

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,7

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 1, 2026

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, КИ

Журнал включен в Scopus, DOAJ Российский индекс научного цитирования (ядро), RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

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

Информация о подписке: www.rosradio.ru/ru/subscription

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик Клешеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 09.02.2026

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 25 1'2026

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева 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)
Бузиашили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Гальявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)

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

Профессиональное образование

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

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)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

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

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

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001,
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

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

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

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.25 1'2026

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)

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (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. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhihioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (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)

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

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Хроническая сердечная недостаточность

Рахмонова Ш. М., Тимофеев Ю. С., Гострый А. В., Метельская В. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.
Анализ сывороточных концентраций каспаз-1, -8 и адипоцитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса

6

Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А., Жаргасова В. А.

Клинико-морфологические особенности диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на новые маркеры миокардиального ремоделирования

16

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Андреева А. В., Якушин С. С., Филимонова А. А.
Психофизиологическая реабилитация с применением гипокси-гипероксической терапии у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью

25

Керчева М. А., Диль С. В., Белич Н. А., Канев А. Ф., Демьянов С. В., Рябов В. В.

Прогностические факторы раннего развития кардиогенного шока у пациентов с инфарктом миокарда без признаков шока при поступлении

34

Кардиоонкология

Симакова М. А., Гаврилюк Н. Д., Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н., Моисеенко Ф. В., Урумова Е. Л., Карелкина Е. В., Панкова И. А., Баллузек М. Ф., Моисеева О. М., Шляхто Е. В.
Поиск предикторов кардиотоксических эффектов ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты проспективного исследования

47

Атеросклероз

Генкель В. В., Зарипова Я. И., Случанко А. С., Лебедев Е. В., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Никушкина К. В., Кузнецова А. С., Саенко А. А., Меркулова С. А., Долгушина А. И.
Гендерные особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: исследование случай-контроль

60

Contents

Address to the readers

Original articles

Chronic heart failure

Rakhmanova Sh. M., Timofeev Yu. S., Gostry A. V., Metelskaya V. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.
Analysis of serum concentrations of caspases-1, -8, and adipocytokines in patients with heart failure with different ejection fractions

Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., Zhargasova V. A.
Clinical and morphological features of the diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: focus on novel markers of myocardial remodeling

Ischemic heart disease and myocardial infarction

Andreeva A. V., Yakushin S. S., Filimonova A. A.
Psychophysiological rehabilitation with intermittent hypoxia-hyperoxia training in elderly patients with myocardial infarction and heart failure

Kercheva M. A., Dil S. V., Belich N. A., Kanev A. F., Demyanov S. V., Ryabov V. V.
Prognostic factors for the early cardiogenic shock in patients with myocardial infarction without shock signs on admission

Cardiooncology

Simakova M. A., Gavrilyuk N. D., Kushnareva E. A., Shuginova T. N., Moiseenko F. V., Urumova E. L., Karelkina E. V., Pankova I. A., Balluzek M. F., Moiseeva O. M., Shlyakhto E. V.
Search for cardiotoxicity predictors of immune checkpoint inhibitors: results of a prospective study

Atherosclerosis

Genkel V. V., Zaripova Ya. I., Sluchanko A. S., Lebedev E. V., Pykhova L. R., Sumerkina V. A., Nikushkina K. V., Kuznetsova A. S., Saenko A. A., Merkulova S. A., Dolgushina A. I.
Gender-specific patterns of carotid atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study

Оценка риска

Плисюк А. Г., Яровая Е. Б., Долгушин Г. О., Мершина Е. А., Цурская Д. Д., Филочкина Е. М., Ивлев О. Е., Синицын В. Е., Орлова Я. А.
Алгоритм оценки сердечно-сосудистого риска у женщин 40 лет и старше по результатам анализа цифровых маммограмм

Шапошников Д. А., Смирнова М. Д., Ревич Б. А., Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т., Палеев Ф. Н.
Влияние температуры и давления атмосферного воздуха на артериальное давление и частоту сердечных сокращений

Биобанкирование

Мелкумян А. Р., Спивак М. В., Шафикова А. А., Ачкасов С. И.
Опыт создания коллекции культур микроорганизмов и биологических образцов референс-центра ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России

Клинические случаи

Бутина Е. К., Боцкарева Е. В., Демидова Н. А., Ким И. В., Молчанова О. В., Драпкина О. М.
Впервые выявленные диффузный идиопатический скелетный гиперостоз и кальциноз артерий молочной железы у женщины с умеренным сердечно-сосудистым риском. Клинический случай

Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Мусаев А. С., Щелкова Г. В.
Транзиторный подъем сегмента ST при эндоваскулярном закрытии открытого овального окна: клинический случай

Risk evaluation

69 *Plisyuk A. G., Yarovaya E. B., Dolgushin G. O., Mershina E. A., Tsurskaya D. D., Filichkina E. M., Ivlev O. E., Sinitsyn V. E., Orlova Ya. A.*
An algorithm for assessing cardiovascular risk in women 40 years and older based on digital mammogram analysis

77 *Shaposhnikov D. A., Smirnova M. D., Revich B. A., Fofanova T. V., Ageyev F. T., Paleyev F. N.*
Effect of atmospheric temperature and pressure on blood pressure and heart rate

Biobanking

90 *Melkumyan A. R., Spivak M. V., Shafikova A. A., Achkasov S. I.*
Experience in creating a collection of microbial cultures and biological specimens at the reference center of the A. N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Clinical cases

97 *Butina E. K., Bochkareva E. V., Demidova N. A., Kim I. V., Molchanova O. V., Drapkina O. M.*
First-ever identification of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and calcification of the mammary arteries in a woman with moderate cardiovascular risk: a case report

106 *Tereshchenko A. S., Merkulov E. V., Musaev A. S., Shchelkova G. V.*
Transient ST-segment elevation in endovascular patent foramen ovale closure: a case report

XXXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК

И

ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2026

20.04–21.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

22.04–23.04

ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Уважаемые читатели,

перед вами первый номер 2026 года. В этом году журнал "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" отмечает очень важное событие — **25-летний юбилей!** Мы продолжаем выпускать для научного сообщества качественный и авторитетный журнал, в котором представлены рецензируемые статьи по вопросам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. **Сердечно благодарим наших авторов, рецензентов и читателей за огромную поддержку, которую вы нам оказываете все эти годы!**

Разработка информационно-аналитических систем для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с использованием различных стратегий и методов искусственного интеллекта в настоящее время является новейшим направлением научных исследований. В первой статье номера размещены результаты исследования *Рахмоновой Ш. М. и соавт.* Авторы провели сравнительный анализ комплекса биомаркеров программируемой клеточной гибели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и у лиц без ХСН. Показано, что уровень каспазы-1 выше в сыворотке крови больных с ХСН, а гиперсекреция каспазы-8 ассоциирована с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда на фоне ХСН, нередко имеют тревогу и депрессию, что ухудшает прогноз. *Андреева А. В. и соавт.* пришли к выводу, что добавление интервальной гипоксии-гипероксической терапии к стандартной реабилитации превращает ее в комплексный инструмент, повышающий качество жизни и переносимость физических нагрузок.

В статье *Мелкумян А. Р. и соавт.* показана роль биобанка в работе медицинского исследовательского центра и описаны методы формирования коллекции патогенных, условно-патогенных и пробиотических микроорганизмов.

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



Кальциноз артерий молочной железы и диффузный идиопатический скелетный гиперостоз имеют общие факторы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако патогенез, по-видимому, различный. *Бутина Е. К. и соавт.* на примере клинического наблюдения показывают, как оба этих заболевания ассоциируются с повышенным риском, что призывает направить усилия на выявление бессимптомных форм других хронических неинфекционных заболеваний.

И многое другое об исследованиях новых направлений — на страницах первого номера журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" в этом году.

Анализ сывороточных концентраций каспаз-1, -8 и адипоцитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса

Рахмонова Ш. М.¹, Тимофеев Ю. С.¹, Гострый А. В.¹, Метельская В. А.^{1,2},
Джиоева О. Н.^{1,3}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ комплекса биомаркеров программируемой клеточной гибели — каспаз-1, -8, адипоцитокинов — лептина, адипонектина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) — у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и у лиц без данного заболевания.

Материал и методы. Обследованы 154 пациента в возрасте от 59 до 72 лет: 54 пациента с диагнозом ХСН в качестве основной группы и 100 пациентов без ХСН в качестве группы контроля. Концентрации каспаз-1, -8, адипонектина, лептина и интерлейкина-6 определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов с ХСН выявлены статистически значимо более высокие концентрации каспазы-1 и ИЛ-6, чем в группе контроля. С целью подтверждения потенциальной диагностической эффективности исследуемых биомаркеров был проведен ROC-анализ, который показал, что при сравнении группы пациентов с ХСН и группы контроля наиболее высокие площади под кривой были характерны для каспазы-1 и ИЛ-6. При анализе различий в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) было выявлено, что медиана концентрации каспазы-8 при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) 422,2 [139,7-1246,2] пг/мл в 3 раза выше, чем в группе больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ — 126,8 [46,8-293,5] пг/мл.

Заключение. Выявлена связь сывороточных концентраций каспазы-1 и ИЛ-6 с наличием ХСН, при этом концентрация каспазы-8 ассоциировалась с ФВ ЛЖ и была статистически значимо более высокой в подгруппе с ХСНнФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, каспаза-1, каспаза-8, каспазы, адипокины, цитокины, биомаркеры, сыворотка крови.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Поступила 23/09-2025

Рецензия получена 14/10-2025

Принята к публикации 12/11-2025



Для цитирования: Рахмонова Ш. М., Тимофеев Ю. С., Гострый А. В., Метельская В. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Анализ сывороточных концентраций каспаз-1, -8 и адипоцитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026; 25(1):4605. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4605. EDN: FKUDVA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shahlo_rm@mail.ru

[Рахмонова Ш. М.* — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0004-4683-3355, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Гострый А. В. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5468-9731, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунохимии, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Джиоева О. Н. — д.м.н., доцент, в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроввергский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 125993, Россия; ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia; Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dolgoroukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia.

Analysis of serum concentrations of caspases-1, -8, and adipocytokines in patients with heart failure with different ejection fractions

Rakhmanova Sh. M.¹, Timofeev Yu. S.¹, Gostry A. V.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Dzhioeva O. N.^{1,3}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ³Russian University of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To conduct a comparative analysis of a complex of programmed cell death biomarkers (caspases-1 and -8, adipocytokines — leptin, adiponectin, and interleukin-6 (IL-6)) in patients with heart failure (HF) and in individuals without this disease.

Material and methods. A total of 154 patients aged 59 to 72 years were examined: 54 patients with HF (study group) and 100 patients without HF (control group). Concentrations of caspases-1, -8, adiponectin, leptin, and interleukin-6 were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Patients with HF had significantly higher concentrations of caspase-1 and IL-6 than those in the control group. To confirm the potential diagnostic efficacy of the studied biomarkers, a ROC analysis was performed. It showed that when comparing the group of patients with HF and the control group, the highest areas under the curve were characteristic of caspase-1 and IL-6. The median caspase-8 concentration in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) 422,2 [139,7-1246,2] pg/ml is 3 times higher than in the group of patients with HF with preserved LVEF — 126,8 [46,8-293,5] pg/ml.

Conclusion. A relationship was found between serum concentrations of caspase-1 and IL-6 and HF, while the concentration of caspase-8 was associated with LVEF and was significantly higher in the subgroup with HFrEF.

Keywords: heart failure, caspase-1, caspase-8, caspases, adipokines, cytokines, biomarkers, serum.

Relationships and Activities. The study was conducted as part of the state contract "Development of an information and analytical system for predicting and improving outcomes by optimizing approaches to managing patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction using a multimarker strategy and artificial intelligence methods" (2025-2027, registration number I125011901994-4).

Rakhmanova Sh. M.* ORCID: 0009-0004-4683-3355, Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Gostry A. V. ORCID: 0000-0002-5468-9731, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: shahlo_rm@mail.ru

Received: 23/09-2025

Revision Received: 14/10-2025

Accepted: 12/11-2025

For citation: Rakhmanova Sh. M., Timofeev Yu. S., Gostry A. V., Metelskaya V. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Analysis of serum concentrations of caspases-1, -8, and adipocytokines in patients with heart failure with different ejection fractions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4605. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4605. EDN: FKUDVA

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИФА — иммуноферментный анализ, ПКГ — программируемая клеточная гибель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой фракцией выброса, ХСНумФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — с сохраненной фракцией выброса, инфламмасома NLRP3 — nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3, АUC — area under curve (площадь под кривой), Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это гетерогенное заболевание, являющееся конечной стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); в основе ХСН лежат структурные и функциональные нарушения миокарда, обусловленные различными этиопатогенетическими механизмами. ХСН по праву можно назвать пандемией XXI в [1]. В связи с ростом и старением населения, несмотря на появление новых стратегий медикаментозного лечения и улучшение показателей выживаемости, частота ХСН по-прежнему продолжает расти: за период наблюдения с 2002 по 2017 гг. установлено увеличение доли пациентов с ХСН с 6,1 до 8,2% [2]. ХСН сосуществует с другими хроническими неинфекционными заболеваниями, среди которых в большинстве случаев встречаются артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение [3].

Согласно современным представлениям, в патогенезе ХСН ключевую роль играет хроническое воспаление, приводя к непосредственному повреждению кардиомиоцитов, что в итоге запускает уже

вторичный каскад гемодинамических и воспалительных нарушений на системном уровне [4]. Классическим механизмом запуска воспалительной реакции при ХСН является гиперсекреция провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изученным является интерлейкин-6 (ИЛ-6), экспрессирующийся кардиомиоцитами, макрофагами, адипоцитами и фибробластами [5]. ИЛ-6 оказывает плеiotропные воздействия на различные типы клеток, приводя к гипертрофии кардиомиоцитов через сигнальный путь gp130/STAT3 и оказывая инотропный эффект, а также на фибробласты, приводя к усилению их пролиферации и стимулируя синтез внеклеточного матрикса [6, 7]. В ряде экспериментальных исследований показана взаимосвязь ИЛ-6 с лептином: так, ИЛ-6 может повышать чувствительность к лептину, при этом лептин может индуцировать экспрессию ИЛ-6 [8, 9]. Активно изучается роль ИЛ-6 в программируемой клеточной гибели (ПКГ); показано что этот цитокин в комплексе с фактором некроза опухоли альфа способен индуцировать ПКГ посредством активации сигнального пути TRAIL/Apo2L, модулирующего действие каспазы-8, регулирующей активность других каспаз, включая каспазу-1 [10].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ассоциирована с высокой частотой госпитализаций. Ключевыми молекулярно-патофизиологическими процессами, вовлеченными в развитие ХСН и определяющими тяжесть ее течения, являются хроническое низкоинтенсивное воспаление и программируемая клеточная гибель.
- Каспазы — ферменты, участвующие в процессах программируемой клеточной гибели и играющие ключевую роль в запуске апоптоза (невоспалительная форма клеточной гибели) и пироптоза (воспалительная форма клеточной гибели, сопровождающаяся высвобождением провоспалительных цитокинов).

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что сывороточные уровни каспазы-1 статистически значимо выше в сыворотке крови больных с ХСН, чем в группе без этого заболевания.
- При проведении анализа различий в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) было выявлено, что концентрация каспазы-8 при ХСН с низкой ФВ ЛЖ в 3 раза выше, чем в группе больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure (HF) is associated with a high hospitalization rate. The key molecular pathophysiological processes involved in the development of HF and specifying its severity are chronic low-grade inflammation and programmed cell death.
- Caspases are enzymes involved in programmed cell death processes and play a key role in triggering apoptosis (a non-inflammatory form of cell death) and pyroptosis (an inflammatory form of cell death with release of pro-inflammatory cytokines).

What might this study add?

- Serum caspase-1 levels were shown to be significantly higher in patients with HF than in non-HF individuals.
- An analysis of differences depending on the left ventricular ejection fraction (EF) revealed that the concentration of caspase-8 in HF with reduced EF was 3 times higher than in the group of patients with HF with preserved EF.

В современных исследованиях отмечается значимая роль ПКГ в развитии и прогрессировании ХСН. Существует несколько механизмов ПКГ, к которым относятся: апоптоз — невоспалительная форма ПКГ, которая характеризуется фрагментацией клеточного ядра и формированием апоптотических телец; одним из его ключевых белков является каспаза-8; пироптоз — воспалительная форма ПКГ, которая сопровождается разрывом клеточной мембраны и высвобождением провоспалительных цитокинов и белков инфламмосомного комплекса, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, структурный белок инфламмосомы NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3) и каспазу-1, которая играет ключевую роль в активации инфламмосомы; некроптоз — воспалительная форма ПКГ, сопровождающаяся разрывом мембраны клетки и выходом ее содержимого наружу; сочетает в себе черты апоптоза и некроза, но в отличие от последнего является регулируемым процессом, к ключевым белкам которого относятся RIPK1 и RIPK3 (receptor-interacting protein kinases) и MLKL (mixed lineage kinase domain like pseudokinase); и ферроптоз — ("окислительная" гибель клетки), молекулярные механизмы которого включают множество путей, регулирующих

метаболизм железа, перекисное окисление липидов и систему антиоксидантной защиты [11]. Нарушение баланса между процессами ПКГ в миокарде приводит к повреждению сердечной мышцы и, в конечном итоге, становится одной из причин развития ХСН [12]. Согласно современным представлениям, повреждение кардиомиоцитов при ХСН посредством механизмов ПКГ является одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания, способствуя неблагоприятным структурно-функциональным нарушениям в миокарде [13].

В клинической практике для постановки диагноза ХСН из лабораторных методов исследования используются количественное определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида, однако из-за низкой отрицательной прогностической ценности натрийуретических пептидов при ХСН [14], главным образом у пациентов с ожирением или почечной дисфункцией, возникают трудности в постановке диагноза, в связи с чем существует необходимость в поиске новых биохимических маркеров. Идентификация соединений, участвующих в биохимическом каскаде, который сопровождается хроническим низкоинтенсивным воспалением и/или ПКГ кардиомиоцитов с дальнейшим ремоделированием миокарда и исходом

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ХСН (n=54)	Группа контроля (n=100)	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	67,5 [59,0-72,0]	64,0 [59,0-69,5]	0,26
Мужчины, n (%)	35 (64,8)	49 (49,0)	0,07
Женщины, n (%)	19 (35,2)	51 (51,0)	
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	29,4 [27,9-32,9]	28,7 [26,5-31,7]	0,08
Анамнез, n (%):			
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	25 (46,3)	39 (39,0)	0,24
ИБС	40 (74,1)	47,0 (47,0)	0,001
ГБ	50 (92,6)	92 (92,0)	0,58
ФП	22 (40,7)	14 (14,0)	0,003
СД2	24 (44,4)	26 (26,0)	0,03
Подагра	10 (18,5)	7 (7,0)	0,06
Курение	34 (61,8)	52 (52,0)	0,23
Предшествующая терапия, n (%):			
β-блокаторы	46 (85,2)	81 (81,0)	0,66
Ингибиторы РААС	28 (51,8)	44 (44,0)	0,39
АМКР	8 (14,8)	9 (9,0)	0,29
Антикоагулянты	15 (27,7)	21 (21,0)	0,43
Статины	29 (53,7)	47 (47,0)	0,50
ИПП	16 (29,6)	36 (36,0)	0,48
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
I	8 (14,8)	—	—
II	29 (53,7)		
III	17 (31,5)		
Фенотип ХСН, n (%):			
ХСНсФВ (ФВ ≥50%)	33 (61,1)	—	—
ХСНунФВ (ФВ 41-49%)	7 (13,0)		
ХСНнФВ (ФВ ≤40%)	14 (25,9)		
САД, Ме [Q25-Q75]	127 [118-140]	130 [120-140]	0,32
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q25-Q75]	70 [65-80]	72 [70-80]	0,21
ЧСС, уд./мин; Ме [Q25-Q75]	68 [64-76]	67 [62-72]	0,10
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25-Q75]	179,0 [135,0-300,0]	61,5 [34,0-83,0]	0,001

Примечание: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибиторы протонной помпы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NYHA — New York Heart Association.

