):1583-9. doi:10.2169/internalmedicine.54.3427.
231. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, et al. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2022;79(5):1045-56. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.
232. Vatner SF, Zhang J, Vyzas C, et al. Vascular Stiffness in Aging and Disease. *Front Physiol.* 2021;12:762437. doi:10.3389/fphys.2021.762437.
233. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: A clinical review. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(2):135-40. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2021.02.004.
234. Mkrtchyan VR, Khaykin VD, Gudkova AA, et al. Sclerotic lesions of arteries: atherosclerosis, arteriosclerosis. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2022;15(3):261-9. (In Russ.) Мкртчян В. Р., Хайкин В. Д., Гудкова А. А. и др. Склеротические изменения артерий: атеросклероз, артериосклероз. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;15(3):261-9. doi:10.17116/kardio202215031261.
235. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index — What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(4):619-27. (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем, и к чему стремимся. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):619-27. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09.
236. Park JB, Park HE, Choi SY, et al. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):557-67. doi:10.5551/jat.15149.
237. Hu H, Cui H, Han W, et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res.* 2013;36(4):334-41. doi:10.1038/hr.2012.192.
238. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, et al. EchoCG data in IHD patients with different cardio-ankle vascular indexes. *Russian Heart Journal.* 2015;14(3):123-30. (In Russ.) Сумин А. Н., Осокина А. В., Щеглова А. В. и др. Показатели ЭХОКГ при различном сердечно-лодыжечном сосудистом индексе у больных ИБС. Сердце. 2015;14(3):123-30.
239. Lüers C, Trippel TD, Seeländer S, et al. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(5):303-13. doi:10.1016/j.jash.2017.03.006.
240. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика, 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
241. Sumin AN, Shcheglova AV, Ivanov SV, Barbarash OL. Long-Term Prognosis after Coronary Artery Bypass Grafting: The Impact of Arterial Stiffness and Multifocal Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2022;11(15):4585. doi:10.3390/jcm11154585.
242. Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardio-

- vascular outcomes in patients on regular hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012;16(3):232-41. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01058.x.
243. Sumin AN, Shcheglova AV, Bashtanova TB, Barbarash OL. The influence of pathological cardio-ankle vessel index on annual results of coronary bypass in patients with ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(3):18-24 (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В., Баштанова Т. Б., Барбараши О. Л. Влияние патологического сердечно-лодыжечного сосудистого индекса на годовые результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(3):18-24. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-18-24.
244. Saiki A, Watanabe Y, Yamaguchi T, et al. CAVI-Lowering Effect of Pitavastatin May Be Involved in the Prevention of Cardiovascular Disease: Subgroup Analysis of the TOHO-LIP. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(10):1083-94. doi:10.5551/jat.60343.
245. Sumin AN, Shcheglova AV, Barbarash OL. Dynamics of the State of Arterial Stiffness as a Possible Pathophysiological Factor of Unfavorable Long-Term Prognosis in Patients after Coronary Artery Bypass Grafting. *Biomedicines.* 2024;12(5):1018. doi:10.3390/biomedicines12051018.
246. Wooten SV, Stray-Gundersen S, Tanaka H. Hemodynamic and Pressor Responses to Combination of Yoga and Blood Flow Restriction. *Int J Sports Med.* 2020;41(11):759-65. doi:10.1055/a-1171-1620.
247. Kobayashi R, Kasahara Y, Ikeo T, et al. Effects of different intensities and durations of aerobic exercise training on arterial stiffness. *J Phys Ther Sci.* 2020;32(2):104-9. doi:10.1589/jpts.32.104.
248. Mori K, Nomura T, Akezaki Y, et al. Impact of Tai Chi Yuttari-exercise on arteriosclerosis and physical function in older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;87:104011. doi:10.1016/j.archger.2020.104011.
249. Li A, Yan J, Zhao Y, et al. Vascular Aging: Assessment and Intervention. *Clin Interv Aging.* 2023;18:1373-95. doi:10.2147/CIA.S423373.
250. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, et al. SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients With Hypertension at Medium to Very High Risk. *Hypertension.* 2021;78(4):983-95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17579.
251. Schettini IVG, Rios DRA, Figueiredo RC. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(5):61-70. doi:10.1007/s11906-023-01238-4.
252. Shimizu N, Ban N, Watanabe Y, et al. The Elevation of Cardio-Ankle Vascular Index in a Patient With Malignant Lymphoma Treated With a Combination Therapy of Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone. *J Clin Med Res.* 2017;9(8):729-32. doi:10.14740/jocmr3071w.
253. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and 313 updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87.
254. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858.
255. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХЧН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
256. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023;9:e11. doi:10.15420/cfr.2023.05.
257. Franssen C, Chen S, Hamdani N, Paulus WJ. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *2016;102:320-30.*
258. Shim CY, Hong GR, Ha JW. Ventricular stiffness and ventricular-arterial coupling in heart failure: what is it, how to assess, and why? *Heart Fail Clin.* 2019;15:267-74.
259. Weber T. The role of arterial stiffness and central hemodynamics in heart failure. *Int J Heart Fail.* 2020;2:209-30.
260. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, et al. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002189.
261. Spronck B, Lee J, Oldland G, et al. P152 Prediction of Death or Heart Failure-related Hospitalizations by Cardio-ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0. *Artery Res.* 2019;25 (Suppl 1):189-90. doi:10.2991/arteres.k.191224.172.
262. Schott A, Klutigg A, Mikolajczyk R, et al. Association of arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction in the elderly population — results from the CARLA study. *J Hum Hypertens.* 2023;37:463-71. doi:10.1038/s41371-022-00703-y.
263. Pandey A, Shah SJ, Butler J, et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC State-of-the-Art. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(11):1166-87. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.014.
264. Grachev DS, Petrov VS, Namazova KI, et al. Vascular Stiffness in Senile Patients with Chronic Heart Failure. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2024;32(1):65-72. (In Russ.) Грачев Д. С., Петров В. С., Намазова К. И. и др. Сосудистая жесткость у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова.* 2024;32(1):65-72. doi:10.17816/PAVLOVJ375266.
265. Takagi K, Ishihara S, Kenji N. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study. *J Cardiol.* 2020;76:171-6.
266. Sato Y, Yoshihisa A, Ichijo Y, et al. Cardio-Ankle Vascular Index Predicts Post-Discharge Stroke in Patients with Heart Failure. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(7):766-75. doi:10.5551/jat.58727.
267. Watanabe K, Yoshihisa A, Sato Y, et al. Cardio-Ankle Vascular Index Reflects Impaired Exercise Capacity and Predicts Adverse Prognosis in Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:631807. doi:10.3389/fcvm.2021.631807.
268. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(9):1237-63. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012.
269. Sagmeister P, Rosch, S, Fengler K, et al. Running on empty: Factors underpinning impaired cardiac output reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Experimental Physiology.* 2024;1:14. doi:10.1113/EP091776.
270. Lamacchia O, Sorrentino MR. Diabetes Mellitus, Arterial Stiffness and Cardiovascular Disease: Clinical Implications and the Influence of SGLT2i. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(2):233-40. doi:10.2174/1570161118666200317150359.
271. Nathaniel S, McGinty S, Witman MAH, et al. Impact of angiotensin receptor-neprilysin inhibition on vascular function in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. *Physiological Reports.* 2022;10:e15209. doi:10.14814/phy2.15209.
272. Bunsawat K, Ratchford SM, Alpenglow JK, et al. Sacubitril-Valsartan improves conduit vessel function and functional capacity, and reduces inflammation in heart failure with reduced ejection fraction. *Journal of Applied Physiology.* 2021;130(1):256-68. doi:10.1152/japplphysiol.00454.2020.
273. Bunsawat K, Ratchford SM, Alpenglow JK, et al. Sympathoinhibitory effect of sacubitril-valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. *Autonomic Neuroscience.* 2021;235:102834. doi:10.1016/j.autneu.2021.102834.