в ХСН, является актуальной задачей в современной кардиологии как для понимания механизмов развития ХСН, так и для диагностики, прогнозирования и поиска мишеней терапевтического воздействия. Сложность патогенеза ХСН, обусловленная одновременным участием множества биологических механизмов, не может быть полностью отражена одним показателем.

Выбор исследуемых анализов в текущей работе продиктован задачей изучить циркулирующие маркеры, ассоциированные с различными уровнями и патогенетическими звеньями хронического воспаления, включая классический цитокиновый механизм (ИЛ-6), секреторную активность жировой ткани, влияющую на провоспалительный/противовоспалительный баланс (адипокины: лептин и адипонектин), а также пироптоз, как разновидность ПКГ, связанной с воспалением (каспаза-1 и каспаза-8).

Цель исследования — провести сравнительный анализ комплекса биомаркеров ПКГ — каспаз-1, -8, адипоцитокинов — лептина, адипонектина и ИЛ-6 — у пациентов с ХСН и у лиц без данного заболевания.

Материал и методы

В исследование в качестве основной группы включены 54 пациента с диагнозом ХСН в возрасте от 59 до 72 лет, группу контроля составили 100 пациентов без ХСН в возрасте от 59 до 69 лет. Больные с ХСН распределены по фенотипам согласно фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) следующим образом: 33 пациента с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) (ФВ ≥50%), 7 пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ) (ФВ 41-49%), 14 пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (ФВ ≤40%). Анализируемые группы не различались по возрасту, полу и индексу массы тела. Взятие крови проводилось до назначения лечения в ста-

Таблица 2

Сывороточные концентрации анализируемых соединений в группах сравнения

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Пациенты с ХСН (n=54)	Группа контроля (n=100)	p
Каспаза-1, пг/мл	87,3 [63,2-119,2]	75,6 [50,9-101,3]	0,04
Каспаза-8, пг/мл	173,9 [56,7-458,9]	118,7 [42,9-300,5]	0,14
Лептин, нг/мл	14,3 [3,8-64,2]	19,2 [6,4-67,8]	0,31
Адипонектин, мкг/мл	7,9 [5,6-11,5]	8,1 [5,9-10,8]	0,81
ИЛ-6, пг/мл	4,6 [3,2-15,9]	3,5 [2,5-5,9]	0,01

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

ционаре, данные по предшествующей амбулаторной терапии приведены в таблице 1.

Все пациенты были госпитализированы в ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" (далее "НМИЦ ТПМ") Минздрава России в период с 01.10.2023 по 01.04.2025. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/23 от 18.09.2023). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст 55-75 лет, для основной группы — наличие подтвержденного диагноза ХСН в соответствии с уровнем систолической дисфункции ХСН_{нФВ} ≤40%, ХСН_{унФВ} 40-49% и ХСН_{сФВ} >50%, согласно критериям, представленным в клинических рекомендациях, наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности, структурные и/или функциональные изменения, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции [15, 16].

Критерии невключения: наличие острых инфекционных заболеваний на момент госпитализации, злокачественные новообразования и проведенная химиотерапия, лучевая терапия, заболевания, которые сопровождаются симптомами, сходными с таковыми при сердечной недостаточности (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., тяжелые пороки клапанов сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции. Всем пациентам при поступлении проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу.

С целью изучения биохимических маркеров образцы венозной крови были получены из кубитальной вены у пациентов натошак, до выполнения каких-либо инвазивных процедур. Кровь собирали в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания. После центрифугирования при 3000 g в течение 10 мин при +4 °С, полученную сыворотку аликвотировали в криопробирки. Биообразцы хранили в лаборатории "Банк биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России при -70 °С.

В рамках исследования были определены уровни каспазы-1, каспазы-8, ИЛ-6, лептина и адипонектина в образцах сыворотки крови. Для всех анализов использовался иммуноферментный анализ (ИФА), проводимый на планшетном ридере Multiscan FC (Thermo Scientific) под управлением программного обеспечения SkanIt RE 7.0.2. Для количественного определения каспазы-1 в не-

разбавленной сыворотке крови использовался стандартизированный набор для ИФА Quantikine ELISA Human Caspase-1 Immunoassay (Biotechne/R&D Systems, США). Минимальный порог обнаружения составил 0,68 пг/мл с калибровочным диапазоном от 0 до 400 пг/мл. Уровень каспазы-8 определяли с помощью сэндвич-ИФА, используя набор Human Caspase-8 ELISA Kit (производства Ray-Biotech, США). Минимальный порог обнаружения составил 14,5 пг/мл, а диапазон измерений от 0 до 4000 пг/мл. Сыворотка крови для анализа каспазы-8 была предварительно разведена в соотношении 1:1 в соответствии с рекомендациями производителя набора. Содержание ИЛ-6 в неразбавленной сыворотке измерялось с помощью стандартизированного набора реактивов "Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ, комплект 1" (Вектор-Бест, Россия). Минимальный порог — 0,5 пг/мл, а диапазон измерений — 0-300 пг/мл. Количественное определение лептина проводилось в неразбавленной сыворотке с использованием набора для ИФА "Leptin ELISA" (DVC, Канада). Минимальный порог обнаружения составил 0,5 нг/мл, а диапазон измерений от 0 до 100 нг/мл. Уровень адипонектина определялся методом конкурентного ИФА с применением реактивов "Human Adiponectin ELISA" (Biovendor, Чехия). Минимальный порог обнаружения для этого аналита составил 26 нг/мл, а диапазон измерений от 0,1 до 10 мкг/мл. Сыворотка крови для анализа адипонектина была предварительно разведена согласно инструкции производителя.

Статистический анализ выполнялся в программном пакете IBM SPSS Statistics (версия 22, IBM, США). В качестве методов непараметрической статистики применялись: U-критерий Манна-Уитни (для сравнения непрерывных переменных между группами) и точный 2-сторонний критерий Фишера (для анализа категориальных данных). Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для оценки диагностической эффективности анализов был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis). Для всех показателей и их соотношений была рассчитана площадь под кривой (AUC — area under curve), а также проводился расчет пороговых уровней (точек отсечения, cut-off) с учетом максимального коэффициента Юдена. Для оценки ассоциаций исследуемых факторов применялся логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR, odds ratio) и 95% доверительным интервалом (ДИ) с поправкой на возраст исследуемых больных. Уровень статистической значимости при проверке гипотез был принят <0,05.

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа ассоциации гиперсекреции каспазы-1 и ИЛ-6 с клинико-anamнестических факторами у исследуемых больных

Ковариаты	Гиперсекреция каспазы-1 (>93,4 пг/мл)		Гиперсекреция ИЛ-6 (>6,02 пг/мл)	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
ХСН (есть/нет)	2,330 (1,056-5,144)	0,036	2,181 (1,009-4,714)	0,047
ГБ (есть/нет)	0,457 (0,131-1,592)	0,219	1,906 (0,385-9,443)	0,430
ИБС (есть/нет)	0,431 (0,200-0,931)	0,062	1,497 (0,684-3,275)	0,313
СД2 (есть/нет)	2,182 (0,991-4,804)	0,063	2,057 (0,951-4,449)	0,067
Ожирение (есть/нет)	1,186 (0,563-2,499)	0,653	1,220 (0,575-2,592)	0,604
Подагра (есть/нет)	0,670 (0,199-2,254)	0,518	0,466 (0,130-1,660)	0,239

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ГБ — гипертоническая болезнь, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, OR — odds ratio (отношение шансов). Модель построена с применением логистического регрессионного анализа, с поправкой на возраст, при этом концентрации биомаркеров, распределенные бинарно согласно пороговому уровню, были взяты как зависимая переменная для каждой модели, а анамнестические факторы — в качестве ковариат.

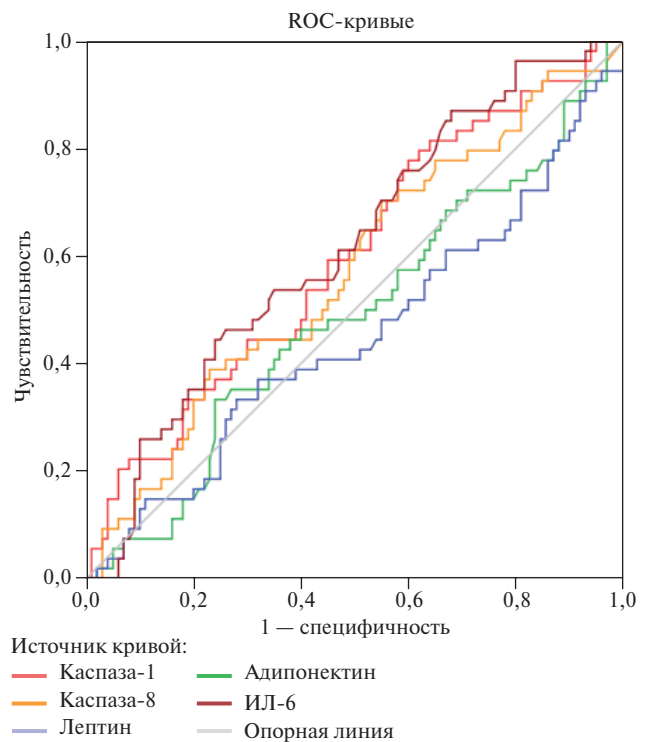
Результаты

Согласно результатам проведенного сравнительного анализа, у больных с ХСН выявлены статистически значимо более высокие уровни каспазы-1 (p=0,04) и ИЛ-6 (p=0,01) относительно группы контроля. В основной группе концентрация каспазы-1 составила 87,3 пг/мл что в 1,2 раза превышало Me уровня данного фермента в группе контроля, тогда как Me ИЛ-6 у больных ХСН была в 1,3 раза выше — 4,6 vs 3,5 пг/мл. Анализ концентраций каспазы-8, лептина и адипонектина не выявил статистически значимых различий концентраций данных анализов между группой больных ХСН и группой контроля (таблица 2).

С целью подтверждения потенциальной диагностической эффективности исследуемых биомаркеров был проведен ROC-анализ, который показал, что при сравнении группы ХСН с группой контроля наиболее высокие площади под кривой были характерны для каспазы-1 (AUC=0,598, p=0,046) и ИЛ-6 (AUC=0,617, p=0,017), тогда как для каспазы-8, лептина и адипонектина AUC была достаточно низкой, а различия не достигли статистической значимости (рисунок 1).

Для показателей, статистически различающихся между анализируемыми группами, были рассчитаны пороговые уровни (точки отсечения). Для каспазы-1 пороговый уровень составил 93,4 пг/мл, которому соответствовала диагностическая чувствительность 44,0%, при диагностической специфичности 70,0%, максимальный индекс Юдена — 0,14). Для ИЛ-6 был получен пороговый уровень 6,02 пг/мл, при котором диагностическая чувствительность и специфичность составили, соответственно — 46,3 и 74,0%, при индексе Юдена 0,203).

В связи с неоднородностью выборки и необходимостью оценки связи сопутствующих заболеваний с концентрациями исследуемых анализов, был проведен дополнительный регрессионный анализ



Расчет площади под кривой (AUC)

Показатель	AUC (95% ДИ)	Асимпт. значение (p)
Каспаза-1	0,598 (0,504-0,692)	0,046
Каспаза-8	0,572 (0,477-0,667)	0,143
Лептин	0,451 (0,352-0,549)	0,314
Адипонектин	0,488 (0,391-0,585)	0,811
ИЛ-6	0,617 (0,526-0,708)	0,017

Рис. 1 Результаты ROC-анализа эффективности каспаз, адипоцитоклинов и ИЛ-6 при ХСН.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — Area Under Curve (площадь под кривой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 4

Результаты регрессионного анализа факторов, ассоциированных с ХСНнФВ

Ковариаты	OR (95% ДИ)	p
ГБ (есть/нет)	1,384 (0,136-13,995)	0,783
ИБС (есть/нет)	4,388 (0,871-22,113)	0,073
СД2 (есть/нет)	2,520 (0,701-9,057)	0,157
Ожирение (есть/нет)	0,788 (0,137-4,545)	0,790
Каспаза-8 (высокий/низкий)	4,994 (1,457-17,120)	0,011

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ГБ — гипертоническая болезнь, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, OR — odds ratio (отношение шансов). Модель построена с применением логистического регрессионного анализа, с поправкой на возраст, при этом наличие ХСНнФВ, было взято в модель как зависимая переменная, а анамнестические факторы и выявленная гиперсекреция каспазы-8 (высокий ≥ 344 пг/мл/низкий < 344 пг/мл) — в качестве ковариат.

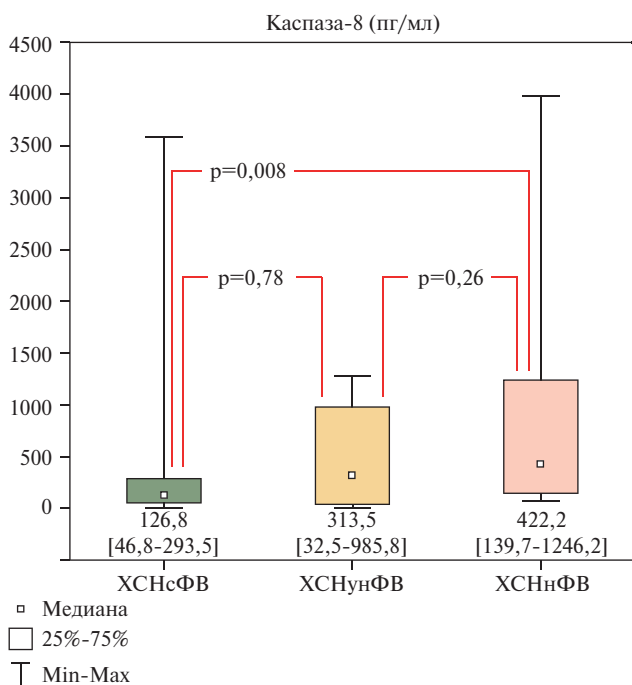


Рис. 2 Концентрация каспазы-8 в зависимости от фенотипа ХСН. Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН со сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

факторов, ассоциированных с гиперсекрецией каспазы-1 и ИЛ-6 (таблица 3), который показал статистически значимые ассоциации с наличием ХСН — для каспазы-1: OR 2,330; 95% ДИ: 1,056-5,144 ($p=0,036$), для ИЛ-6 — 2,181; 95% ДИ: 1,009-4,714 ($p=0,047$).

При анализе корреляций между ФВ ЛЖ и сывороточными концентрациями исследуемых мар-

керов была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между уровнем каспазы-8 и ФВ ЛЖ, $R=-0,28$ ($p=0,04$), таким образом, чем ниже ФВ, тем выше уровень каспазы-8. Дополнительно был проведен сравнительный анализ уровней данного фермента в группах пациентов с различными фенотипами ХСН по ФВ ЛЖ. Согласно полученным данным, Ме [Q25-Q75] уровня каспазы-8 при ХСНнФВ составила 422,2 пг/мл [139,7-1246,2], что было статистически значимо ($p=0,008$) в 3 раза выше, чем в группе больных с ХСНсФВ: 126,8 [46,8-293,5] пг/мл (рисунок 2). Для других анализируемых соединений статистически значимых различий в зависимости от фенотипа ХСН получено не было.

Проведенный ROC-анализ при сравнении уровня каспазы-8 между группой больных с ХСНнФВ относительно больных без ХСНнФВ показал AUC=0,735 (95% ДИ: 0,62-0,85), асимптотическое значение $p=0,004$. Нами был рассчитан пороговый уровень для каспазы-8, составивший 344 пг/мл, при котором диагностическая чувствительность составила 64,3%, специфичность 77,1%, максимальный индекс Юдена — 0,414. Далее был проведен дополнительный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с наличием ХСНнФВ в качестве зависимой переменной, а также клинико-анамнестическими факторами и наличием гиперсекреции каспазы-8 в качестве ковариат (таблица 4). Выявлена статистически значимая ассоциация наличия в анамнезе ХСНнФВ и гиперсекреции каспазы-8: OR 4,994; 95% ДИ: 1,457-17,120 ($p=0,011$).

Обсуждение

Анализ комплекса биомаркеров у пациентов с ХСН, выполненный в настоящем исследовании, продемонстрировал статистически значимо более высокие уровни каспазы-1 и ИЛ-6 у этих больных относительно лиц без ХСН. Современная научная литература, включая работы российских и зарубежных авторов, охватывает обширный круг исследований, посвященных анализу различных биохимических маркеров и их комбинаций при ХСН. Полученные нами данные о статистически значимом повышении концентраций ИЛ-6 при ХСН согласуются с результатами более ранних отечественных и зарубежных исследований, в соответствии с которыми уровни этого цитокина ассоциированы с наличием в анамнезе данной нозологии [17-19]. Кроме того, ИЛ-6 рассматривается как фактор, связанный с неблагоприятным прогнозом у больных ХСН [20-22].

Следует отметить, что в литературе практически не приводятся данные об изучении каспазы-1 в сыворотке крови больных с ХСН. Ближайшие по тематике работе посвящены анализу белкового комплекса, связанного с каспазой-1, а именно инфлам-

масомы NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3). Так, на сегодняшний день описано несколько экспериментальных исследований, в которых был изучен уровень цитокинов, образующихся в ходе фермент-субстратного взаимодействия каспазы-1 и предшественников провоспалительных цитокинов (про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18); следовательно, уровень зрелых форм (ИЛ-1 β и ИЛ-18) косвенно отражает активность каспазы-1. Так, в эксперименте Deng Y, et al. было показано, что у мышей с ХСН в миокарде в избытке образуются ИЛ-1 β и ИЛ-18 [23]. Согласно исследованию Zeng Z, et al. на мышинных моделях дилатационной кардиомиопатии в сердечной ткани была обнаружена гиперактивация инфламмосомы NLRP3, ведущая к пироптозу кардиомиоцитов [24]. Полученные в настоящем исследовании данные о статистически значимо более высоких концентрациях каспазы-1 у больных ХСН косвенно согласуются с результатами экспериментальных исследований других авторов, показавших, что гиперсекреция белков инфламмосомы NLRP3 является фактором, связанным со структурно-функциональными нарушениями в миокарде [23].

Несмотря на малое количество исследований, посвященных изучению каспаз у больных с ХСН, в современной научной литературе приведен ряд результатов по их изучению у пациентов с другими ССЗ, которые могут приводить к развитию ХСН. Одним из распространенных сопутствующих состояний, приводящих к формированию фенотипа ХСНнФВ, является ишемическая болезнь сердца. Так, в клиническом исследовании Логаткиной А. В. и др. уровень каспазы-1 у пациентов со стенокардией напряжения II-III функциональных классов по сравнению с практически здоровыми лицами был, в среднем, снижен на 35,8% ($p=0,44$), а в группе с нестабильной стенокардией — на 51,4% ($p=0,001$) [25]. В исследовании Shi X, et al. (2015), в атеросклеротических бляшках сонных артерий была обнаружена повышенная экспрессия компонентов инфламмосомы NLRP3 — ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD), каспазы-1, ИЛ-1 β , ИЛ-18, чего не отмечалось в здоровых брыжеечных артериях. При анализе экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты и исследуемых белков, было установлено, что нестабильные бляшки характеризуются более выраженной экспрессией ASC, каспазы-1, ИЛ-1 β , ИЛ-18 по сравнению со стабильными [26]. В работе Попова С. С. и др. (2017) у пациентов с неалкогольным жировым стеатогепатитом, развившимся на фоне СД2 типа, который часто сопутствует ХСН, была выявлена более высокая активность каспазы-1 — $19,84 \pm 0,44$ по сравнению с контрольной группой — $5,68 \pm 0,32$ пмоль/мин/мг белка ($p < 0,05$); в свою очередь, активность каспазы-3 в основной группе составила

$10,26 \pm 0,51$, в группе контроля — $5,72 \pm 0,29$ пмоль/мин/мг белка ($p < 0,05$), что указывает на повышенные апоптотической и пироптотической активности при СД2 [27]. Результаты крупного исследования Zhang Y, et al. (2025) охватившего 41 499 участников, показали, что у 11,7% из них в течение 13,6 лет наблюдения развились различные ССЗ, риск которых был статистически значимо связан с более высоким уровнем каспазы-1 в плазме крови: отношение рисков (HR, hazard ratio) = 1,11, 95% ДИ: 1,04-1,19 [28].

В настоящем исследовании статистически значимых различий в уровнях лептина, адипонектина и каспазы-8 в зависимости от наличия ХСН получено не было. В то же время, в исследовании, проведенном Драпкиной О. М. и др., была выявлена ассоциация между уровнем каспазы-8 и степенью ожирения [29], которое является одним из самых распространенных сопутствующих состояний для ХСН. В исследовании Горшуновой Н. К. и др. было показано, что у больных АГ наблюдается статистически значимое увеличение концентраций каспазы-8 и каспазы-3 по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о выраженной активации апоптоза в эндотелиальных клетках при АГ [30], которая является еще одним из распространенных сопутствующих заболеваний при ХСН.

Обращают на себя внимание результаты настоящего исследования, показавшие статистически значимые более высокие концентрации каспазы-8 у больных с ХСНнФВ. Согласно исследованию Olivetti G, et al., отмечено усиление процессов апоптоза после повреждения миокарда вследствие ишемии, реперфузии и инфаркта [31]. Каспаза-8 способна приводить к ПКГ как по механизму апоптоза, так и пироптоза вследствие расщепления белка гасдермина D каспазой-8 [32]. Каспаза-8 также является одним из ключевых регуляторов инфламмосомы NLRP3, запуская ее активацию [33, 34]. Гиперсекреция каспазы-8 у пациентов с ХСНнФВ запускает преимущественно апоптотическую гибель клетки, но нельзя исключить ее влияние и на процесс пироптоза, запуск которого реализуется посредством инфламмосомы NLRP3, однако, по мнению авторов исследования, вопрос, каким образом каспаза-8 запускает инфламмосомный путь активации пироптоза, остается открытым [35].

Суммируя результаты настоящего исследования и работы отечественных и зарубежных авторов, можно предположить, что ферменты класса каспаз, регулирующие процессы апоптоза и пироптоза, могут быть ассоциированы с патогенезом ХСН. Потенциальная диагностическая информативность повышенного уровня каспазы-1 и ИЛ-6 при ХСН различных фенотипов достаточно низкая ($AUC < 0,7$), в то же время для каспазы-8, получена более высокая $AUC = 0,735$ относительно группы

больных с ХСНнФВ, однако данные результаты получены на относительно небольшой выборке больных и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является относительно небольшой объем выборки, который не позволил провести всесторонний анализ клинико-анамнестических факторов, способных оказывать влияние на концентрации анализируемых соединений. Неоднородный характер выборки больных с ХСН, куда вошли различные фенотипы, с одной стороны, позволил провести дополнительный анализ различий между группами с различной ФВ, но с другой стороны, является ограничением текущего исследования.

Еще одним ограничением текущего исследования являлся неоднородный состав контрольной группы, которая в то же время сопоставима с основной группой по возрастно-половому признаку, что соответствует критериям для сравнения лабораторных показателей. Для оценки влияния клинической неоднородности выборки нами предпринят дополнительный многофакторный анализ, который, хотя и позволил построить статистически-значимые модели, также попадает

под ограничения, связанные с относительно небольшим объемом выборки.

Заключение

В ходе настоящего исследования выявлена связь повышенных сывороточных концентраций каспазы-1 и ИЛ-6 с наличием ХСН, при этом концентрация каспазы-8 ассоциировалась со сниженной ФВ ЛЖ и была статистически значимо более высокой в подгруппе с ХСНнФВ, чем при других фенотипах. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о повышенной активности процессов ПКГ при ХСН, что требует дальнейшего изучения и валидации.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Литература/References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
- 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 СН в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Dye C, Cruz MD, Larsen T, et al. A review of the impact, pathophysiology, and management of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart J Plus.* 2023;18:33:100309. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100309.
- Amara M, Stoler O, Birati EY. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Heart Failure. *Cells.* 2025;14(14):1117. doi:10.3390/cells14141117.
- Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849-63. doi:10.1007/s10557-020-07071-0.
- Chou CH, Hung CS, Liao CW, et al. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114:690-702. doi:10.1093/cvr/cvy013.
- Mir SA, Chatterjee A, Mitra AS, et al. Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) attenuates interleukin-6 (IL-6)-induced collagen synthesis and resultant hypertrophy in rat heart. *J Biol Chem.* 2012;287:2666-77. doi:10.1074/jbc.M111.246173.
- Timper K, Denson JL, Steculorum SM, et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep.* 2017;19(2):267-80. doi:10.1016/j.celrep.2017.03.043.
- Ozmen A, Nwabuobi C, Tang Z, et al. Leptin-Mediated Induction of IL-6 Expression in Hofbauer Cells Contributes to Preeclampsia Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):135. doi:10.3390/ijms25010135.
- Sano E, Kazaana A, Tadakuma H, et al. Interleukin-6 sensitizes TNF- α and TRAIL/Apo2L dependent cell death through upregulation of death receptors in human cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(7):119037. doi:10.1016/j.bbamcr.2021.119037.
- Wu D, Deng D, Tang B. Programmed Cell Death in Heart Failure: Mechanisms, Impacts, and Therapeutic Prospects. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(7):38407. doi:10.31083/RCM38407.
- Zhou L, Sun J, Gu L, et al. Programmed Cell Death: Complex Regulatory Networks in Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 26:9:794879. doi:10.3389/fcell.2021.794879.
- Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1765-817. doi:10.1152/physrev.00022.2018.
- Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, 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(2):372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
- McDonagh TA, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5168. doi:10.1015829/1560-4071-2023-5168. EDN: SJMKK.
- 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.) Галевич А. С., Те-

- рещенко 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.
17. Smirnova MP, Chizhov PA, Baranov AA, et al. Inflammation markers interleukin-6, c-reactive protein and hepcidin in chronic heart failure and iron deficiency patients. Medical newsletter of Vyatka. 2022;2(74):47-53. (In Russ.) Смирнова М. П., Чижов П. А., Баранов А. А. и др. Маркеры воспаления интерлейкин-6, с-реактивный белок и гепсидин у больных с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Вятский медицинский вестник. 2022;2(74):47-53. doi:10.24412/2220-7880-2022-274-47-53.
 18. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. Cytokine. 2010;49(3):264-8. doi:10.1016/j.cyt.2009.11.006.
 19. Ankudinov AS, Kalyagin AN, Vikhareva EE. Associations of interleukin-6 and interleukin-10 with some indicators of the severity of chronic heart failure against the background of rheumatoid arthritis. Transbaikalian medical bulletin. 2021;(2):10-7. (In Russ.) Анкудинов А. С., Калягин А. Н., Вихарева Е. Э. Ассоциации интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с некоторыми показателями тяжести течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. Забайкальский медицинский вестник. 2021;(2):10-7. doi:10.52485/19986173_2021_2_10.
 20. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000;102(25):3060-7. doi:10.1161/01.cir.102.25.3060.
 21. Loney L, Jackson CE, Adamson C, et al. Adverse Outcomes Associated With Interleukin-6 in Patients Recently Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2023;16(4):e010051. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010051.
 22. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. Med Arch. 2016; 70(4):252-5. doi:10.5455/medarh.2016.70.252-255.
 23. Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF. Circ Res. 2021; 128(2):232-45. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317933.
 24. Zeng C, Duan F, Hu J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy. Redox Biol. 2020;34:101523. doi:10.1016/j.redox.2020.101523.
 25. Logatkina AV, Bondar SS, Arjnikov VV. The conditions of production of cytokines, soluble of co-stimulatory molecules, intracellular signaling pathways and nitric oxide in patients with coronary heart disease on the background of low-intensity microwave therapy. Journal of New Medical Technologies. 2016;10(1):82-92. (In Russ.) Логаткина А. В., Бондарь С. С., Аржников В. В. Продукция цитокинов, растворимых форм ко-стимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микро-волновой терапии. Вестник новых медицинских технологий. 2016;10(1):82-92. doi:10.12737/18560.
 26. Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(11):2455-66. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.024.
 27. Popov SS, Pashkov AN, Esaulenko IE, et al. Antiapoptotic effect of melatonin in nonalcoholic steatohepatitis developing in patients with type 2 diabetes mellitus. Problems of Endocrinology. 2017;63(3):162-8. (In Russ.) Попов С. С., Пашков А. Н., Есауленко И. Э. и др. Антиапоптотическое действие мелатонина при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(3):162-8. doi:10.14341/probl2017633162-168.
 28. Zhang Y, Huang Y, Hu S, et al. Associations between plasma caspase-1 levels and cardiovascular disease, with the mediating role of metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2025;401:119090. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.119090.
 29. Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. The Study of the Extent of Apoptosis in Patients With Metabolic Syndrome by Assessing the Level of Caspase-8 in Blood Plasma. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks]. 2017;1(1):79-83. (In Russ.) Дранкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Изучение степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом путем оценки уровня каспазы-8 в плазме крови. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017;1(1):79-83.
 30. Gorshunova NK, Shevchenko YuF. Pathogenetic significance of subclinical inflammatory and apoptotic markers in elderly women with essential arterial hypertension. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(1):47-52. (In Russ.) Горшунова Н. К., Шевченко Ю. Ф. Патогенетическое значение маркеров субклинического воспаления и апоптоза при эссенциальной артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(1):47-52. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-47-52.
 31. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med. 1997;336(16):1131-41. doi:10.1056/NEJM199704173361603.
 32. Pang J, Vince JE. The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death. Semin Immunol. 2023;70:101832. doi:10.1016/j.smim.2023.101832.
 33. Petrilli V, Papin S, Dostert C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. Cell Death Differ. 2007;14(9):1583-9. doi:10.1038/sj.cdd.4402195.
 34. Muñoz-Planillo R, Kuffa P, et al. K⁺-efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. Immunity. 2013;27:38(6):1142-53. doi:10.1016/j.immuni.2013.05.016.
 35. Chen KW, Demarco B, Heilig R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pannexin-1 to drive NLRP3 inflammasome assembly. EMBO J. 2019;38(10):e101638. doi:10.15252/embj.2019101638.

Клинико-морфологические особенности диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на новые маркеры миокардиального ремоделирования

Старченко А. Д.¹, Лискова Ю. В.², Стадников А. А.¹, Жаргасова В. А.¹

¹ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, Оренбург; ²ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить новые биомаркеры, а также клинические и морфологические особенности ремоделирования миокарда у пациентов с диабетическим фенотипом (ДФ) хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), госпитализированных для проведения планового аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы. Исследованы 120 пациентов обоего пола с ХСНсФВ — 60+60 (с/без сахарного диабета 2 типа — СД2Т) I-IIА стадии, I-III функциональный класс на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Помимо стандартного обследования всем определялись уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида и окситоцина (Ох) в крови, типы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции, рассчитывался индекс глобальной функции ЛЖ, выполнялось общегистологическое и иммуногистохимическое (каспаза-3, bcl-2, ki-67 и окситоциновые рецепторы) исследования биоптатов миокарда ушка правого предсердия.

Результаты. Ремоделирование миокарда при ДФ ХСНсФВ характеризовалось преобладанием эксцентрической гипертрофии (43%), диастолической дисфункции 2 типа ($p=0,028$), более низкой фракции выброса ЛЖ ($p=0,002$) и более низкого индекса глобальной функции ЛЖ ($p=0,042$) в сравнении с пациентами без СД2Т. Морфологический профиль миокарда при ДФ ХСНсФВ продемонстрировал значимую активацию ангиогенеза ($p=0,006$), апоптоза ($p<0,001$) и пролиферативного потенциала кардиомиоцитов ($p=0,049$). Выявленные изменения сопровождалось выраженным снижением уровня Ох в крови ($p<0,001$) и высокой экспрессией окситоциновых рецепторов ($p<0,001$) в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ по сравнению с группой без СД2Т.

Заключение. Отличительной особенностью маркерной панели ремоделирования миокарда при ДФ ХСНсФВ у пациентов в настоящем исследовании стали низкий уровень Ох в крови и высокий индекс апоптоза кардиомиоцитов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ремоделирование, миокард, окситоцин, апоптоз.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам кардиохирургического отделения ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова" во главе с к.м.н., врачом-кардиохирургом высшей категории Рожковым В. О. за помощь в наборе биоматериала.

Поступила 21/08-2025

Рецензия получена 02/09-2025

Принята к публикации 24/09-2025



Для цитирования: Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А., Жаргасова В. А. Клинико-морфологические особенности диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на новые маркеры миокардиального ремоделирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4551. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4551. EDN: SGMBVX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doctormastenka@mail.ru

[Старченко А. Д.* — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7892-1841, Лискова Ю. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6271-8841, Стадников А. А. — д.б.н., профессор, профессор кафедры эмбриологии, цитологии и гистологии, ORCID: 0000-0002-6107-0534, Жаргасова В. А. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1437-8250].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460014, Россия; ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Москва, 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Orenburg State Medical University, Sovetskaya str. 6, Orenburg, 460014, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, bld. 6, Moscow, 117513, Russia.

Clinical and morphological features of the diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: focus on novel markers of myocardial remodeling

Starchenko A. D.¹, Liskova Yu. V.², Stadnikov A. A.¹, Zhargasova V. A.¹

¹Orenburg State Medical University. Orenburg; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study novel biomarkers, as well as clinical and morphological features of myocardial remodeling, in patients with the diabetic phenotype (DP) of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) hospitalized for elective coronary artery bypass grafting.

Material and methods. A total of 120 patients of both sexes with stage I-IIA, class I-III HFpEF (60+60) (with or without type 2 diabetes (T2D)), and underlying coronary artery disease and hypertension were studied. In addition to standard examinations, blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and oxytocin were measured, along with assessment of left ventricular (LV) myocardial remodeling and diastolic dysfunction types. The global LV function index was calculated, and general histological and immunohistochemical (caspase-3, bcl-2, ki-67, and oxytocin receptors) investigations of right atrial appendage myocardial biopsies were performed.

Results. Myocardial remodeling in DP of HFpEF was characterized by the predominance of eccentric hypertrophy (43%), type 2 diastolic dysfunction ($p=0,028$), lower LV ejection fraction ($p=0,002$), and lower LV global function index ($p=0,042$) compared to patients without T2D. The morphological profile of the myocardium in DP of HFpEF demonstrated significant activation of angiogenesis ($p=0,006$), apoptosis ($p<0,001$), and proliferative potential of cardiomyocytes ($p=0,049$). The identified changes were accompanied by a significant decrease in blood oxytocin level ($p<0,001$) and high expression of oxytocin receptors ($p<0,001$) in the myocardium of patients with DP of HFpEF compared to the group without T2D.

Conclusion. A distinctive feature of the myocardial remodeling marker panel in patients with HFpEF in this study was a low blood oxytocin level and a high cardiomyocyte apoptosis index.

Keywords: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, remodeling, myocardium, oxytocin, apoptosis.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The team of authors expresses its gratitude to the staff of the cardiac surgery department of the V.I. Voynov State Medical University, headed by V.O. Rozhkov, PhD, cardiac surgeon of the highest category, for their help in recruiting biomaterial.

Starchenko A. D.* ORCID: 0000-0002-7892-1841, Liskova Yu. V. ORCID: 0000-0001-6271-8841, Stadnikov A. A. ORCID: 0000-0002-6107-0534, Zhargasova V. A. ORCID: 0000-0003-1437-8250.

*Corresponding author:
doctornastenka@mail.ru

Received: 21/08-2025

Revision Received: 02/09-2025

Accepted: 24/09-2025

For citation: Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., Zhargasova V. A. Clinical and morphological features of the diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: focus on novel markers of myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4551. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4551. EDN: SGMVX

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДД — диастолическая дисфункция, ДФ — диабетический фенотип, ИГФ — индекс глобальной функции, КМЦ — кардиомиоцит(-ы), ЛЖ — левый желудочек, ОП — объемная плотность, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СД2Т — СД 2 типа, УПП — ушко правого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association, Ох — окситоцин, ОхР — окситоциновые рецепторы.

Введение

Фундаментальной основой синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), характеризующегося в последнее десятилетие преобладающим ростом распространенности и высоким уровнем смертности, является ремоделирование сердца. В основе структурно-функциональной реорганизации миокарда, развивающейся в ответ на перегрузку объемом/давлением или утрату части жизнеспособного миокарда лежат геномные, молекулярно-клеточные и метаболические нарушения [1].

Ведущими факторами риска сложного фенотипа ХСНсФВ считаются артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2Т). Сочетание ХСНсФВ и СД2Т большинство исследователей относят к отдельному часто встречающемуся и крайне неблагоприятному субфенотипу [2]. СД2Т представляет собой метаболическое заболевание, патогенетическую основу которого составляет хроническая гипергликемия и инсули-

норезистентность [3], выступающие триггерами патологического каскада клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к развитию макро- и микрососудистых осложнений [4].

Отличительной особенностью патогенеза ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, считается формирование диабетической кардиомиопатии. При диабетической кардиомиопатии создаются условия/субстраты и индукторы/триггеры, активирующие сигнальные пути клеточной гибели [5]. Вклад различных видов программируемой/непрограммируемой клеточной смерти в ремоделирование миокарда и развитие фенотипа ХСНсФВ остается предметом активных дискуссий [1, 6].

Актуальным направлением исследований, нацеленных на изучение механизмов модуляции вегетативного дисбаланса при ХСНсФВ, является изучение роли окситоцинергической системы [7]. Установлено, что окситоцин (Ох) реализует свое влияние на миокард через центральные и периферические механизмы с участием окситоциновых ре-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ремоделирование миокарда у большинства пациентов с фенотипом хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) характеризуется концентрической гипертрофией, прогрессированием диастолической дисфункции, основой которых выступает гипертрофия и диффузный фиброз сердечной мышцы.
- Основным диагностическим/прогностическим маркером ХСН является N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Что добавляют результаты исследования?

- Ремоделирование миокарда у пациентов с диабетическим фенотипом ХСНсФВ на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии характеризуется преобладанием эксцентрической гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункцией 2 типа на фоне выраженного апоптоза кардиомиоцитов, активации пролиферативного потенциала и ангиогенеза в миокарде.
- Низкий уровень окситоцина в крови является отличительной особенностью диабетического фенотипа ХСНсФВ при сопоставимом повышении N-концевого промозгового натрийуретического пептида в общей когорте пациентов с ХСНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Myocardial remodeling in most patients with the heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) phenotype is characterized by concentric hypertrophy and progressive diastolic dysfunction, which are based on myocardial hypertrophy and diffuse fibrosis.
- The main diagnostic/prognostic marker of HF is N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

What might this study add?

- Myocardial remodeling in patients with the diabetic phenotype of HFpEF against the background of coronary artery disease and hypertension is characterized by the predominance of eccentric left ventricular hypertrophy, type 2 diastolic dysfunction with pronounced cardiomyocyte apoptosis, activation of proliferative potential and angiogenesis in the myocardium.
- Low blood oxytocin levels are a distinctive feature of the diabetic phenotype of HFpEF, with a comparable increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the general cohort of patients with HFpEF.