274. Sakai T, Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Novel Prospective Cohort Study. *Circ Rep.* 2019;1(7):286-95. doi:10.1253/circrep.CR-19-0018.
275. Ogawa A, Shimizu K, Nakagami T, et al. Physical function and cardio-ankle vascular index in elderly heart failure patients. *Int Heart J.* 2020;61:769-75. doi:10.1536/ihj.20-058.
276. Springer J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Failure.* 2017;4(4):492-8. doi:10.1002/ehf2.12237.
277. Kanzaki Sh, Ogawa A, Ikeda Y, et al. Short Physical Performance Battery and Cardio-Ankle Vascular Index Association in Older Patients with Heart Failure, *International Heart Journal.* 2024; 61(5):866-72. doi:10.1536/ihj.24-378.
278. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020;395:662-4. doi:10.1016/S0140-6736(19)32977-0.
279. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82.
280. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2017-32. doi:10.1093/cvr/cvad083.
281. Peyster E, Chen J, Feldman HI, et al.; CRIC Study Investigators. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens.* 2017;30(4):400-8. doi:10.1093/ajh/hpw164.
282. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29:439-93.
283. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation.* 2003;108:512-5. doi:10.1161/01.CIR.0000085568.13915.1E.
284. Schumacher W, Cockcroft J, Timpson NJ, et al. Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity. *Hypertension.* 2009;53:150-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117622.
285. Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K, et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens.* 2007;25:2110-6. doi:10.1097/HJH.0b013e3282dc25da.
286. Xu C, Tsihlis G, Chau K, et al. Novel Perspectives in Chronic Kidney Disease-Specific Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2658. doi:10.3390/ijms25052658.
287. Nemcsik J, Kiss I, Tislér A. Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2012;1(1):25-34. doi:10.5527/wjn.v1.i1.25.
288. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(6):505-12. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.066.
289. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Villevalde SV, et al. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(1):83-91. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. и др. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(1):83-91. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-1-83-91.
290. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl).* 2021;99(3):335-48. doi:10.1007/s00109-021-02037-7.
291. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int.* 2017;91:808-17. doi:10.1016/j.kint.2016.09.024.
292. Chiriac C, Ciurea OA, Lipan M, et al. Vitamin D deficiency, bone turnover markers and arterial calcifications in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2024;20(1):12-20. doi:10.4183/aeb.2024.12.
293. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, et al.; CRIC Study Investigators. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension.* 2018;71(6):1101-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.
294. Hitsumoto T. Clinical Usefulness of the Cardio-Ankle Vascular Index as a Predictor of Primary Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Clin Med Res.* 2018;10(12):883-90. doi:10.14740/jocmr3631.
295. Pasquier F, Leys D: Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol.* 1997;244(3):135-42. doi:10.1007/s004150050064.
296. Baumbach GL, Siems JE, Heistad DD. Effects of local reduction in pressure on distensibility and composition of cerebral arterioles. *Circ Res.* 1991;68(2):338-51. doi:10.1161/01.res.68.2.338.
297. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem.* 2018;144(5):527-48. doi:10.1111/jnc.14235.
298. Sadekova N, Vallerand D, Guevara E, et al. Carotid calcification in mice: a new model to study the effects of arterial stiffness on the brain. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3):e000224. doi:10.1161/JAHA.113.000224.
299. Bajramovic JJ. Regulation of innate immune responses in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(1):4-24. doi:10.2174/187152711794488610.
300. Agrawal S, Schneider JA. Vascular pathology and pathogenesis of cognitive impairment and dementia in older adults. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2022;3:100148. doi:10.1016/j.cccb.2022.100148.
301. Muhire G, Iulita MF, Vallerand D, et al. Arterial Stiffness Due to Carotid Calcification Disrupts Cerebral Blood Flow Regulation and Leads to Cognitive Deficits. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(9):e011630. doi:10.1161/JAHA.118.011630.
302. Choi SY, Park HE, Seo H, et al. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(2):178-85. doi:10.5551/jat.14753.
303. Cooper LL, Woodard T, Sigurdsson S, et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension.* 2016;67(1):176-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06398.