цепторов (OxR). Присутствие Ox и его рецепторов в кардиомиоцитах (КМЦ) и эндотелиальных клетках сосудов сердца подчеркивает его важную аутокринно/паракринную функцию [8]. Трансляционный кардиопротективный, прорегенераторный и глюкорегуляторный потенциал Ox, продемонстрированный в ряде работ [8-10], позволяет его рассматривать как новую диагностическую и терапевтическую мишень при ХСНсФВ и СД2Т.

Таким образом, целью настоящей работы стало изучение новых биомаркеров, а также клинических и морфологических особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с диабетическим фенотипом (ДФ) ХСНсФВ, госпитализированных для проведения планового аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы

Представленное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 25.09.2020г (протокол № 256). Все участники были проинформированы об этапах работы и подписали добровольное согласие. Тип исследования — одномоментное, когортное.

В группу исследования вошли 120 пациентов обоего пола с ХСНсФВ I-IIА стадии, I-III функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), 50% в сочетании с СД2Т (30 мужчин и 30 женщин), 50% без СД2Т (30 мужчин и 30 женщин), имеющие многососудистое поражение коронарных артерий атеросклеротического генеза и поступающие на плановое АКШ в кардиохирургическое отделение ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова". Набор участников проводился в период с января 2021г по июнь 2022г.

Диагноз ХСН был установлен согласно современным клиническим рекомендациям, стадия — в соответствии с классификацией Стражеско-Василенко, фенотип — с учетом фракции выброса (ФВ) ЛЖ, ФК — по NYHA [11].

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 45 до 75 лет с ХСНсФВ (ФВ $\geq 50\%$), I-III ФК (симптомы + признаки ХСН; уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл; эхокардиографические показатели: ФВ $\geq 50\%$, наличие структурных изменений сердца — увеличение левого предсердия и/или гипертрофия ЛЖ; диастолическая дисфункция (ДД) — на фоне ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения III-IV ФК, АГ с/без СД2Т; наличие показаний для выполнения планового АКШ (многососудистое поражение с критическими стенозами коронарных артерий) и под-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия СД2Т, n (%); M±SD, Me [Q25; Q75]

Показатель	Пациенты ХСНсФВ и СД2Т, n=60	Пациенты с ХСНсФВ без СД2Т, n=60	p
Возраст, лет	66,5 [62,0; 70,5]	65,0 [60,0; 69,0]	0,116
АГ, n (%): 1 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	—
2 ст.	0 (0,0)	4 (7,0)	0,043
3 ст.	60 (100,0)	56 (93,0)	0,022
ИБС, n (%): ФК II	10 (17,0)	12 (20,0)	0,638
ФК III	50 (83,0)	48 (80,0)	0,137
ИМ, n (%)	41 (68,0)	31 (52,0)	0,046
ХСН, n (%): ФК I	2 (3,0)	3 (5,0)	0,649
ФК II	37 (62,0)	44 (73,0)	0,174
ФК III	21 (35,0)	13 (22,0)	0,106
ШОКС, балл	4,8±1,2	4,6±1,2	0,442
Миннесотский опросник, балл	31,2±13,4	27,4±13,7	0,077
ТШХ, м	315,8±47,7	325,7±59,6	0,178
ИМТ, кг/м ²	31,4 [27,7; 34,4]	28,8 [26,0; 31,2]	0,006
Нормальная масса тела, n (%)	3 (5,0)	7 (12,0)	0,188
Избыточная масса тела, n (%)	19 (32,0)	28 (47,0)	0,044
Ожирение 1 ст., n (%)	26 (43,0)	17 (28,0)	0,048
Ожирение 2 ст., n (%)	10 (17,0)	7 (12,0)	0,434
Ожирение 3 ст., n (%)	2 (3,0)	1 (2,0)	0,560
ИК Charlson	7,0 [5,5; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Избыточная масса тела — 25,0-29,9 кг/м², ИК — индекс коморбидности, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, Нормальная масса тела — ИМТ 18,5-24,9 кг/м², Ожирение 1 ст. — ИМТ 30,0-34,9 кг/м², Ожирение 2 ст. — 35,0-39,9 кг/м², Ожирение 3 ст. — ИМТ ≥40,0 кг/м², ТШХ — тест с 6-мин. ходьбой, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния; при p<0,05 различия достоверны, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

писание добровольного информированного согласия до начала исследования.

Не включали в исследование пациентов с первичными кардиомиопатиями, врожденными пороками сердца, острыми воспалительными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения, хронической болезнью почек С3б-С5, тяжелыми поражениями печени (превышение показателей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в >3 раза), онкологическими заболеваниями любой локализации, больных с др. нарушениями углеводного обмена — нарушением гликемии натощак или толерантности к глюкозе, СД I типа и другими типами СД, нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, а также при отказе больных от участия в исследовании.

Помимо стандартного лабораторного исследования с оценкой содержания NT-proBNP ("NT-proBNP-ИФА-БЕСТ", Вектор-Бест, Россия) в крови больных с ХСНсФВ с/без СД определяли уровень Ох (Cloud-Clone Corp., КНР) методом иммуноферментного анализа.

На основе полученных эхокардиографических данных (ультразвуковой сканер ACUSON Sequoia, Германия) были определены типы ремоделирования миокарда ЛЖ, нарушения диастолической функции [11, 12] и индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ по формуле:

$[УО]/[(КДО ЛЖ+КСО ЛЖ)/2+объем миокарда ЛЖ] \times 100\%$, где КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, УО — ударный объем

(объем миокарда ЛЖ — отношение массы миокарда ЛЖ к его плотности, равной 1,05 г/мл) [13].

Миокард ушка (УПП) правого предсердия (ПП), резецированного на этапе каталитической ПП и нижней полой вены при АКШ, был изучен комплексно с помощью общегистологического, морфометрического [14] и иммуногистохимического [15] методов с оценкой экспрессии маркеров апоптоза каспазы-3/bcl-2 (B-cell lymphoma 2), пролиферации ki-67 и ОхR (Cloud-Clone Corp., КНР). Анализ микропрепаратов проводили на микроскопе МХ-300Т "MikroOptix" (Австрия) при увеличении ×400 в соответствии с разработанными ранее стандартами с применением программы "ImageJ 1.48v" (США).

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (при n>50) или Шапиро-Уилка (при n<50). Количественные данные представляли в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения признаков; в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [Q25; Q75] — в случае распределения, отличного от нормального. Статистическую значимость различий количественных данных определяли по U-критерию Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального) и по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения). Качественные переменные были представлены в %, для сравнения использовали критерий χ^2 Пир-

сона с поправкой на непрерывность Йейтса. При $p < 0,05$ данные считались статистически достоверными.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов развитие ХСНсФВ было обусловлено ишемической болезнью сердца в сочетании с АГ. Продолжительность СД2Т (Ме [Q25; Q75]) составила 7,0 [6,0; 9,5] лет. Согласно полученным данным больные с ДФ ХСНсФВ имели тенденцию к более тяжелому течению ХСН (чаще встречался ФК III, меньшее расстояние при тесте 6-минутной ходьбы) и худшему качеству жизни, значительно большую коморбидную нагрузку в сравнении с пациентами без СД2Т. У исследуемых с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, статистически чаще в анамнезе встречался инфаркт миокарда, АГ имела более тяжелое клиническое течение, несмотря на получаемую антигипертензивную терапию. Кроме того, больные с ДФ ХСН имели достоверно более высокий индекс массы тела, у них чаще, чем у пациентов без СД2Т, встречалось ожирение (таблица 1).

Анализ уровней циркулирующих биомаркеров выявил следующую особенность: группы с ХСНсФВ с/без СД2Т ($p=0,378$) не различались по

содержанию NT-proBNP, в свою очередь, уровень Ох в крови оказался достоверно более низким в условиях хронической гипергликемии ($p < 0,001$) (рисунок 1).

Согласно данным эхокардиографии в группе пациентов с ДФ ХСНсФВ по сравнению с теми, у кого СД2Т не было, получены значимо меньшие значения ФВ ЛЖ — $51,7 \pm 2,8$ vs $61,9 \pm 8,4\%$ ($p=0,002$), ИГФ ЛЖ — $24,5 \pm 6,3$ vs $25,4 \pm 4,5$ ($p=0,042$), индексированного объема левого предсердия — $37,1 \pm 8,4$ vs $34,6 \pm 9,7$ мл/м² ($p=0,043$), а размеры ПП — $50,1 \pm 8,1$ vs $48,6 \pm 5,4$ мм ($p=0,037$), правого желудочка — $28,0 \pm 3,3$ vs $26,6 \pm 3,9$ мм ($p=0,044$), систолическое давление в легочной артерии — $29,3 \pm 6,1$ vs $27,1 \pm 4,9$ мм рт.ст. ($p=0,031$) — достоверно больше, чем у больных без СД2Т. При оценке индекса массы миокарда ЛЖ достоверных различий между группами не выявлено: ДФ ХСНсФВ/ХСНсФВ без СД2Т с индексом массы тела ≥ 25 кг/м² — $58,0 \pm 19,2$ vs $55,6 \pm 17,2$ г/м^{2,7} ($p=0,628$); ДФ ХСНсФВ/ХСНсФВ без СД2Т с индексом массы тела $< 24,9$ кг/м² — $115,0 \pm 30,3$ vs $132,0 \pm 58,5$ г/м² ($p=1,00$).

У пациентов с ХСНсФВ встречались все типы ремоделирования миокарда ЛЖ, но доминирующей оказалась эксцентрическая гипертрофия с некоторой тенденцией к более высокой частоте у больных с ДФ ХСНсФВ (рисунок 2).

Оценка диастолической функции ЛЖ показала, что в когорте больных с ДФ ХСНсФВ ДД 1 типа встречалась достоверно реже ($p=0,022$), а ДД 2 типа — чаще ($p=0,028$), чем у больных с ХСН без СД (рисунок 3).

Комплексное гистологическое исследование миокарда УПП у пациентов с ХСНсФВ выявило более выраженные структурно-функциональные изменения всех его компонентов в группе с СД2Т, включая КМЦ, соединительнотканнные элементы стромы и сосуды микроциркуляторного русла. Миокард пациентов с ДФ ХСНсФВ характеризовался выраженным гетероморфизмом КМЦ с преобладанием гипертрофированных клеток, данные участки чередовались с зонами атрофированных,

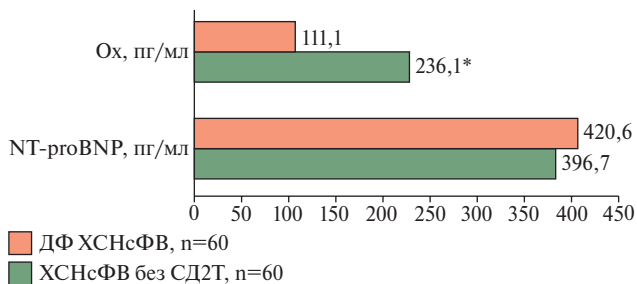


Рис. 1 Уровни биомаркеров NT-proBNP и окситоцина в крови больных с ХСНсФВ.

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,05$, ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Ох — окситоцин.

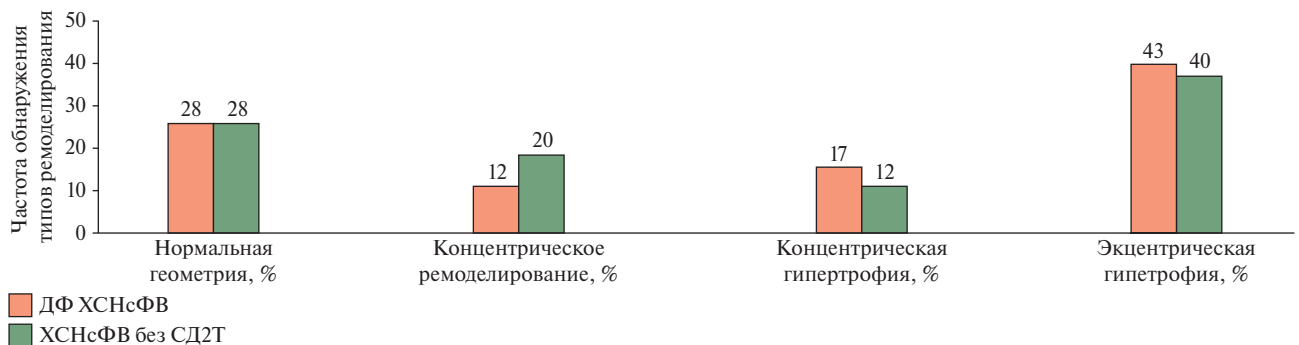


Рис. 2 Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ.

Примечание: ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

двухядерных и безъядерных сердечных миоцитов, нередко имеющих парануклеарное просветление цитоплазмы (рисунок 4). Наблюдались утолщение стенок сосудов микроциркуляторного русла (рисунок 4 А), переполнение их форменными элементами крови, а также участки локального сужения сосудов Вьессена-Тезезия (рисунок 4 Б). Важно отметить, что объемная плотность (ОП) капилляров — 10,0 [5,5; 14,6] vs 8,6 [5,7; 10,9]% ($p=0,006$ с/без СД2Т, соответственно) оставалась достоверно более высокой в условиях хронической гипергликемии. При этом ОП КМЦ — 41,8 [35,5; 48,2] vs 40,6 [32,7; 46,2]% ($p=0,077$) и соединительнотканых элементов стромы — 51,8 [44,6; 60,0] vs 50,4 [47,3; 61,0]% ($p=0,304$) оказались сопоставимыми у пациентов исследуемых групп.

При иммуногистохимическом исследовании установлено значимое преобладание апоптотической доминанты (экспрессия белка каспазы-3) над

активностью антиапоптотического маркера bcl-2 в миокарде пациентов с СД2Т. Данные изменения сопровождались более выраженной активностью маркера пролиферации клеток ki-67 у больных

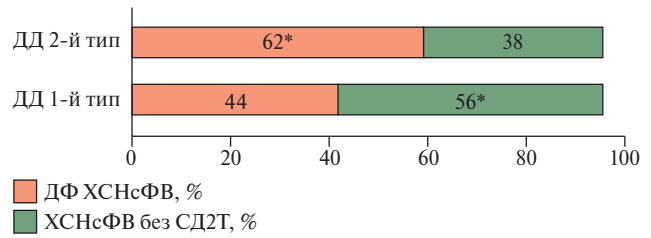


Рис. 3 Типы ДД у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от анамнеза СД2Т.

Примечание: * — достоверность различий $p<0,05$. ДД — диастолическая дисфункция, ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

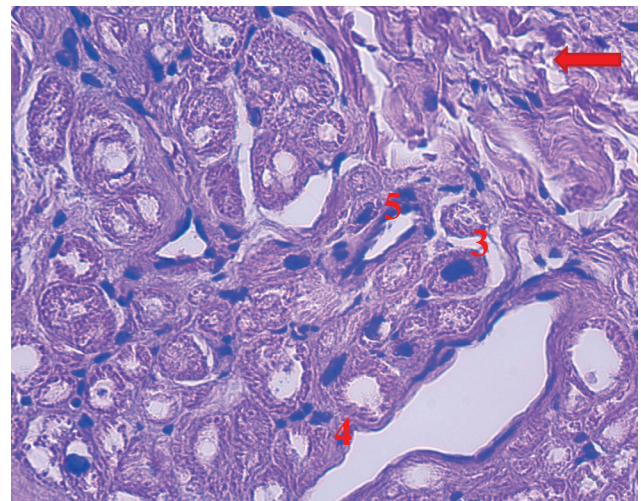
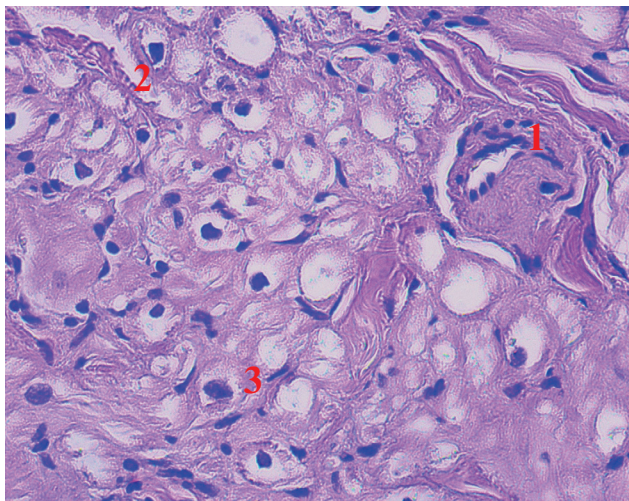


Рис. 4 Миокард УПП пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т: А — женщина: 1 — артериола с утолщенной сосудистой стенкой, 2 — сладжирование эритроцитов, 3 — гипертрофия ядра КМЦ; Б — мужчина: 3 — гипертрофия ядра КМЦ, 4 — сосуд Вьессена-Тезезия с локальным сужением, 5 — венула, стрелкой указан участок мышечного пересокращения; окраска — гематоксилин Майера и эозин, ув. $\times 400$.

Примечание: КМЦ — кардиомиоцит, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УПП — ушко правого предсердия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Данные иммуногистохимического исследования миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ с/без СД2Т, Ме [Q25; Q75]

Показатель, %	ДФ ХСНсФВ, n=60	ХСНсФВ без СД2Т, n=60	p
Каспаза-3	2,1 [1,0; 3,1]	1,0 [0,0; 2,0]	<0,001
Bcl-2	0,88 [0,0; 1,7]	0,94 [0,0; 1,9]	0,0004
Ki-67	2,3 [1,1; 4,0]	2,2 [1,1; 3,3]	0,047
ОxR легкая экспрессия	0,0 [0,0; 6,3]	46,5 [20,9; 60,6]	<0,001
ОxR умеренная экспрессия	26,4 [16,7; 42,9]	45,8 [33,3; 66,7]	0,000002
ОxR высокая экспрессия	66,7 [44,4; 80,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001

Примечание: ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ИГХ — иммуногистохимическое, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УПП — ушко правого предсердия, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ОxR — окситинозные рецепторы.

с СД2Т в сравнении с группой без СД. Различия наблюдались и в экспрессии OхR: высокая степень преобладала в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ, легкая и умеренная — у пациентов без СД2Т (таблица 2).

Обсуждение

В связи со значительным фенотипическим разнообразием ХСНсФВ в научном сообществе активно ведутся исследования, посвященные изучению множества новых претендентов на биологические маркеры данного сложного синдрома и его отдельных субфенотипов (маркеры ремоделирования миокарда, системного воспаления, клеточной гибели и др.) [16].

В настоящее время ценность "золотого стандарта" диагностики ХСН — определение уровня NT-proBNP — продолжает оставаться дискуссионной для фенотипа ХСНсФВ ввиду его высокой изменчивости под влиянием различных факторов [11]. В настоящем исследовании достоверных различий в содержании NT-proBNP в крови между пациентами с ДФ ХСНсФВ и пациентами без СД2Т не установлено. При этом необходимо отметить, что наблюдалась тенденция к его повышению в диабетической когорте исследуемых больных с ХСНсФВ, что подтверждает важность его диагностического потенциала.

Общность патофизиологических сигнальных путей, объединяющих ХСН и СД2Т, обусловила целесообразность изучения молекулы Oх как нового перспективного биомаркера, продемонстрировавшего плеiotропные протективные эффекты при различных кардиометаболических заболеваниях [8]. Нами установлено, что в группе с ДФ ХСНсФВ уровень Oх в крови значимо ниже по сравнению с пациентами без СД2Т. С одной стороны, это может расцениваться как вероятный повышенный расход Oх, выступающего в роли регулятора уровня глюкозы крови. Известно, что Oх оказывает прямое влияние на β -клетки поджелудочной железы и, таким образом, стимулирует выработку инсулина в ответ на повышение гликемии [9]. Кроме того, Oх напрямую стимулирует поглощение глюкозы КМЦ через активацию киназных путей [17]. С другой стороны, данный факт может быть обусловлен ингибированием/истощением синтеза Oх в условиях хронической гипергликемии и длительного "вялотекущего" воспаления. Обе гипотезы о предполагаемой роли окситоцинергической системы в патогенезе ДФ ХСНсФВ требуют дальнейшего уточнения.

Как известно, патофизиологической основой синдрома ХСНсФВ является ремоделирование сердца, возникающее в ответ на его повреждение [1]. С целью повышения выявляемости патологических типов ремоделирования в настоящей работе у пациентов с избыточным весом и ожирением

использовалась индексация массы миокарда ЛЖ к росту^{2,7}, а в группе больных с нормальным весом — к площади поверхности тела в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [18]. Выявленные в рамках исследования более выраженные нарушения функции правых и левых отделов сердца в когорте больных с ДФ ХСНсФВ, вероятно, обусловлены запуском ряда патофизиологических механизмов в ответ на длительную гипергликемию [19].

Формирующийся при СД2Т энергетический дефицит способствует повышению жесткости [20], а липотоксичность и избыточное накопление продуктов гликозилирования — увеличению толщины и снижению ригидности миокардиальной стенки [21]. Более низкая ФВ ЛЖ у больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, в сравнении с пациентами без СД2Т, на наш взгляд, может быть обусловлена увеличением массы миокарда ЛЖ на фоне прогрессирующей гипертрофии, ассоциированной с нарушениями в метаболическом гомеостазе миокарда и гибелью КМЦ [22].

ФВ ЛЖ, как основной параметр оценки систолической функции ЛЖ [11], имеет ряд ограничений, т.к. учитывает не все изменения геометрии сердца. В связи с этим в проведенном исследовании определялся новый показатель — ИГФ ЛЖ, интересный, на наш взгляд, с прогностической/диагностической точки зрения. Это интегральный расчетный параметр, учитывающий ударный объем и глобальный объем ЛЖ (средний объем полости ЛЖ и объем миокарда) [13]. Нами установлено, что ДФ ХСНсФВ характеризовался более низкими значениями ИГФ ЛЖ, что по данным Лариной В. Н. и др. (2020) у пациентов с ХСН связано с худшей выживаемостью [23]. Кроме того, согласно результатам Фремингемского исследования, к снижению ФВ ЛЖ предрасполагает развитие эксцентрической гипертрофии [24], которая оказалась наиболее распространенным типом ремоделирования миокарда у изучаемых нами пациентов. Полученные данные согласуются с результатами ряда работ, также продемонстрировавших высокую распространенность эксцентрической гипертрофии [25], сопоставимую с концентрической гипертрофией, ранее считавшейся наиболее характерной для фенотипа ХСНсФВ [26].

При сравнительной оценке частоты обнаружения типов нарушений диастолической функции нами установлено преобладание ДД 2 типа у пациентов с ДФ ХСНсФВ. По мнению ряда авторов, это связано с уменьшением растяжимости сердечных миоцитов на фоне прогрессирующих гипертрофических изменений, а также с развитием фиброза, снижающего ригидность миокарда [27]. В работе Oatmen KE, et al. (2020) показано, что одним из вероятных механизмов патогенеза ХСНсФВ является

активация и пролиферация аномального фенотипа фибробластов, устойчивых к апоптозу, разрушающих нормальный внеклеточный матрикс миокарда, что способствует его фиброзированию и нарушению функции [28].

Помимо общих структурно-функциональных изменений миокарда на молекулярно-клеточном уровне у всех пациентов с ХСН, следует обратить внимание на отличительные особенности, характерные для больных с ДФ ХСНсФВ. С одной стороны, более выраженные гипертрофические изменения КМЦ и их ядер при ДФ ХСНсФВ можно рассматривать в качестве кардиопротективного механизма, когда увеличение размеров сердечных миоцитов происходит в ответ на снижение общего числа клеток в условиях повреждения миокарда [29]. С другой, неуклонный рост гипертрофированных КМЦ может способствовать прогрессированию дисфункции сердца и приводить к патологическому ремоделированию. Ранее продемонстрировано, что диабетическое повреждение сердца, ассоциированное с гипертрофическими изменениями, обусловлено прогипертрофической активностью инсулина при его взаимодействии с одноименными рецепторами на поверхности КМЦ, а также рецепторами инсулиноподобного фактора роста-1 [21]. Вероятно, данный факт отчасти объясняет значимое увеличение экспрессии маркера пролиферации *ki-67* у пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, в настоящем исследовании в отличие от группы больных без СД2Т.

Еще одной отличительной особенностью морфологического профиля миокарда пациентов с ДФ ХСНсФ, помимо активации гипертрофии и высокого пролиферативного потенциала КМЦ, стало преобладание апоптотической доминанты. Инициацией апоптотических сигнальных путей в миокарде при СД2Т можно объяснить частую встречаемость участков с атрофическими и дистрофически измененными сердечными миоцитами. Данная реорганизация, на наш взгляд, обусловлена снижением регенераторно-пластического потенциала сердца в условиях нарушений метаболического гомеостаза миокарда. Известно, что длительная гипергликемия приводит к ингибированию антиапоптотических внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в защите миокарда, с образованием большого количества различных индукторов

апоптоза [30]. Это подтверждается полученными нами результатами по существенному снижению антиапоптотического маркера *bcl-2* и росту экспрессии каспазы-3 в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ.

Следует обратить внимание, что стромальные изменения миокарда сопровождались достоверно более высокой экспрессией *OxR* и увеличением ОП капилляров при ДФ ХСНсФВ по сравнению с группой без СД2Т, что можно расценить как активацию компенсаторных механизмов в ответ на патологические стимулы. Данный факт подтверждают часто встречающиеся в миокарде расширенные сосуды Вьессена-Тезезия, анастомозы между большим и малыми кругами кровообращения, формирующие коллатеральный кровоток. По нашему мнению, это еще один защитный механизм, реализуемый сердцем, в ответ на его повреждение. Вместе с тем, стоит отметить, что выраженность фиброза миокарда от наличия СД2Т не зависела и была сопоставима в группах.

Ограничения исследования: одномоментное, одноцентровое исследование, небольшая выборка пациентов.

Заключение

Таким образом, результаты настоящей работы продемонстрировали, что ремоделирование миокарда при ДФ ХСНсФВ характеризуется более выраженными нарушениями функции правых и левых отделов сердца, гипертрофией миокарда, более низкой ФВ и ИГФ ЛЖ, эксцентрическим типом ремоделирования с преобладанием ДД 2 типа по сравнению с общей когортой пациентов с ХСНсФВ. Отличительными особенностями диабетического субфенотипа ХСНсФВ стали низкий уровень *Ox* и высокий уровень апоптоза КМЦ, что на наш взгляд, делает их потенциально новыми маркерами ремоделирования сердца при данной патологии.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам кардиохирургического отделения ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова" во главе с к.м.н., врачом-кардиохирургом высшей категории Рожковым В. О. за помощь в наборе биоматериала.

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

Литература/References

1. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA, et al. Left ventricular remodeling: one or several scenarios? Bulletin of Siberian Medicine. 2016;15(4):120-39. (In Russ.) Калюжин В. В., Тепляков А. Т., Соловцов М. А. и др. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? Бюллетень сибирской медицины. 2016;15(4):120-39. doi:10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
2. Lejeune S, Roy C, Slimani A, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):48. doi:10.1186/s12933-021-01242-5.
3. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Issue 11. Diabetes mellitus.

- 2023;26(2S):1-157. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042.
4. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC: Heart Fail.* 2015;3(2):136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
 5. Liskova YuV, Starchenko AD, Kislyak OA, et al. The Path from Diabetic Cardiomyopathy to Heart Failure: The Role of Different Types of Cardiomyocyte Death and the Possibility of Correction. *Medical Affairs.* 2023;1:155-63. (In Russ.) Лискова Ю. В., Старченко А. Д., Кисляк О. А. и др. Путь от диабетической кардиомиопатии к сердечной недостаточности: роль различных видов гибели кардиомиоцитов и возможности коррекции. *Лечебное дело.* 2023;1:155-63. doi:10.24412/2071-5315-2023-12965.
 6. Jankowski J, Kozub KO, Kleibert M, et al. The Role of Programmed Types of Cell Death in Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):9921. doi:10.3390/ijms25189921.
 7. Habecker BA. Oxytocin: A New Therapeutic for Heart Failure? *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):498-500. doi:10.1016/j.jacbts.2020.03.011.
 8. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Front Psychol.* 2020;11:2139. doi:10.3389/fpsyg.2020.02139.
 9. Ding C, Leow MKS, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obes Rev.* 2019;20(1):22-40. doi:10.1111/obr.12757.
 10. Wasserman AH, Huang AR, Lewis-Israeli YR, et al. Oxytocin promotes epicardial cell activation and heart regeneration after cardiac injury. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:985298. doi:10.3389/fcell.2022.985298.
 11. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 12. Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39. doi:10.1093/ehjci/jev014.
 13. Kapustina AYU, Minushkina LO, Alekhine MN, et al. The index of global left ventricular function as a prognostic factor for cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiia.* 2021;61(8):23-31. (In Russ.) Капустина А. Ю., Минушкина Л. О., Алехин М. Н. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология.* 2021;61(8):23-31. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1508.
 14. Avtandilov GG. *Medical morphometry. M.: Medicina, 1990. 384 p.* (In Russ.) Автандилов Г. Г. *Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.* ISBN: 5-225-00753-8.
 15. Kumar GL, Rudbeck L. *Immunogistochimicheskie metodi: Rukovodstvo. Transl. from English. ed. Franka GA and Malkova PG. M.: 2011. 224 p.* (In Russ.) Kumar GL, Rudbeck L. *Иммуногистохимические методы: Руководство. Пер. с англ. под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова. М., 2011. 224 с.* ISBN: 978-5-91366-295-8.
 16. Vrabie AM, Totolici S, Delcea C, et al. Biomarkers in Heart failure with preserved ejection fraction: a perpetually evolving frontier. *J Clin Med.* 2024;13(16):4627. doi:10.3390/jcm13164627.
 17. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. Oxytocin and cardio-protection in diabetes and obesity. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):34. doi:10.1186/s12902-016-0110-1.
 18. 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., Саидова 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.
 19. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
 20. von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on post-infarction heart failure and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:242-51. doi:10.1007/s11897-011-0070-8.
 21. Yap J, Tay WT, Teng THK, et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013114. doi:10.1161/JAHA.119.013114.
 22. Peng K, Liu Y, Jia X, et al. Cardiac Structural and Functional Features in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Study Based on Propensity Score Matching. *Acta Acad Med Sin.* 2023;45(2):264-72. doi:10.3881/j.issn.1000-503x.15275.
 23. Larina VN, Lunev VI, Alekhine MN. Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(5):2404. (In Russ.) Ларина В. Н., Лунев В. И., Алехин М. Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2404. doi:10.15829/1728-8800-2020-2404.
 24. Velagaleti, RS, Gona P, Pencina MJ, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):117-22. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.028.
 25. Lewis GA, Schelbert EB, Williams SG, et al. Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(17):2186-200. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.006.
 26. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):e294-324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
 27. Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res.* 2010;123:1374-86. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.
 28. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):523-31. doi:10.1038/s41569-019-0286-y.
 29. Bacova BS, Anelova K, Sykora M, et al. Does myocardial atrophy represent anti-arrhythmic phenotype? *Biomedicines.* 2022;10(11):2819. doi:10.3390/biomedicines10112819.
 30. Varela R, Rauschert I, Romanelli G, et al. Hyperglycemia and hyperlipidemia can induce morphophysiological changes in rat cardiac cell line. *Biochem Biophys Rep.* 2021;26:100983. doi:10.1016/j.bbrep.2021.100983.

Психофизиологическая реабилитация с применением гипоксии-гипероксической терапии у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью

Андреева А. В.¹, Якушин С. С.², Филимонова А. А.¹

¹ГБУ Рязанской области "Областной клинический кардиологический диспансер". Рязань; ²ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Изучить влияние реабилитации с применением интервальных гипоксии-гипероксических тренировок (ИГГТ) на уровень тревоги и депрессии, качество жизни (КЖ) и толерантность к физической нагрузке у пожилых пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах было включено 102 пациента пожилого возраста с ИМ и ХСН. Пациенты были рандомизированы в две группы: опытная (n=51) получала стандартную реабилитацию в сочетании с ИГГТ на аппарате ReOxy; контрольная (n=51) — только стандартную реабилитацию. У всех пациентов проведена оценка тревожно-депрессивного состояния с использованием HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии), КЖ с помощью опросника EQ-5D (EuroQoL группа), дистанции при тесте 6-минутной ходьбы.

Результаты. Сформированные группы были сопоставимы по клиническим и демографическим характеристикам (p>0,05). В опытной группе по сравнению с группой стандартной реабилитации отмечалось более выраженное снижение балла по шкале тревоги HADS (2,0 (0,0; 7,0) vs 1,0 (0,0; 4,0), p=0,040) и улучшение КЖ по шкале EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version) визуальной аналоговой шкалы (20,0% (0,0; 30,0) vs 15,0% (-25,0; 30,0), p=0,044), что сопровождалось большим приростом

дистанции при тесте 6-минутной ходьбы (до 51,0 (33,0; 86,0) м в опытной группе vs 30,0 (22,5; 56,0) м, p=0,001).

Заключение. Добавление ИГГТ к стандартной программе реабилитации пациентов с ИМ и ХСН снижает выраженность тревоги, повышает КЖ и улучшает переносимость физических нагрузок.

Ключевые слова: кардиореабилитация, интервальная гипоксии-гипероксическая терапия, тревожность, качество жизни, 6-минутный тест ходьбы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/11-2025

Рецензия получена 12/12-2025

Принята к публикации 14/01-2026



Для цитирования: Андреева А. В., Якушин С. С., Филимонова А. А. Психофизиологическая реабилитация с применением гипоксии-гипероксической терапии у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4704. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4704. EDN: RYAJAN

Psychophysiological rehabilitation with intermittent hypoxia-hyperoxia training in elderly patients with myocardial infarction and heart failure

Andreeva A. V.¹, Yakushin S. S.², Filimonova A. A.¹

¹Regional Clinical Cardiology Dispensary. Ryazan; ²Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To study the effect of rehabilitation using intermittent hypoxia-hyperoxia training (IHHT) on anxiety and depression, quality of life (QOL), and exercise tolerance in elderly patients with myocardial infarction (MI) and heart failure (HF).

Material and methods. This single-center, prospective, randomized, controlled, parallel-group study included 102 elderly patients with MI and HF. Patients were randomized into two groups: the experimental group (n=51) received standard rehabilitation combined with IHHT using the ReOxy device; the control group (n=51) received standard

rehabilitation alone. All patients were assessed for anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), quality of life using the EuroQoL-5D questionnaire, and 6-minute walk test distance.

Results. The groups were comparable in clinical and demographic characteristics (p>0,05). In the experimental group, compared with the standard rehabilitation group, there was a more pronounced decrease in the HADS score (2,0 (0,0; 7,0) vs 1,0 (0,0; 4,0), p=0,040) and an improvement in QOL according to the European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: andreeva_anna76@mail.ru

[Андреева А. В. — зав. отделением медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями, ORCID: 0000-0002-2941-9679, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Филимонова А. А. — к.м.н., главный врач, ORCID:0000-0001-7524-3195].

Адреса организаций авторов: ГБУ РО "Областной клинический кардиологический диспансер", ул. Стройкова, д. 96, Рязань, 390026, Россия; ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России, ул. Высоковольная, д. 9, Рязань, 390026, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Regional Clinical Cardiology Dispensary, Stroykova str., 96, Ryazan, 390026, Russia; Pavlov Ryazan State Medical University, Vysokovolnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russia.

Version (EQ-5D-5L) visual analogue scale (20,0% (0,0; 30,0) vs 15,0% (-25,0; 30,0), $p=0,044$). This was accompanied by a greater increase in distance during the 6-minute walk test (up to 51,0 (33,0; 86,0) m in the experimental group vs 30,0 (22,5; 56,0) m, $p=0,001$).

Conclusion. Adding IHHT to a standard rehabilitation program for patients with MI and HF reduces anxiety, improves QOL, and improves exercise tolerance.

Keywords: cardiac rehabilitation, intermittent hypoxia-hyperoxia training, anxiety, quality of life, 6-minute walk test.

Relationships and Activities: none.

Andreeva A.V.* ORCID: 0000-0002-2941-9679, Yakushin S.S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Filimonova A.A. ORCID: 0000-0001-7524-3195.

*Corresponding author:
andreeva_anna76@mail.ru

Received: 19/11-2025

Revision Received: 12/12-2025

Accepted: 14/01-2026

For citation: Andreeva A. V., Yakushin S. S., Filimonova A. A. Psychological rehabilitation with intermittent hypoxia-hyperoxia training in elderly patients with myocardial infarction and heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4704. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4704. EDN: RYAJAN

ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГГТ — интервальная гипоксии-гипероксическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистые события, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, EQ-5D — EuroQol группа, EQ-5D-5L — European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (инструмент для оценки качества жизни пациентов), HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности, нередко имеют тревогу и депрессию, что ухудшает прогноз.
- Стандартная кардиореабилитация не всегда корректирует психологическое состояние. Интервальная гипоксии-гипероксическая терапия (ИГГТ) улучшает функцию сердечно-сосудистой системы, но ее влияние на психический статус и качество жизни изучено недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- У пожилых пациентов после инфаркта миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности добавление ИГГТ к стандартной реабилитации достоверно снизило тревожность, повысило качество жизни и улучшило переносимость физических нагрузок по сравнению со стандартной реабилитацией.
- ИГГТ безопасна и хорошо переносится, предлагается комплексный инструмент реабилитации с включением этого метода.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients who have had a myocardial infarction with underlying heart failure often experience anxiety and depression, which worsens their prognosis.
- Standard cardiac rehabilitation does not always improve psychological well-being. Intermittent hypoxia-hyperoxia training (IHHT) improves cardiovascular function, but its impact on mental status and quality of life has been poorly studied.

What might this study add?

- In elderly patients after myocardial infarction with underlying heart failure, the addition of IHHT to standard rehabilitation significantly reduced anxiety, improved quality of life, and improved exercise tolerance compared to standard rehabilitation alone.
- IHHT is safe and well-tolerated, offering a comprehensive rehabilitation tool.

Введение

За последнее десятилетие наметилась тенденция в улучшении прогноза у больных после инфаркта миокарда (ИМ) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Несмотря на это, данные заболевания во всем мире являются одними из ведущих причин смерти и инвалидности среди лиц >50 лет [1].

Пациенты, перенесшие ИМ и страдающие ХСН, часто сталкиваются со значительным эмоциональным и психологическим стрессом, включая повышенную тревогу за свое здоровье и вероятность

будущих сердечно-сосудистых событий (ССС), а также чувство депрессии, связанное с их внезапным заболеванием и изменением образа жизни [2].

Исследования показывают, что распространенность депрессии и тревоги у перенесших ИМ составляет от 20 до 40% [3], и данные состояния могут также впервые диагностироваться после ИМ, при этом риск развития тревоги и депрессии увеличивается в 5-7 раз [4].

Нарушения психического здоровья могут нарушать когнитивные функции, снижать мотивацию и препятствовать соблюдению назначенного плана

лечения. Таким образом, тревога и депрессия становятся важными факторами, способствующими несоблюдению режима лечения (низкой комплаентности) у пациентов, перенесших ИМ [5].