304. Li X, Lyu P, Ren Y, et al. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2017;380:1-10. doi:10.1016/j.jns.2017.06.018.
305. Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of "the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease". *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(2):121-35. doi:10.2217/nmt.14.53.
306. Sugimoto T, Misu S, Sawa R, et al. Association between the Cardio-Ankle Vascular Index and Executive Function in Community-Dwelling Elderly People. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(7):857-64. doi:10.5551/jat.31005.
307. Yamamoto N, Yamanaka G, Ishikawa M, et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(2):153-8. doi:10.1159/000235642.
308. Tkacheva ON, Yahno NN, Neznanov NG, et al. Clinical guidelines "Cognitive disorders in the elderly and senile persons". S. S. Kor-sakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2025;125(3-3):7-149.

- (In Russ.) Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Клинические рекомендации "Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста". Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(3-3):7-149. doi:10.17116/jneuro2025125337.
309. Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Lugones-Sánchez C, et al. Comparative effect of antihypertensive drugs in improving arterial stiffness in adults with hypertension (RIGIPREV study). A network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1225795. doi:10.3389/fphar.2023.1225795.
310. Golovanova ED. Vascular remodeling and heart rate variability in different antihypertensive therapies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2008;4(1):62-6. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1.
311. Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *ESH Scientific Newsletter.* 2019; 20:nr73.
312. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology.* 2020;94(3):e267-e281. doi:10.1212/WNL.00000000000008732.
313. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020;323(19):1934-44. doi:10.1001/jama.2020.4249.
314. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(6):553-61. doi:10.1001/jama.2018.21442.
315. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(13):1195-202. doi:10.1001/archinternmed.2009.175.
316. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study — the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens.* 2015;33(10):2156-64. doi:10.1097/HJH.0000000000000653.
317. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352(9137):1347-51. doi:10.1016/S0140-6736(98)03086-4.
318. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2046-52. doi:10.1001/archinte.162.18.2046.
319. Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology.* 2013;81(10):896-903. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35228.
320. Chuang YF, Breitner JCS, Chiu YL, et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2429-35. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002.
321. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension.* 2020;76(1):217-25. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
322. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
323. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1069-75. doi:10.1001/archinte.163.9.1069.
324. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Anti-hypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
325. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension.* 2014;32:938-47. doi:10.1097/HJH.0000000000000008.
326. Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(2):657-68. doi:10.3233/JAD-180288.
327. Trompet S, Westendorp RG, Kamper AM, de Craen AJ. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging.* 2008;29(2):306-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.006.
328. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2017;227:338-41. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.073.
329. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(5):638-44. doi:10.2174/157016110792006950.
330. Power MC, Weuve J, Sharrett AR, et al. Statins, cognition, and dementia — systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):220-9. doi:10.1038/nrneurol.2015.35.
331. Adhikari A, Tripathy S, Chuizi S, et al. Association between statin use and cognitive function: A systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *J Clin Lipidol.* 2021;15(1):22-32.e12. doi:10.1016/j.jacl.2020.10.007.
332. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(5):804-14. doi:10.1093/eurjpc/zwab208.
333. Gustavsson AM, Stomrud E, Abul-Kasim K, et al. Cerebral Microbleeds and White Matter Hyperintensities in Cognitively Healthy Elderly: A Cross-Sectional Cohort Study Evaluating the Effect of Arterial Stiffness. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015;5(2):41-51. doi:10.1159/000377710.
334. Singer J, Trollor JN, Crawford J, et al. The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One.* 2013;8(4):e61855. doi:10.1371/journal.pone.0061855.
335. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population. *BMC Psychiatry.* 2010;10:46. doi:10.1186/1471-244X-10-46.
336. Pase MP, Pipingas A, Kras M, et al. Healthy middle-aged individuals are vulnerable to cognitive deficits as a result of increased arterial stiffness. *J Hypertens.* 2010;28(8):1724-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b1ee7.
337. Poels MM, van Oijen M, Mattace-Raso FU, et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke.* 2007;38(3):888-92. doi:10.1161/01.STR.0000257998.33768.87.
338. Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, et al. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2018;17(7):703-8. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.021.
339. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130:837-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990.

340. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:147-57. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x.
341. Dregan A, Chowienczyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart.* 2017;103:1867-73. doi:10.1136/heartjnl-2017-311214.
342. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48-54. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211735.
343. Fan F, Galvin A, Fang I, et al. Comparison of inflammation, arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors between rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *J Inflamm.* 2014;11:29. doi:10.1186/s12950-014-0029-0.
344. Dregan A. Arterial stiffness association with chronic inflammatory disorders in the UK Biobank study. *Heart Br Card Soc.* 2018;104(15):1257-62. doi:10.1136/heartjnl-2017-312610.
345. Anyfanti P, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E, et al. Association of non-invasive hemodynamics with arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Scand Cardiovasc J.* 2018;52(4):171-6. doi:10.1080/14017431.2018.1453943.
346. Maloberti A, Riva M, Tadic M, et al. Association Between Atrial, Ventricular and Vascular Morphofunctional Alterations in Rheumatoid Arthritis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(1):97-104. doi:10.1007/s40292-017-0246-8.
347. Anyfanti P, Bekiari E, Angeloudi E, et al. Arterial stiffness in rheumatoid arthritis: Current knowledge and future perspectives. *Indian J Rheumatol.* 2022;17:157-65. doi:10.4103/injr.injr\_254\_21.
348. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2015;47:457-67. doi:10.3109/07853890.2015.1068950.
349. Wang P, Huang L, Xu Q, et al. Assessment of aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis using pulse wave velocity: An update meta-analysis. *Arch Med Res.* 2019;50:401-12. doi:10.1016/j.arcmed.2019.10.010.
350. Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7862. doi:10.1097/MD.0000000000007862.
351. Knyazeva LA, Meshcherina NS, Goryainov II, et al. Evaluation of arterial wall endothelial function and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2013;(4):78-84. (In Russ.) Князева Л. А., Мещерина Н. С., Горяинов И. И. и др. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных ревматоидным артритом. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2013;(4):78-84.
352. Özcan ANŞ, Aslan AN, Ünal Ö, et al. Novel ultrasound-based technique to establish a correlation between disease activity and local carotid stiffness parameters in rheumatoid arthritis. *Med Ultrason.* 2017;19(3):288-94. doi:10.11152/mu-949.
353. Aslan AN, Şirin Özcan AN, Erten Ş, et al. Assessment of local carotid stiffness in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Scand Cardiovasc J.* 2017;51(5):255-60. doi:10.1080/14017431.20171343493.
354. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, et al. Clinical profile and outcome of patients with rheumatoid arthritis and abnormally high aortic stiffness. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(17):1848-59. doi:10.1177/2047487316649762.
355. Krugly LB, Zairova AR, Fomicheva OA, et al. Signs of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and coronary heart disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):382-7. (In Russ.) Круглы Л. Б., Заирова А. Р., Фомичева О. А. и др. Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):382-7. doi:10.14412/1995-4484-2017-382-387.
356. Sacre K, Escoubet B, Pasquet B, et al. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PloS One.* 2014;9(4):e94511. doi:10.1371/journal.pone.0094511.
357. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhão H, et al. Early vascular alterations in SLE and RA patients—a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PloS One.* 2012;7(9):e44668. doi:10.1371/journal.pone.0044668.
358. Jurcut C, Caraiola S, Nitescu D, et al. Subclinical vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: the additive deleterious effect of the antiphospholipid syndrome. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2012;79(6):628-9. doi:10.1016/j.jbspin.2012.01.014.
359. Parra S, Lopez-Dupla M, Ibarretxe D, et al. Patients With Systemic Lupus Erythematosus Show an Increased Arterial Stiffness That is Predicted by IgM Anti-β2-Glycoprotein I and Small Dense High-Density Lipoprotein Particles. *Arthritis Care Res.* 2019;71(1):116-25. doi:10.1002/acr.23594.