В то же время, физиологические эффекты тревоги и депрессии, включая повышенный уровень гормонов стресса и нарушение вегетативной регуляции, могут усугублять прогноз и возникновение новых ССС. В частности, возникновение эмоционального стресса после ИМ, является фактором риска повторных ССС и смерти [6].

Кардиореабилитация для пациентов с ИМ и ХСН рекомендуется как оптимальное возможное вмешательство для улучшения объективного и субъективного состояния здоровья пациентов и снижения риска последующих ССС [7]. Предлагаемые пациентам индивидуальные программы мероприятий по кардиореабилитации способствуют формированию здорового образа жизни, оптимизируют контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, позволяют улучшить профилактическую фармакотерапию, эффективно улучшают качество жизни (КЖ) и прогноз [8].

Комплексная психосоциальная оценка и последующее лечение квалифицированными специалистами по поведенческому здоровью, при необходимости, также считаются ключевым компонентом вмешательства. Согласно имеющимся данным, интеграция психологического вмешательства в терапию пациентов с ИМ и ХСН превосходит по эффективности применение только стандартного медикаментозного лечения, оказывая положительное влияние как на течение основного заболевания, так и на снижение уровня депрессии после чрескожного коронарного вмешательства [9]. Однако несмотря на то, что большинство программ реабилитации регулярно оценивают уровень психического здоровья с помощью инструментов скрининга депрессии и тревоги и шкал КЖ, специфических ресурсов для проведения психологических и психиатрических вмешательств в области психического здоровья обычно не хватает [10].

Таким образом, актуальным является поиск и внедрение в программу реабилитации дополнительных, доступных и эффективных немедикаментозных методов, целенаправленно улучшающих психоэмоциональный статус пациентов.

Одним из относительно новых, но в то же время перспективных методов реабилитации пациентов, перенесших ИМ на фоне ХСН, является применение интервальной гипоксии-гипероксической терапии (ИГГТ).

ИГГТ — неинвазивный метод, основанный на повторяющихся кратковременных воздействиях в покое газовой смеси с дефицитом кислорода (до 14-10% O₂), чередующихся с интервалами воздействия гипероксической (30-35% O₂) газовой смеси [11].

Механизм положительного влияния ИГГТ заключается в оптимизации митохондриального метаболизма, антиоксидантном действии, эндотелиопротекции и стимуляции неоваскулогенеза [12].

Однако анализ современной литературы выявляет существенный пробел в научном знании. С одной стороны, имеющиеся исследования по применению ИГГТ у кардиологических пациентов (при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ без зубца Q) в основном фокусируются на оценке ее влияния на толерантность к физической нагрузке и гемодинамические параметры, не изучая воздействие на психоэмоциональную сферу (тревогу, депрессию) и связанные с ней параметры КЖ¹ [13]. С другой стороны, единичные работы, демонстрирующие положительный эффект ИГГТ на симптомы депрессии, проводились у пациентов без сопутствующей кардиальной патологии [14].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют данные о влиянии ИГГТ на уровень тревоги, депрессии и КЖ именно у пожилых пациентов, перенесших ИМ в сочетании с ХСН. Эта группа пациентов характеризуется особой уязвимостью, высокой распространенностью психоэмоциональных расстройств и ограниченным арсеналом безопасных немедикаментозных методов их коррекции в рамках стандартной кардиореабилитации.

Научная новизна настоящего исследования заключается в комплексной оценке влияния курса ИГГТ, добавленного к стандартной программе кардиореабилитации, не только на физическую толерантность, но и на ключевые психологические параметры (уровень тревоги и депрессии по шкале HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии) и КЖ (по опроснику EQ-5D — EuroQol группа) у пациентов пожилого возраста с ИМ и ХСН, что ранее не изучалось в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

Основная гипотеза исследования. Добавление курса ИГГТ к стандартной программе кардиореабилитации у пожилых пациентов, перенесших ИМ в сочетании с ХСН, будет способствовать не только улучшению переносимости физической нагрузки, но и значимому снижению уровня тревоги и депрессии, а также повышению КЖ по сравнению со стандартной реабилитацией без ИГГТ.

Цель исследования — изучить влияние реабилитации с применением ИГГТ на уровень тревоги и депрессии, КЖ и толерантность к физической нагрузке у пожилых пациентов с ИМ и ХСН.

¹ Карамова И.М., Кузьмина З.С., Абдюкова Э.Р. и др. Применение интервальных гипоксических тренировок на втором стационарном этапе реабилитации больных с инфарктом миокарда без зубца q в подостром периоде. CardioСоматика. 2017; 8(1):40.

Таблица 1

Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ	Стандартное лечение	p
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	67,0 (63,0; 71,0)	65,0 (63,0; 68,5)	0,12
Пол, м/ж, n	30/21	36/15	0,3
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	30,0 (25,6; 32,3)	28,23 (25,9; 31,5)	0,22
Окружность талии, см, Ме (Q25; Q75)	101,0 (94,5; 108,5)	102,0 (96,0; 109,5)	0,185
Q+/Q-ИМ, n	44/7	37/14	0,14
Реваскуляризация полная/частичная, n	28/23	28/23	1,0
ФВ сохраненная/умеренно сниженная, n	7/44	15/36	0,091
ГБ, n (%)	49 (96,08)	48 (94,612)	0,99
ФП, n (%)	8 (15,69)	10 (19,61)	0,796
Ожирение, n (%)	25 (49,02)	19 (37,25)	0,318
Сахарный диабет, n (%)	10 (19,61)	10 (19,61)	0,99
ХИМ, n (%)	6 (11,76)	13 (25,49)	0,126
ОНМК, n (%)	3 (5,88)	3 (5,88)	0,99

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ИГГТ — интервальная гипоксии-гипероксическая терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХИМ — хроническая ишемия мозга, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах было включено 102 пациента пожилого возраста с ИМ различной этиологии. Все пациенты проходили реабилитацию на базе ГБУ "Рязанский областной клинический кардиологический диспансер" Минздрава России (ГБУ РО ОККД) в период с ноября 2024 по июнь 2025г.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом ГБУ РО ОККД (выписка № 3 от 11.11.2024).

Включенные пациенты были рандомизированы случайным образом методом жеребьевки в две группы:

— опытную (n=51), которую составляли пациенты, получающие в дополнение к стандартной реабилитации терапию Реоху;

— контрольную (n=51), которую составляли пациенты, получающие только стандартную программу реабилитации.

Критерии включения:

- пациенты после ИМ 1-го типа по универсальному определению ИМ [15] в подостром периоде заболевания на 10-14 сут. от индексной госпитализации с полной или частичной реваскуляризацией миокарда после чрескожного коронарного вмешательства;
- наличие признаков и симптомов ХСН I стадии и II-III функциональных классов (ФК);
- фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) $\geq 40\%$;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании;
- возраст 60-74 лет.

Критерии невключения:

- Фракция выброса ЛЖ $< 40\%$;
- клиника стенокардии в раннем постинфарктном периоде;
- ХСН IV ФК;
- нарушения сердечного ритма в постинфарктном периоде: желудочковая экстрасистолия $\geq IV$ градации; пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП);

- нарушения проводимости: синоатриальная и атрио-вентрикулярная блокады 2-3 ст. (кроме пациентов с имплантированными кардиостимуляторами);

- артериальная гипертензия с нецелевым уровнем систолического артериального давления (САД) > 160 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) > 100 мм рт.ст.

- синкопальные состояния;
- острый перикардит или миокардит;
- неконтролируемый сахарный диабет;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (в сроки до 3 мес.);

- острое инфекционное заболевание (в т.ч. и вирусные инфекции);

- тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие выполнению нагрузочного теста и физических тренировок (хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, острые воспалительные заболевания, патология опорно-двигательного аппарата и мышечной системы, резидуальные явления после перенесенного ОНМК и пр.);

- сочетание ИБС и клапанных пороков сердца, наличие аневризмы ЛЖ;

- тромбозы и варикозная болезнь вен нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью 3-4 ст.;

- атеросклероз артерий нижних конечностей с хронической ишемией нижних конечностей $> PA$ стадии;

- аневризмы и диссекция аорты;
- декомпенсация ХСН;

- гемодинамически значимые стенозы экстракраниальных артерий;

- применение антидепрессантов, анксиолитиков и седативных препаратов;

- количество баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) ≥ 20 баллов.

Критерии исключения:

- отзыв пациентом подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании;

Таблица 2

Влияние гипоксических тренировок на функциональное состояние пациентов

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ	Стандартное лечение	p
САД, мм рт.ст. до лечения, Ме (Q25; Q75)	140,0 (130,0; 150,0)	135,0 (125,0; 150,0)	0,336
САД, мм рт.ст. после лечения, Ме (Q25; Q75)	120,0 (120,0; 130,0)	120,0 (120,0; 125,0)	0,244
p до и после лечения	<0,001	<0,001	
дельта, мм рт.ст.	20,0 (10,0; 20,0)	15,0 (5,0; 25,0)	0,396
ДАД, мм рт.ст. до лечения, Ме (Q25; Q75)	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,229
ДАД, мм рт.ст. после лечения, Ме (Q25; Q75)	70,0 (70,0; 80,0)	70,0 (70,0; 80,0)	0,252
p до и после лечения	<0,001	<0,001	
дельта, мм рт.ст.	10,0 (2,5; 12,5)	10,0 (0,0; 10,0)	0,377
ЧСС, уд./мин до лечения, Ме (Q25; Q75)	78,0 (70,0; 80,0)	78,0 (70,0; 80,0)	0,361
ЧСС, уд./мин после лечения, Ме (Q25; Q75)	70,0 (65,00; 72,00)	70,0 (70,0; 72,0)	0,06
p до и после лечения	<0,001	<0,001	
дельта, уд./мин	8,0 (4,0; 12,5)	6,0 (2,0; 10,0)	0,06
ФК класс ХСН до лечения, Ме (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,38
ФК класс ХСН после лечения, Ме (Q25; Q75)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,16
p до и после лечения	<0,001	<0,001	
дельта	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,24
I ФК ХСН до лечения, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
I ФК ХСН после лечения, n (%)	37 (72,55)	33 (64,71)	0,52
II ФК ХСН до лечения, n (%)	46 (90,20)	44 (86,27)	0,76
II ФК ХСН после лечения, n (%)	14 (27,45)	17 (33,33)	0,667
III ФК ХСН до лечения, n (%)	5 (9,80)	7 (13,73)	0,76
III ФК ХСН после лечения, n (%)	0 (0,00)	1 (1,96)	0,99

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИГГТ — интервальная гипокси-гипероксическая терапия, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

- продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациента;
- клинически значимые нежелательные явления, не позволяющие пациенту продолжать участие в исследовании;
- пациент нуждается в лечении, которое может повлиять на оцениваемые параметры безопасности.

Медиана возраста пациентов опытной группы (получавших комбинированную программу реабилитации с включением ИГГТ) составила 67,0 (63,0; 71,0) лет, пациентов контрольной группы (стандартная реабилитация) — 65,0 (63,0; 68,5) лет (таблица 1).

По половому составу (соотношение мужчин и женщин), индексу массы тела, окружности талии, частоте Q позитивного (+) и Q негативного (-) ИМ, полной и частичной реваскуляризации пациенты обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 1).

Аналогичным образом не было выявлено достоверных различий между группами по частоте основных сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ФП, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хроническая ишемия головного мозга, ОНМК в анамнезе) (таблица 1).

Продолжительность ИГГТ составила 5 ежедневных сеансов/нед. в течение 2 нед., т.е. в сумме 10 процедур. ИГГТ проводилась с помощью аппарата дыхательной терапии ReOxy (AI Mediq S.A.). Для проведения ИГГТ пациенту через ротоносовую маску подается в интервальном режиме азотно-кислородная газовая смесь с изменяющимся (от 10 до 40%) содержанием кислорода. Концентрацию кислорода нежелательно опускать в дыхательной

смеси <11%. Это может привести к недостаточному насыщению артериальной крови кислородом, что опасно для пациента, т.к. выраженная гипоксия обладает неблагоприятными эффектами. Данный диапазон концентрации рассчитывается индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня O_2 , необходимого для достижения минимального насыщения крови кислородом (SpO_2), зафиксированного во время гипоксического теста (нижняя граница), и в зависимости от того, при какой концентрации кислорода будут достигнуты исходные значения SpO_2 и исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) (верхняя граница). Подача гипоксической смеси чередуется с подачей оксигенированной газовой смеси. Таким образом, один цикл процедуры состоит из десатурации и оксигенации, длительность которых устанавливается индивидуально для каждого пациента на основании времени, необходимого для десатурации от исходного уровня SpO_2 до минимального уровня, и времени, необходимого для восстановления до исходного уровня SpO_2 . Число циклов в одной процедуре — 5-8, а продолжительность тренировок от 20 до 40 мин.

Перед первой процедурой оценивали способность организма адаптироваться к состоянию гипоксии путем проведения гипоксического модифицированного теста.

Гипоксический модифицированный тест — функциональный двухфазный нагрузочный тест на основе кратковременного вдыхания через лицевую маску нормобарической изокапнической азотно-кислородной газовой смеси с изменяющимся (от 10 до 40%) содержанием кислорода для оценки индивидуальной реакции организма

Таблица 3

Влияние гипоксических тренировок на функциональное состояние пациентов

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ	Стандартное лечение	p
HADS тревога, баллы до лечения, Ме (Q25; Q75)	5,0 (0,0; 14,0)	5,0 (0,0; 10,0)	0,767
HADS тревога, баллы после лечения, Ме (Q25; Q75)	3,0 (0,0; 7,0)	4,0 (0,0; 7,0)	0,138
p, до и после лечения	<0,001	<0,001	
Дельта, баллы	2,0 (0,0; 7,0)	1,0 (0,0; 4,0)	0,040
HADS, тревога 0-7 баллов до лечения, n (%)	39 (76,47)	45 (88,24)	0,193
HADS, тревога 0-7 баллов после лечения, n (%)	50 (98,04)	50 (98,04)	1,00
HADS, тревога 8-10 баллов до лечения, n (%)	11 (21,57)	6 (11,76)	0,288
HADS, тревога 8-10 баллов после лечения, n (%)	1 (1,96)	1 (1,96)	1,00
HADS, тревога >11 баллов до лечения, n (%)	1 (1,96)	0 (0,00)	0,999
HADS, тревога >11 баллов после лечения, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,00
HADS депрессия, баллы до лечения, Ме (Q25; Q75)	4,0 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 10,0)	0,616
HADS депрессия, баллы после лечения, Ме (Q25; Q75)	3,0 (0,0; 7,0)	3,0 (0,0; 9,0)	0,272
p до и после лечения	<0,001	<0,001	
Дельта, баллы	1,0 (0,0; 10,0)	1,0 (0,0; 6,0)	0,575
HADS, депрессия 0-7 баллов до лечения, n (%)	44 (86,27)	45 (88,24)	0,99
HADS, депрессия 0-7 баллов после лечения, n (%)	51 (100,0)	49 (96,08)	0,49
HADS, тревога 8-10 баллов до лечения, n (%)	7 (13,73)	6 (11,76)	0,99
HADS, тревога 8-10 баллов после лечения, n (%)	0 (0,00)	2 (3,92)	0,49
EQ-5D-5L, ВАШ до лечения, Ме (Q25; Q75)	70,0 (40,0; 100,0)	70,0 (30,0; 90,0)	0,633
EQ-5D-5L, ВАШ после лечения, Ме (Q25; Q75)	90,0 (60,0; 100,0)	80,0 (50,0; 100,0)	0,357
p, до и после лечения	<0,001	<0,001	
Дельта, ВАШ	20,0 (0,0; 30,0)	15,0 (-25,0; 30,0)	0,044
EQ-5D-5L, индекс здоровья до лечения, Ме (Q25; Q75)	0,793 (0,317; 0,888)	0,797 (0,421; 0,99)	0,618
EQ-5D-5L, индекс здоровья после лечения, Ме (Q25; Q75)	0,888 (0,719; 0,95)	0,861 (0,695; 0,99)	0,466
p, до и после лечения	<0,001	<0,001	
Дельта, индекс здоровья	0,085 (-0,006; 0,402)	0,069 (-0,151; 0,383)	0,372
ТШХ, м, до лечения, Ме (Q25; Q75)	403,0 (256,0; 425,0)	401,0 (166,0; 425,0)	0,428
ТШХ, м, после лечения, Ме (Q25; Q75)	445,0 (301,0; 567,0)	433,0 (210,0; 566,0)	0,109
p, до и после лечения	<0,001	<0,001	
Дельта, м	51,0 (33,0; 86,0)	30,0 (22,5; 56)	0,001

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ИГГТ — интервальная гипокси-гипероксическая терапия, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), EQ-5D-5L — European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (инструмент для оценки качества жизни пациентов), Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

на гипоксическое воздействие (фаза десатурации) и особенностей восстановления в фазу реоксигенации.

В опытной группе пациенты одновременно с ИГГТ получали стандартный комплекс реабилитации, состоящий из физических тренировок, включающих комплексы лечебной гимнастики по Аронову Д. М. № 2, 3 или 4 в зависимости класса тяжести ИМ по Killip, дозированную пешую ходьбу с индивидуально рассчитанной тренировочной ЧСС по формуле Карвонена:

ЧСС тренировочная = (ЧСС максимальная — ЧСС покоя) × 60% + ЧСС покоя,

где ЧСС максимальная — это ЧСС на пике нагрузочного теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), скандинавскую ходьбу по ровной местности в стабильном темпе 20 мин ежедневно, тренировки на велотренажерах с максимальной ЧСС тренирующего воздействия 60% от максимальной установленной по результатам ТШХ, психологическое тестирование и психологическую коррекцию.

В контрольной группе пациенты получали только стандартный комплекс реабилитации.

Пациенты обеих групп получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям, подобранную на госпитальном этапе и сопоставимую между группами по частоте назначения и средним суточным дозам препаратов: ацетилсалициловая кислота, тикагрелол/клопидогрел, статины, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, антикоагулянты (при ФП).

У пациентов до и после проведения курса реабилитации оценивали выраженность тревожно-депрессивного состояния и депрессии по шкале HADS [16] и КЖ по опроснику EQ-5D [17], а также изменение пройденного расстояния с использованием ТШХ.

Статистический анализ. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 8. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные в большинстве случаев имели ненормальное сопротивление, поэтому для оцен-

ки статистической значимости различий использовали критерий Манна-Уитни при анализе несвязанных выборок (сравнение между группами) и критерий Вилкоксона при анализе связанных выборок (сравнение внутри групп). Количественные данные в таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и %. Частотные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При исходной сравнительной оценке гемодинамических параметров достоверных различий в значениях САД и ДАД, а также ЧСС у пациентов двух групп до начала реабилитации получено не было (таблица 2). Проведение реабилитационных мероприятий как с включением ИГГТ, так и без нее значимо снижало уровни САД, ДАД и ЧСС, без существенной разницы в группах (таблица 2).

Значения показателей уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, а также уровня КЖ, оцениваемого по шкале EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, инструмент для оценки качества жизни пациентов) у пациентов обеих групп статистически значимо не различались между собой до начала реабилитации.

Проведение реабилитационных мероприятий (как с включением ИГГТ, так и без нее) приводило к снижению выраженности тревоги и депрессии, оцениваемых по шкале HADS, а также улучшало КЖ, оцениваемое по шкале EQ-5D-5L ($p < 0,05$). В то же время в опытной группе (реабилитация + ИГГТ) отмечалось более выраженное снижение балла по шкале тревоги HADS (2,0 (0,0; 7,0) vs 1,0 (0,0; 4,0), $p = 0,040$) и улучшение КЖ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в ходе теста EQ-5D-5L (ВАШ 20,0% (0,0; 30,0) vs 15,0% (-25,0; 30,0), $p = 0,044$). Стоит отметить, что по данным шкалы HADS исходно у большинства пациентов, получавших ИГГТ и без нее, отсутствовали достоверно выраженные симптомы тревоги (у 76,47 и 88,24% пациентов, соответственно), а также отсутствовали достоверно выраженные симптомы депрессии у пациентов опытной и контрольной группы (у 86,27 и 88,24%, соответственно) (таблица 3).