360. Gerli R, Vaudo G, Bocci EB, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:712-8. doi:10.1002/acr.20117.
361. Sezis Demirci M, Karabulut G, Gungor O, et al. Is There an Increased Arterial Stiffness in Patients with Primary Sjögren's Syndrome? *Intern Med.* 2016;55(5):455-9. doi:10.2169/internalmedicine.55.3472.
362. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):361-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.848.
363. Sabio JM, Sánchez-Berná I, Martínez-Bordonado J, et al. Prevalence of and Factors Associated With Increased Arterial Stiffness in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res.* 2015;67(4):554-62. doi:10.1002/acr.22493.
364. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(7):450-4. doi:10.1136/ard.55.7450.
365. Patschan D, Sugiarto N, Henze E, et al. Early endothelial progenitor cells and vascular stiffness in psoriasis and psoriatic arthritis. *Eur J Med Res.* 2018;23(1):56. doi:10.1186/s40001-018-0352-7.
366. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology.* 2014;65(1):74-8. doi:10.1177/003319713485805.
367. Costa L, Caso F, D'Elia L, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):711-5. doi:10.1007/s10067-011-1892-1.
368. Bai R, Zhang Y, Liu W, et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2019;70(6):492-500. doi:10.1177/0003319718814309.
369. Avram C, Drăgoi RG, Popoviciu H, et al. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):2017-22. doi:10.1007/s10067-016-3297-7.

370. Kaplanoglu H, Özisler C. Evaluation of subclinical atherosclerosis using ultrasound radiofrequency data technology in patients diagnosed with ankylosing spondylitis. *J Ultra-sound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2019;38(3):703-11. doi:10.1002/jum.14754.
371. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, et al. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1562-6. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206773.
372. Triantafyllias K, Thiele LE, Mandel A, et al. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Vasculitides: A Literature Review. *Diagnostics.* 2023;13:3603. doi:10.3390/diagnostics13243603.
373. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch SM, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;23(10):e333-e465. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
374. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Nosova AG, et al. Vasotoxic Effects of Anticancer Therapy: a Review of Current Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(2):203-8. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Носова А.Г. и др. Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(2):203-8. doi:10.20996/1819-6446-2023-03-03. EDN ANRXYK.
375. Parr SK, Liang J, Schadler KL, et al. Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart As-soc.* 2020;9:e015598. doi:10.1161/JAHA.119.015598.
376. Frye JN, Sutterfield SL, Caldwell JT, et al. Vascular and autonomic changes in adult cancer patients receiving anticancer chemotherapy. *J Appl Physiol.* 2018;125:198-204. doi:10.1152/japplphysiol.00005.2018.
377. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e579-e602. doi:10.1161/CIR.0000000000000641.
378. Cao Z, Xu C, Yang H, et al. The role of healthy lifestyle in cancer incidence and temporal transitions to cardiometabolic disease. *JACC CardioOncology.* 2021;3:663-74. doi:10.1016/j.jaccao.2021.09.016.
379. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107:490-7. doi:10.1161/01.cir.0000048894.99865.02.
380. Donato AJ, Black AD, Jablonski KL, et al. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell.* 2008;7:805-12. doi:10.1111/j.1474-9726.2008.00438.x.
381. Moreau KL, Gavin KM, Plum AE, Seals DR. Oxidative stress explains differences in large elastic artery compliance between sedentary and habitually exercising postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13:951-8. doi:10.1097/01.gme.0000243575.09065.48.
382. Visvikis A, Kyvelou SM, Pietri P, et al. Cardiotoxic Profile and Arterial Stiffness of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1175-85. doi:10.2147/CMAR.S223032.
383. McAllister RM, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. *Essays Biochem.* 2006;42:119-31. doi:10.1042/bse0420119.
384. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension.* 2004;44:112-6. doi:10.1161/01.HYP.0000138068.03893.40.
385. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381-478. doi:10.1152/physrev.00047.2003.
386. Pacher P, Szabo C. Role of peroxynitrite in the pathogenesis of cardiovascular complications of diabetes. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:136-41. doi:10.1016/j.coph.2006.01.001.
387. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:932-43. doi:10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
388. Res E, Kyvelou SM, Vlachopoulos C, et al. Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6785-93. doi:10.2147/OTT.S156318.
389. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66:698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000003.
390. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121:505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
391. Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, et al. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res.* 2003;57:861-8. doi:10.1016/s0008-6363(02)00777-0.
392. DeVan AE, Seals DR. Vascular health in the ageing athlete. *Exp Physiol.* 2012;97:305-10. doi:10.1113/expphysiol.2011.058792.
393. Plantinga Y, Ghiadoni L, Magagna A, et al. Supplementation with vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2007;20:392-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.09.021.
394. Rammes C, Hendgen-Cotta UB, Sobierajski J, et al. Dietary nitrate reverses vascular dysfunction in older adults with moderately increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1584-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.691.
395. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batinica M, et al. Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. *Coll Antropol.* 2011;35:389-95.
396. Jenei Z, Bardi E, Magyar MT, et al. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res.* 2013;19:375-83. doi:10.1007/s12253-012-9589-6.
397. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
398. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic cardio-toxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy.* 1997;17(4):729-36.
399. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:175883591878014. doi:10.1177/1758835918780140.
400. Pribylova NN, Pribylov SA, Stepchenko AA, et al. Methodology for measuring vascular wall stiffness in cardiology practice: Guidelines. *Kursk.* 2014. 29 p. (In Russ.) Прибылова Н.Н., Прибылов С.А., Степченко А.А. и др. Методика измерения жесткости сосудистой стенки в практике кардиологического отделения. Метод-

- дические рекомендации. Курск, 2014. 29 с. ISBN: 978-5-7487-1670-3.
401. Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, et al. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J. Atheroscler Thromb.* 2019;26(7):603-15. doi:10.5551/jat.48314.
  402. Makeeva LM, Emelina EI, Bykova AV, et al. Comparative Analysis of Cardiovascular Disorders in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Clinical Oncohematology.* 2020;13(1):104-11. (In Russ.) Макеева Л.М., Емелина Е.И., Быкова А.В. и др. Сравнительный анализ нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы. *Клиническая Онкогематология.* 2020;13(1):104-11. doi:10.21320/2500-2139-2020-13-1-104-111.
  403. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia.* 2017;31(11):2388-97. doi:10.1038/leu.2017.245.
  404. Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.785738.
  405. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Eng J Med.* 2020;383(2):120-8. doi:10.1056/nejmoa2015432.
  406. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(6):825-30. doi:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
  407. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(1):4-10. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
  408. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
  409. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol.* 2022;107(7):694-707. doi:10.1111/EP089481.
  410. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(1):H404-H410. doi:10.1152/ajpheart.00897.2020.
  411. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med.* 2021;290(2):437-43. doi:10.1111/joim.13275.
  412. Faria D, Moll-Bernardes RJ, Testa L, et al. Sympathetic Neural Over-drive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae. *Hypertension.* 2023;80(2):470-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19958.
  413. Stamatelopoulos K, Georgopoulos G, Baker KF, et al. Pisa COVID-19 Research Group; Newcastle COVID-19 Research Group. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):20239. doi:10.1038/s41598-021-99050-0.
  414. Kumar N, Kumar S, Kumar A, et al. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(10):1113-9. doi:10.5005/jp-journals-10071-24000.
  415. Rodilla E, López-Carmona MD, Cortes X, et al.; SEMI-COVID-19 Network. Impact of Arterial Stiffness on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *Hypertension.* 2021;77(3):856-67. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16563.
  416. Aydin E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(1):73-6. doi:10.1590/1806-9282.20210781.
  417. Kar M. Vascular Dysfunction and Its Cardiovascular Consequences During and After COVID-19 Infection: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:105-12. doi:10.2147/VHRM.S355410.
  418. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
  419. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(10):3431. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е. и др. Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матриксных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3431. doi:10.15829/1728-8800-2022-3431.