В группе стандартной реабилитации улучшение КЖ наблюдалось не у всех пациентов. У одного из пациентов наоборот, наблюдалось ухудшение, а у двух пациентов оставалось без изменений, о чем свидетельствует отрицательное значение дельты нижнего квартиля EQ-5D-5L ВАШ.

Пациенты опытной и контрольной групп до начала реабилитации статистически значимо между собой не различались по значению показателей ТШХ (403,0 (256,0; 425,0) vs 401,0 (166,0; 425,0) м ($p = 0,428$). Не выявлено статистически значимых

различий между пациентами двух групп и по значению медианы ФК ХСН: 2,0 (2,0; 2,0) и 2,0 (2,0; 2,0), $p = 0,38$. После завершения реабилитации пациенты опытной и контрольной групп статистически значимо не различались между собой по медиане ФК ХСН ($p > 0,05$). В то же время включение ИГГТ в программу реабилитации вызывало более выраженный прирост пройденного расстояния в ТШХ, чем у пациентов со стандартной программой (51,0 (33,0; 86,0) vs 30,0 (22,5; 56) м ($p = 0,001$)) (таблица 3).

ИГГТ хорошо переносилась большинством пациентов. Лишь у 14 (27,5%) в начале курса (1-3 процедуры) наблюдались транзиторные симптомы (сонливость, одышка, головокружение, тахикардия, дискомфорт от маски), которые купировались после дополнительных разъяснений. Все пациенты завершили полный курс терапии.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что добавление к стандартной программе реабилитации курса ИГГТ снижает выраженность тревоги, оцениваемой по шкале HADS, и улучшает КЖ, оцениваемое с помощью ВАШ в ходе теста EQ-5D-5L. Однако стоит отметить, что балл как по шкале тревоги, так и депрессии HADS был невысоким; это свидетельствует о том, что по известным критериям валидационной оценки [16] у наших пациентов исходно не было ярко выраженной тревоги и депрессии. В работе Ениной Т. Н. и др. (2008) также было показано, что при ИМ в сочетании с ХСН показатели депрессии и тревоги были умеренно выражены, а применение методов реабилитации способствовало уменьшению психоэмоциональных нарушений, оцениваемых с помощью тестов Спилберга и Бэка².

В отличие от пациентов перенесших ИМ в сочетании с ХСН, обследованных в рамках настоящего исследования, у пациентов с хронической ИБС и стенокардией напряжения II и III ФК в другом исследовании включение в комплексную терапию ИГГТ сопровождалось статистически значимым снижением показателей по шкале "депрессия" HADS после тренировок с $6,5 \pm 2,9$ до $5,1 \pm 2,8$ ($p = 0,02$). По шкале "тревога" HADS в группе с ИГГТ также отмечалось значимое снижение значений с $8,6 \pm 2,3$ до $6,2 \pm 3,1$ ($p = 0,08$), в то время как в группе контроля без ИГГТ достоверных изменений по оценочным шкалам опросника HADS не наблюдалось [18].

Наши данные по улучшению после ИГГТ таких показателей КЖ, как физическая активность, способность к самообслуживанию и общее удов-

² Енина Т.Н., Томина Е.И., Валева В.И. и др. Влияние депрессии и тревожности на эффективность санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(4S2):50.

летворение жизнью с повышением балла по шкале ВАШ сопоставимы с исследованием у пациентов с острым Q- или не Q-ИМ, полной или частичной реваскуляризацией миокарда не пожилого возраста (50-59 лет), у которых при комплексной кардиореабилитации, с включением психологической реабилитации было отмечено улучшение показателей КЖ и повышение толерантности к физическим нагрузкам, что отражалось в улучшении показателей ВАШ в ходе теста EQ-5D [19]. Однако в отличие от нашего исследования в данной работе ИГГТ не применялась.

При другой сердечно-сосудистой патологии, в частности, у пациентов с церебральным ишемическим инсультом в возрасте от 63 до 75 лет, использование ИГГТ оказало положительное влияние на уровень активности и участия в повседневной деятельности и самообслуживания по шкале активности повседневной жизни Ривермид, на уровень индекса активности повседневной жизни Бартела и общей двигательной активности по индексу мобильности Ривермид, что способствовало снижению уровня стресса и тревожности, улучшению настроения и эмоционального состояния³.

Положительное влияние ИГГТ на снижение уровня тревожности во всех этих случаях, вероятно, связано с активацией анаэробного пути производства энергии, что может сопровождаться уменьшением продукции активных форм кислорода по сравнению с аэробным метаболизмом. Снижение активных форм кислорода может снизить окислительный стресс и гликирование, которые считаются факторами, способствующими развитию неврологических и психических расстройств, включая тревожность [20]. Кроме того, кратковременная гипоксия может представлять легкий стресс для нейронов, стимулируя их адаптационные механизмы, что способствует энергетической эффективности и может улучшать нейропластичность [21].

Полученные в настоящем исследовании данные по улучшению показателей ТШХ в группе реабилитации больных с применением ИГГТ, частично сопоставимы с работой, где применение ИГГТ в реабилитации больных более молодого возраста (61,4±4,2 года) после ИМ без зубца Q и ХСН II-III ФК приводило к статистически значимому повышению толерантности к физической нагрузке,

оцениваемой по ТШХ⁴. Также хочется отметить, что более выраженный прирост дистанции ТШХ в опытной группе по сравнению с контрольной является клинически важным для пожилого пациента с ХСН, т.к. нагрузка в ходе теста соизмерима с обычной физической нагрузкой при решении бытовых задач [22].

В настоящей работе нежелательные явления (сонливость, чувство нехватки воздуха, головокружение, учащенное сердцебиение) в ходе процедуры ИГГТ были невыраженными, непродолжительными и составляли 27,5%. После дополнительных разъяснений и увеличения концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси данные симптомы полностью исчезли к 2-3 процедуре, что позволило пациентам продолжить лечение и закончить полный курс процедур. Подобные симптомы испытывали пациенты в ходе других аналогичных исследований, однако серьезных нежелательных явлений, связанных с ИГГТ, так же, как и в настоящей работе, выявлено не было. Так, в работе Zagajnaya EE, et al. (2014) в группе ИГГТ частота возникновения всех побочных эффектов составляла 33,3%, в частности, головокружение было зафиксировано у 3 (11,1%) пациентов из 27, учащенное сердцебиение у 1 (3,7%), чувство нехватки воздуха у 5 (18,5%) [23].

Ограничение исследования. Ограничением исследования является короткий период наблюдения за пациентами, связанный с курсовым лечением ИГГТ.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что у больных с ИМ и ХСН I стадии и II-III ФК применение 2-нед. курса ИГГТ в составе комплексной кардиореабилитации приводит к статистически значимому снижению показателей уровня тревоги по шкале HADS, улучшению показателей КЖ по ВАШ (EQ-5D-5L) и увеличению пройденного расстояния в ходе ТШХ, что позволяет рекомендовать включение данного метода в комплекс реабилитационной терапии у вышеназванной категории больных.

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

³ Иванова Г.Е., Суворов А.Ю., Бушкова Ю.В. и др. Использование интервальной нормобарической гипоксии-гиперокситерапии в реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (промежуточные результаты исследования). Вестник восстановительной медицины. 2018;17(3):115-22.

⁴ Карамова И.М., Кузьмина З.С., Абдюкова Э.Р. и др. Применение интервальных гипоксических тренировок на втором стационарном этапе реабилитации больных с инфарктом миокарда без зубца q в подостром периоде. CardioСоматика. 2017;8(1):40.

Литература/References

- Galimzyanov AF, Galiullin AN, Galiullin DA, et al. Medical and social problems of management of risk factors of cardiovascular diseases leading to morbidity, disability and mortality. Emergency Medical Care. 2023;24(3):51-8. (In Russ.) Галимзянов А. Ф., Галиуллин А. Н., Галиуллин Д. А. и др. Медико-социальные проблемы управления факторами риска сердечно-сосудис-

- тых заболеваний, приводящих к заболеваемости, инвалидности и смертности населения (обзорная статья). *Скорая медицинская помощь*. 2023;24(3):51-8. doi:10.24884/2072-6716-2023-24-3-51-58.
2. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Preference Adherence*. 2017;11:547-59. doi:10.2147/PPA.S127277.
 3. Lian Y, Xiang J, Wang X, et al. Prevalence of Moderate to Severe Anxiety Symptoms among Patients with Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Psychiatr Q*. 2022;93:161-80. doi:10.1007/s11126-021-09937-4.
 4. Feng HP, Chien WC, Cheng WT, et al. Risk of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Myocardial Infarction: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine*. 2016;95(34):e4464. doi:10.1097/MD.0000000000004464.
 5. Dyussenova L, Pivina L, Semenova Y, et al. Associations between depression, anxiety and medication adherence among patients with arterial hypertension: Comparison between persons exposed and non-exposed to radiation from the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *J Environ Radioact*. 2018;195:33-9. doi:10.1016/j.jenvrad.2018.09.016.
 6. Lissåker CT, Norlund F, Wallert J, et al. Persistent emotional distress after a first-time myocardial infarction and its association to late cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur J Prevent Cardiol*. 2019;26(14):1510-8. doi:10.1177/2047487319841475.
 7. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2023;44:452-69. doi:10.1093/eurheartj/ehac747.
 8. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The Role of Cardiac Rehabilitation in Improving Cardiovascular Outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2021;19:180-94. doi:10.1038/s41569-021-00611-7.
 9. Nekouei ZK, Yousefy A, Manshaee G, et al. Comparing anxiety in cardiac patients candidate for angiography with normal population. *ARYA Atheroscler*. 2011;7(3):93-6.
 10. Bertolin-Boronat C, Marcos-Garcés V, Merenciano-González H, et al. Depression, Anxiety, and Quality of Life in a Cardiac Rehabilitation Program Without Dedicated Mental Health Resources Post-Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12(3):92. doi:10.3390/jcdd12030092.
 11. Neubauer JA. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(4):1593-9. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1593.
 12. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res*. 2001;49(3):507-21. doi:10.1016/s0008-6363(00)00281-9.
 13. Glazachev OS, Kryzhanovskaya SY, Zapara MA, et al. Safety and Efficacy of Intermittent Hypoxia Conditioning as a New Rehabilitation/Secondary Prevention Strategy for Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(6):e051121193317. doi:10.2174/1573403X17666210514005235.
 14. Bloch Y, Belmaker RH, Shvartzman P, et al. Normobaric oxygen treatment for mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, proof-of-concept trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):189-211. doi:10.1038/s41598-021-98245-9.
 15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):107-38. (In Russ.) Тигесен К., Кристиан Дж. С. и др. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
 16. Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. Validation of the Russian version of the hospital anxiety and depression scale in the general population. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(4):7-14. (In Russ.) Бурминский Д. С., Лепилкина Т. А., Рупчев Г. Е. и др. Валидация русскоязычной версии госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):7-14. doi:10.17116/profmed2023260417.
 17. Aleksandrova EA, Khabibullina AR. Methodology for assessing health-related quality of life using the EQ-5D-3L questionnaire. *Russian Medicine*. 2019;25(4):202-9. (In Russ.) Александрова Е. А., Хабибуллина А. Р. Методология оценки качества жизни связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(4):202-9. doi:10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209.
 18. Zagaïnaia E, Kopylov Flu, Glazachev OS, et al. Quality of life in patients with stable angina in application of intermittent hypoxic-hyperoxic training. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2016;9(3):21-7. (In Russ.) Загайна Е. Э., Копылов Ф. Ю., Глазачев О. С. и др. Качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения при применении интервальных гипоксических-гипероксических тренировок. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(3):21-7. doi:10.17116/kardio20169321-27.
 19. Pal'shina AM, Nikolaeva AM, Dmitrieva NG, et al. Stacionarnyy etap reabilitatsii bol'nykh s infarktomyokarda. *CardioSomatics*. 2015;6(1-1):77-8. (In Russ.) Пальшина А. М., Николаева А. М., Дмитриева Н. Г. и др. Стационарный этап реабилитации больных с инфарктом миокарда. *CardioСоматика*. 2015;6(1-1):77-8. EDN: TPSMNH.
 20. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2021;83(2):52-61. (In Russ.) Приходько В. А., Селизарова Н. О., Оковитый С. В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52-61. doi:10.17116/patol20218302152.
 21. Semenov DG, Belyakov AV. Hypoxic Conditioning as a Stimulus for the Formation of Hypoxic Tolerance of the Brain. *Progress in Physiological Science*. 2023;54(2):3-19. (In Russ.) Семенов Д. Г., Беляков А. В. Гипоксическое кондиционирование как стимул формирования гипоксической толерантности мозга. *Успехи физиологических наук*. 2023;54(2):3-19. doi:10.31857/S0301179823020066.
 22. Budnevsky AV, Kravchenko AY, Tokmachev RE, et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2460. (In Russ.) Будневский А. В., Кравченко А. Я., Токмачев Р. Е. и др. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2460. doi:10.15829/1728-8800-2020-2460.
 23. Zagaïnaia E, Shchekochikhin Dlu, Kopylov Flu, et al. Interval hypoxic training in cardiology practice. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;7(6):28-34. (In Russ.) Загайна Е. Э., Щечкочихин Д. Ю., Копылов Ф. Ю. и др. Интервальные гипоксические тренировки в кардиологической практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(6):28-34. EDN: TJWTVJ.

Прогностические факторы раннего развития кардиогенного шока у пациентов с инфарктом миокарда без признаков шока при поступлении

Керчева М. А.^{1,2}, Диль С. В.¹, Белич Н. А.¹, Канев А. Ф.^{1,2}, Демьянов С. В.¹, Рябов В. В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск; ²ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет". Томск, Россия

Цель. Оценить клинико-гемодинамические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), у которых в течение 48 ч после поступления развился кардиогенный шок (КШ) стадии В и выше при отсутствии признаков шока на момент госпитализации, и определить факторы, ассоциированные с летальным исходом.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены 60 пациентов. В качестве основной конечной точки рассматривалась смерть в стационаре. Применялся одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Летальность среди данной когорты пациентов составила 55%. Независимыми предикторами летального исхода в многофакторной модели явились: наличие сахарного диабета 2 типа (отношение шансов (OR — odds ratio) 149,6; $p=0,001$) и более высокое систолическое артериальное давление при поступлении (OR 1,08 за каждый 1 мм рт.ст.; $p=0,015$). Кроме того, достижение оптимальной реперфузии (TIMI 3 — Thrombolysis In Myocardial Infarction) оказалось независимым протективным фактором (OR 0,009; $p=0,015$). Площадь под ROC-кривой модели составила 0,70.

Заключение. У пациентов с ИМ и последующим развитием КШ уже при поступлении могут выявляться признаки, соответствующие стадии А по классификации SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions). Эти параметры обладают прогностической значимостью и могут использоваться для ранней стратификации риска летального исхода и выбора стратегии мониторинга.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиогенный шок, стадия А, классификация SCAI, прогноз, сахарный диабет, регрессионный анализ.

Отношения и деятельность. Работа проводилась в рамках НИР по гранту РНФ № 25-25-00177 "Комплексная оценка активности системного воспалительного ответа в развитии и прогрессировании кардиогенного шока у пациентов с острым коронарным синдромом", на базе лаборатории инфаркт миокарда-ассоциированного шока, НИИ Кардиологии Томского НИМЦ.

Поступила 22/07-2025

Рецензия получена 06/08-2025

Принята к публикации 26/09-2025



Для цитирования: Керчева М.А., Диль С.В., Белич Н.А., Канев А.Ф., Демьянов С.В., Рябов В.В. Прогностические факторы раннего развития кардиогенного шока у пациентов с инфарктом миокарда без признаков шока при поступлении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4517. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4517. EDN: KGAZAA

Prognostic factors for the early cardiogenic shock in patients with myocardial infarction without shock signs on admission

Kercheva M. A.^{1,2}, Dil S. V.¹, Belich N. A.¹, Kanev A. F.^{1,2}, Demyanov S. V.¹, Ryabov V. V.^{1,2}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Aim. To evaluate the clinical, hemodynamic, and paraclinical characteristics of patients with myocardial infarction (MI) who developed stage B or higher cardiogenic shock (CS) within 48 hours of admission in the absence of shock signs at admission, and to identify factors associated with mortality.

Material and methods. This retrospective analysis included 60 patients. The primary endpoint was in-hospital death. Univariable and multivariable logistic regression analyses were used.

Results. Mortality in this cohort of patients was 55%. Independent predictors of mortality in the multivariable model were type 2 diabetes

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dil.stanislav@mail.ru

[Керчева М. А. — зав. лабораторией инфаркт миокарда-ассоциированного шока, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Диль С. В.* — м.н.с. лаборатории инфаркт миокарда-ассоциированного шока, врач-кардиолог группы реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0003-3692-5892, Белич Н. А. — м.н.с. лаборатории инфаркт миокарда-ассоциированного шока, врач-анестезиолог реаниматолог группы реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0009-0005-9480-8186, Канев А. Ф. — к.м.н., врач-кардиолог группы реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0001-9612-8815, Демьянов С. В. — к.м.н. отделение неотложной кардиологии, ORCID: нет, Рябов В. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329].

Адреса организаций авторов: Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, Россия; ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ), Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Kievskaya str., 111a Tomsk, 634012, Russia; Siberian State Medical University, Moskovskiy Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia.

(odds ratio (OR) 149,6; $p=0,001$) and higher systolic blood pressure on admission (OR 1,08 per 1 mm Hg; $p=0,015$). Furthermore, achieving optimal reperfusion (Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 was an independent protective factor (OR 0,009; $p=0,015$). The area under the ROC curve for the model was 0,70.

Conclusion. In patients with MI followed by CS, signs of Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) stage A may be detected already upon admission. These parameters have prognostic significance and can be used for early mortality risk stratification and selection of monitoring strategies.

Keywords: myocardial infarction, cardiogenic shock, stage A, SCAI classification, prognosis, diabetes, regression analysis.

Relationships and Activities. This work was conducted as part of research under grant № 25-25-00177 of the Russian Science Foundation "Comprehensive assessment of systemic inflammatory response activity in the development and progression of cardiogenic shock in patients with acute coronary syndrome" at the Myocardial Infarction-Associated Shock Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center.

Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Dil S. V.* ORCID: 0000-0003-3692-5892, Belich N. A. ORCID: 0009-0005-9480-8186, Kanev A. F. ORCID: 0000-0001-9612-8815, Demyanov S. V. ORCID: none, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author:
dil.stanislav@mail.ru

Received: 22/07-2025

Revision Received: 06/08-2025

Accepted: 26/09-2025

For citation: Kercheva M. A., Dil S. V., Belich N. A., Kanev A. F., Demyanov S. V., Ryabov V. V. Prognostic factors for the early cardiogenic shock in patients with myocardial infarction without shock signs on admission. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4517. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4517. EDN: KGAZAA

АД — артериальное давление, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбнST — ИМ без подъема сегмента ST, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ИМ-КШ — инфаркт-ассоциированный кардиогенный шок, КШ — кардиогенный шок, СД — сахарный диабет, срАД — среднее артериальное давление, ССВО — синдром системного воспалительного ответа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, OR — odds ratio (отношение шансов), SCAI — Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиогенный шок остаётся ведущей причиной госпитальной летальности при инфаркте миокарда.
- Реперфузия миокарда и состояние микроциркуляции определяют прогноз, однако клинико-ангиографические предикторы исходов изучены недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые показано, что при кардиогенном шоке, развившемся в первые 48 ч инфаркта миокарда, независимыми предикторами смерти в стационаре являются сахарный диабет 2 типа и более высокое систолическое артериальное давление при поступлении.
- Достижение оптимального ангиографического результата (Thrombolysis In Myocardial Infarction 3) ассоциируется с выраженным протективным эффектом.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiogenic shock remains the leading cause of in-hospital mortality in myocardial infarction.
- Myocardial reperfusion and microcirculation specify prognosis, but clinical and angiographic predictors of outcome are poorly understood.