  420. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Vanina DD, Safronova TA. Association of resistin with vascular stiffness and severity of COVID-19 in patients with different body mass index. *Lechebnoe Delo.* 2023;(1):72-80. (In Russ.) Подзолков В.И., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Сафонова Т.А. Взаимосвязь резистина с сосудистой жесткостью и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела. *Лечебное дело.* 2023;(1):72-80. doi:10.24412/2071-5315-2023-12953.
  421. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(7):548-53. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. и др. Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2023;95(7):548-53. doi:10.26442/00403660.2023.07.202292.
  422. Jud P, Gressenberger P, Muster V, et al. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Inflammatory Vasculopathy After SARS-CoV-2 Infection-A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:750887. doi:10.3389/fcvm.2021.750887.
  423. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(11):1916-26. doi:10.1002/ejhf.2326.
  424. Szeghy RE, Stute NL, Province VM, et al. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection. *J Appl Physiol.* 1985;2022;132(5):1297-309. doi:10.1152/japplphysiol.00793.2021.
  425. Zanoli L, Gaudio A, Mikhailidis DP, et al. Methuselah Study Group. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted

- in the Long-Term. *Circ Res.* 2022;130(9):1276-85. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.320460.
426. Ikonomidis I, Lambadiari V, Mitrakou A, et al. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):727-9. doi:10.1002/ejhf.2451.
427. Oleinikov VE, Avdeeva IV, Polezhaeva KN, et al. Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(5):3541. (In Russ.) Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н. и др. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3541. doi:10.15829/1728-8800-2023-3541.
428. Bruno RM, Spronck B, Hametner B, et al. Covid-19 Effects on ARTERial Stiffness and Vascular Ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. *Artery Res.* 2020;27(2):59. doi:10.2991/arteres.k.201124.001.
429. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3664. doi:10.3390/ijms20153664.
430. Trifonova SS, Gaisenok OV, Sidorenko BA. Application of Methods of Assessment of Vascular Wall Stiffness in Clinical Practice: Capabilities of Cardio-Ankle Vascular Index. *Kardiologija.* 2015;55(4):61-6. doi:10.18565/cardio.2015.4.61-66.
431. Bakholdin IB, Miliagin VA, Talov AV, Tentyukov DE. The stelari start index is a new promising indicator of vascular stiffness. *Vestnik of the Smolensk state medical academy.* 2022;21(3):96-103. (In Russ.) Бахолдин И. Б., Милягин В. А., Талов А. В., Тентюков Д. Е. Индекс stelari start — новый перспективный показатель сосудистой индекс stelari start — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2022;21(3):96-103. doi:10.37903/vsgma.2022.3.11. EDN: EVRYPK.
432. Vasyutin IA, Leon K, Safronova TA, et al. Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5272. (In Russ.) Васютин И. А., Леон К., Сафонова Т. А. и др. Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5272. doi:10.15829/1560-4071-2023-5272. EDN: IQNVXV.
433. Sumin AN, Shcheglova AV, Bakholdin IB. The possibilities of the new START indicator in the assessment of vascular stiffness in healthy individuals. *Arterial'naya Gipertensiya (Arterial Hypertension).* 2023;29(1):38-50. (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В., Бахолдин И. Б. Возможности нового показателя START в оценке сосудистой жесткости у здоровых лиц. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):38-50. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-38-50.
434. Sumin AN, Shcheglova AV, Barbarash OL. Prognostic significance of the novel START arterial stiffness index in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(12):5952. (In Russ.) Сумин А. Н., Щеглова А. В., Барбараши О. Л. Прогностическое значение нового индекса жесткости артерий START у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2024;29(12):5952. doi:10.15829/1560-4071-2024-5952. EDN: XPBYYL.
435. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, et al.; Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY), the European Society of Hypertension Working Group on Large Arteries, European Cooperation in Science and Technology (COST) Action VascAgeNet, North American Artery Society, ARTERY LATAM, Pulse of Asia, and Society for Arterial Stiffness — Germany-Austria-Switzerland (DeGAG). 2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices. *Hypertension.* 2024;81(1):183-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21618.