What might this study add?

- For the first time, it has been shown that in cardiogenic shock developing in the first 48 hours after myocardial infarction, type 2 diabetes and higher systolic blood pressure on admission are independent predictors of inhospital death.
- Achieving optimal angiographic results (Thrombolysis In Myocardial Infarction 3) is associated with a significant protective effect.

Введение

Кардиогенный шок (КШ) остается одной из ведущих причин летальных исходов в стационаре при остром инфаркте миокарда (ИМ), несмотря на успехи интервенционной кардиологии, совершенствование систем организации помощи и внедрение методов механической поддержки кровообращения [1]. Наиболее частой причиной КШ остается ИМ, формируя отдельную нозологическую категорию — инфаркт-ассоциированный КШ (ИМ-КШ)

[2]. Согласно классификации SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions), летальность пациентов возрастает от 3% на стадии А до 67% на стадии Е [1].

Одной из ключевых проблем в лечении КШ остается его поздняя диагностика: большинство пациентов идентифицируются на стадиях С-Е, когда даже своевременно начатая интенсивная терапия с использованием наиболее продвинутых устройств механической поддержки кровообращения может

оказаться недостаточно эффективной [3-8]. Для стандартизации диагностики и терапевтической тактики в 2019г Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI) была предложена 5-ступенчатая классификация КШ — от стадии А (угроза развития КШ) до стадии Е (экстремальный шок) [9].

Стадия А представляет собой потенциальное "окно возможностей" для предотвращения декомпенсации и ассоциирована с улучшением прогноза при своевременном вмешательстве [10]. Однако она остается наименее изученной: критерии включения пациентов в эту категорию существенно варьируют, а в большинстве исследований данная группа либо исключается, либо представлена минимально [11].

Особый интерес представляет подгруппа пациентов, госпитализированных без признаков шока, у которых КШ развивается в течение первых суток пребывания в стационаре. Этот сценарий может отражать прогрессирование инфаркта, отсроченные осложнения (аритмии, дисфункцию левого желудочка, инфекцию) или задержку реперфузии. Именно эти пациенты могли бы потенциально быть отнесены к стадии А на момент поступления, но формально не идентифицированы как таковые. Учитывая тот факт, что именно эта группа пациентов представляет собой потенциально предотвратимую форму шока, её детальное клинико-лабораторное и прогностическое исследование может стать основой для выработки более точных диагностических критериев стадии А, внедрения алгоритмов динамического мониторинга риска развития КШ и персонализированного вмешательства. На сегодняшний день остается открытым вопрос: можно ли было идентифицировать этих пациентов на стадии А и провести терапевтическое вмешательство до декомпенсации? Ответ на этот вопрос имеет ключевое значение для совершенствования подходов к профилактике и лечению ИМ-КШ.

Целью исследования была оценка клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и ангиографических характеристик пациентов с ИМ, поступивших без признаков КШ, но у которых в течение 48 ч после госпитализации развился шок стадии В или выше по классификации SCAI. Особое внимание уделено выявлению факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, а также анализу признаков, потенциально свидетельствующих о стадии А при поступлении, с целью формирования предпосылок для уточнения критериев ранней стратификации риска и разработки прогностической модели.

Материал и методы

Дизайн исследования. Настоящее исследование представляет собой одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование, проведенное на базе отделения

неотложной кардиологии Федерального центра в период с января 2020г по декабрь 2024г. Проект был одобрен локальным этическим комитетом. В связи с ретроспективным характером исследования необходимость получения информированного согласия отсутствовала. Все данные были деперсонифицированы и обработаны в соответствии с этическими стандартами, закреплёнными в Хельсинкской декларации (2024), и локальными нормативами по защите персональных данных.

В исследование включались пациенты с ИМ, госпитализированные без признаков КШ при поступлении, у которых в течение первых 48 ч наблюдалось развитие КШ стадии В и выше по классификации SCAI. Основной конечной точкой исследования являлась смерть в стационаре.

Реперфузионная терапия. У пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST) при невозможности выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в рекомендуемые сроки (≤ 120 мин от первого контакта с медицинским персоналом) применялся фармакоинвазивный подход: проводилась системная тромболитическая терапия с последующей коронарографией и, при наличии показаний, ЧКВ в течение 3-24 ч от начала тромболитической терапии в соответствии с актуальными национальными рекомендациями [12].

У пациентов с ИМ без подъёма сегмента ST (ИМбпST) ЧКВ выполнялось в сроки до 24 ч от момента госпитализации при наличии показаний к ранней инвазивной стратегии либо экстренно — при наличии критериев очень высокого риска согласно действующим клиническим рекомендациям (гемодинамическая нестабильность, рефрактерная ангинозная боль, угрожающие жизни аритмии, остановка кровообращения) [13].

Оптимальной реперфузией считалось достижение кровотока TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction) в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) после финальной процедуры (ЧКВ; при отсутствии ЧКВ — по итогам диагностической коронароангиографии/консервативного ведения). Неоптимальная реперфузия определялась как TIMI < 3 . Для регрессионного анализа использовалась бинарная переменная "оптимальная реперфузия (да/нет)".

Критерии включения

Пациенты включались в анализ при соблюдении следующих условий:

- Подтверждённый диагноз ИМ согласно 4-му универсальному определению (2018), на основании клинической картины, электрокардиограммы и повышения уровня специфических биомаркеров [14].
- Отсутствие признаков гипоперфузии, застойной симптоматики и гемодинамической нестабильности на момент поступления.
- Развитие КШ стадии В или выше по классификации SCAI не ранее чем через 2 ч и не позже 48 ч после госпитализации.

- Доступность полной медицинской документации, позволяющей провести ретроспективную реконструкцию клинической динамики и оценки стадии шока.

Критерии невключения

Пациенты не включались в исследование в случае наличия хотя бы одного из критериев:

- Первичное поступление с уже развившимся ИМ, КШ стадии В, С, D или E.
- Отсутствие подтверждения ИМ согласно 4-му универсальному определению ИМ.

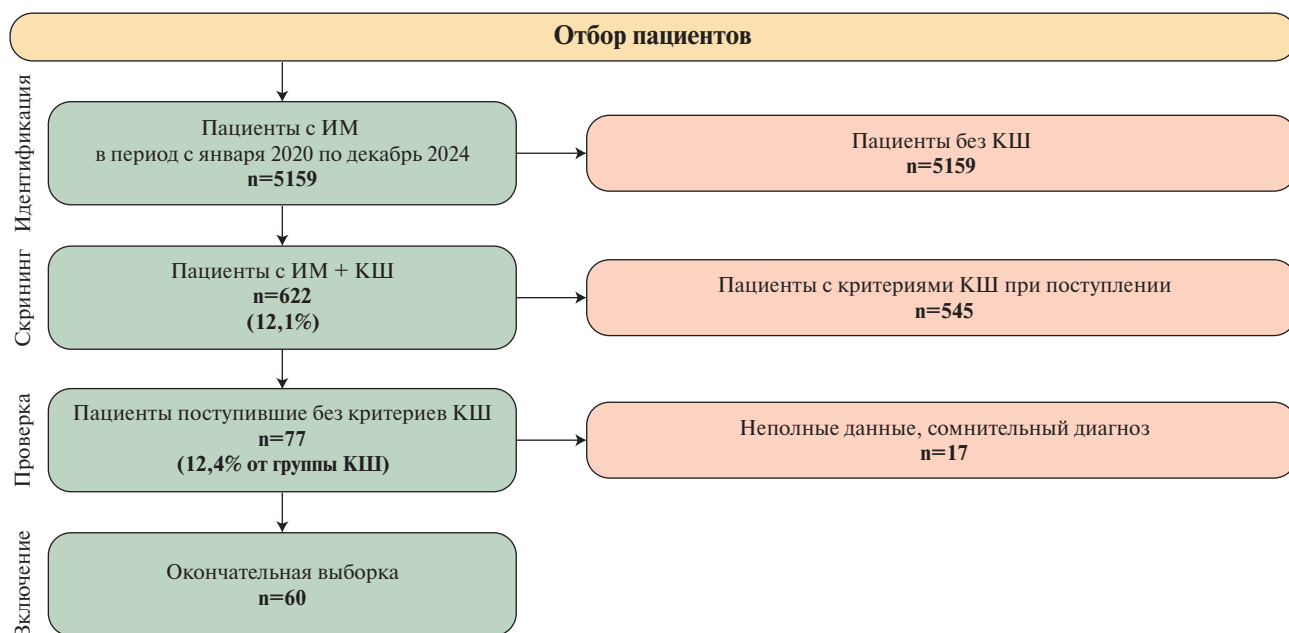


Рис. 1 Схема набора пациентов.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, КШ — кардиогенный шок.

• Фрагментарные или неполные медицинские данные, препятствующие достоверной верификации клинической динамики.

• Развитие шока менее чем через 2 ч (возможный признак недооценки исходной тяжести) или более чем через 48 ч от поступления.

Отбор пациентов

Пациенты были идентифицированы в базе данных регистра "ИМ-КШ" с использованием автоматизированного фильтра (по дате, диагнозу, исходам), после чего проводился ручной аудит историй болезни двумя исследователями (Д.С.В., Б.Н.А.). Верификация включала оценку клинических данных, лабораторных показателей и инструментальных результатов. В случае расхождений — финальное решение принималось путём консенсуса или привлечения третьего специалиста (К.М.А.).

Стадия А ретроспективно определялась по следующим критериям, зафиксированным в момент госпитализации:

- отсутствие признаков гипоперфузии (олигурия, спутанность сознания, мраморность кожи);
- отсутствие застойной симптоматики (набухание шейных вен, влажные хрипы);
- стабильная гемодинамика (среднее артериальное давление (АД) >65 мм рт.ст., частота сердечных сокращений <100 уд./мин);
- отсутствие потребности в вазоактивной и/или механической поддержке кровообращения;
- отсутствие лабораторных маркеров гипоперфузии (уровень лактата и креатинина).

В случаях неполных данных (например, отсутствие динамики эхокардиографии или лабораторных показателей) пациенты исключались из анализа.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнялась с использованием STATISTICA 10.0 и R (v4.3.0). Количественные переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана

и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$) — в зависимости от распределения, которое оценивали визуально и с применением критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные анализировали с помощью χ^2 -критерия или критерия Фишера. Корреляции оценивались по Пирсону или Спирмену.

Для выявления факторов, ассоциированных с летальным исходом, применяли логистический регрессионный анализ. В выборке ($n=60$) не было пропущенных значений и выраженных выбросов. Мультиколлинеарность исключалась при коэффициентах Спирмена <0,75. Данные разделяли на тренировочную (85%) и тестовую (15%) выборки. Первичный отбор предикторов осуществлялся по значимым межгрупповым различиям. В однофакторный анализ включались переменные с $p < 0,05$ или близкими значениями. Многофакторная модель формировалась методом пошагового исключения (backward elimination). Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Окончательная модель включила только статистически значимые переменные. Её точность оценивалась по ROC-кривой (AUC — Area Under The ROC Curve, площадь под ROC-кривой), чувствительность, специфичность, общая точность). Уровень значимости установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика выборки

В период с января 2020г по декабрь 2024г были проанализированы данные 5159 пациентов с подтвержденным острым ИМ согласно 4-му универсальному определению ИМ; 622 (12,1%) из них соответствовали критериям ИМ-КШ и были включены в регистр пациентов с ИМ-КШ. Среди них

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов общей группы и при различных исходах заболевания

Показатель	Все, n=60	Выжившие, n=27	Умершие, n=33	p
Демографическая характеристика и антропометрические данные				
Возраст, лет, M±SD	71,1±12,7	70,2±12,4	71,8±13,2	0,74
Мужской пол, n (%)	31 (51,7)	15 (55,6)	16 (48,5)	0,59
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	28,9 (25,0; 31,3)	29,1 (26,0; 33,2)	26,4 (24,8; 28,1)	0,11
Факторы риска, n (%)				
Гипертоническая болезнь	58 (96,7)	27 (100,0)	32 (96,7)	0,36
Курение при поступлении/в анамнезе	23 (38,3)	11 (40,7)	12 (36,4)	0,64
Дислипидемия	42 (70,0)	18 (66,7)	28 (84,9)	0,1
СД 2 типа, НТГ	27 (45,0)	5 (18,5)	22 (66,7)	<0,01
Злоупотребление алкоголем	5 (8,3)	2 (7,4)	0 (0,0)	0,14
Отягощенный семейный анамнез	18 (30,0)	5 (18,5)	8 (24,2)	0,42
Коморбидность, n (%)				
ПИКС	20 (33,3)	7 (25,9)	13 (39,4)	0,27
АКШ	6 (10,0)	2 (7,4)	4 (12,1)	0,54
ЧКВ	4 (6,7)	1 (3,7)	3 (9,1)	0,41
Фибрилляция предсердий	20 (33,3)	9 (33,3)	11 (33,3)	1,0
ОНМК в анамнезе	9 (15,0)	4 (14,8)	5 (15,2)	0,97
ХБП в анамнезе	46 (76,6)	18 (66,7)	28 (84,9)	0,1
Шкалы при поступлении, Me (Q25; Q75)				
ORBI, %	17,3 (5,7; 30,7)	17,3 (7,7; 40,4)	17,3 (5,7; 30,7)	0,81
SOFA, балл	3,0 (2,0; 4,0)	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (1,0; 5,0)	0,52
GRACE, %	12,0 (6,0; 25,0)	15,5 (6,0; 25,0)	8,0 (5,0; 25,0)	0,53
CRUSADE, %	10,3 (8,6; 19,5)	9,9 (8,6; 11,9)	12,0 (9,2; 19,5)	0,08
Объективный статус				
САД, мм рт.ст., Me (Q25; Q75)	128,0 (112,5; 141,5)	122,0 (105,0; 138,0)	133,0 (116,0; 150,0)	0,05
ДАД, мм рт.ст., Me (Q25; Q75)	78,5 (70,0; 83,5)	70,0 (62,0; 80,0)	79,0 (72,0; 84,0)	0,07
срАД, мм рт.ст., Me (Q25; Q75)	92,2 (86,3; 102,2)	89,3 (81,7; 96,7)	94,7 (88,3; 102,7)	0,04
ЧСС, уд./мин, Me (Q25; Q75)	83,0 (72,0; 95,0)	86,0 (75,0; 96,0)	83,0 (70,0; 91,0)	0,86
ЧДД, в мин, Me (Q25; Q75)	17,0 (16,0; 18,0)	18,0 (16,0; 19,0)	16,0 (16,0; 18,0)	0,24
SpO ₂ , %, Me (Q25; Q75)	96,0 (92,0; 97,0)	96,0 (92,0; 97,0)	96,0 (92,0; 97,0)	0,45
Диурез за сут., л, Me (Q25; Q75)	1,3 (0,7; 1,9)	1,7 (1,0; 2,0)	1,0 (0,7; 1,8)	0,04
ШКГ, балл, M±SD	14,5 (±0,5)	14,5 (±1,0)	14,5 (±0,5)	0,78
Хрипы в легких, n (%)	9 (15,0)	4 (14,8)	5 (15,2)	0,7
Холодные конечности, n (%)	3 (5,0)	1 (3,7)	2 (6,1)	0,94
Бледность кожных покровов, n (%)	8 (13,3)	3 (11,1)	5 (15,2)	0,89
Наличие признаков ССВО при поступлении, n (%)	27 (45,0)	13 (48,2)	14 (45,0)	0,66

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, M±SD — среднее ± стандартное отклонение, Me (Q1; Q3) — медиана (интерквартильный размах), АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАД — диастолическое артериальное давление, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, срАД — среднее артериальное давление, ССВО — синдром системного воспалительного ответа, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШКГ — шкала комы Глазго, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, ORBI — Observatoire Régional Breton sur l'Infarctus, SOFA — Sequential Organ Failure Assessment, SpO₂ — сатурация кислородом.

у 77 (12,4%) пациентов из группы КШ на момент поступления отсутствовали клинические признаки шока — артериальная гипотензия, гипоперфузия, застойная симптоматика и необходимость в вазоактивной поддержке — однако в течение первых 48 ч развился КШ стадии В и выше по классификации SCAI.

Из этой когорты 17 пациентов были исключены: в 11 случаях — из-за неполноты клиничко-анам-

нестических и инструментальных данных, в 6 — в связи с сомнительной стадией шока или неясностью исходной гемодинамической оценки. В результате в окончательный анализ включены 60 пациентов, у которых была проведена оценка клиничко-гемодинамических и лабораторных параметров, потенциально соответствующих стадии А КШ, а также их прогностической значимости. Этапы отбора представлены в флоу-чарте (рисунок 1).

Таблица 2

Характеристика инфаркта миокарда и параметров ЧКВ

Показатель	Все, n=60	Выжившие, n=27	Умершие, n=33	p
STEMI, n (%)	48 (80,0)	19 (70,4)	29 (87,9)	0,09
NSTEMI, n (%)	12 (20,0)	8 (29,6)	4 (12,1)	0,09
Первичное ЧКВ, n (%)	53 (88,3)	24 (88,9)	29 (87,9)	0,37
Время от начала симптомов ОКС, мин, Ме (Q25; Q75)	218,0 (148,0; 632,0)	303,0 (180,0; 720,0)	188,0 (124,0; 220,0)	0,01
ТЛТ на ДГЭ, n (%)	7 (11,7)	3 (11,1)	4 (12,1)	0,9
Остановка кровообращения на ДГЭ, n (%)	3 (5,0)	1 (3,7)	2 (6,1)	0,73
Без ЧКВ, n (%)	3 (5,0)	1 (3,7)	2 (6,1)	0,62
Локализация ИМ, n (%)				
Передний	29 (48,3)	12 (44,4)	17 (51,6)	0,59
Нижний	20 (33,4)	12 (44,4)	8 (24,2)	0,14
Циркулярный	10 (16,7)	2 (7,5)	8 (24,2)	0,08
Вовлечение правого желудочка	1 (1,6)	1 (3,7)	0 (0,0)	0,36
Параметры при ЧКВ, n (%)				
ЧКВ на ИСКА	56 (93,3)	26 (96,3)	30 (90,9)	0,68
Многососудистое поражение	46 (76,7)	18 (66,7)	30 (90,9)	0,03
Механическая реканализация	38 (63,3)	17 (63,0)	21 (63,6)	0,57
Безуспешная попытка механической реканализации	4 (6,7)	1 (3,7)	3 (9,1)	0,62
Тромбаспирация	5 (8,3)	4 (14,8)	1 (3,0)	0,13
Остаточные гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (>75%)	35 (58,3)	14 (51,9)	21 (63,6)	0,16
Неоптимальный ангиографический результат	29 (48,3)	10 (37,0)	19 (57,6)	0,03
Феномен no-reflow	25 (41,7)	8 (29,6)	17 (51,6)	0,03
Повторное ЧКВ	12 (20,0)	4 (14,8)	8 (24,2)	0,36
ИСКА, n (%)				
Ствол ЛКА	3 (5,0)	2 (7,4)	1 (3,0)	0,47
ПНА	30 (50,0)	13 (48,2)	17 (51,5)	0,61
ДА	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
МА	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
ОА	7 (11,7)	2 (7,4)	5 (15,2)	0,31
ВТК	6 (10,0)	2 (7,4)	4 (6,1)	0,3
ПКА	16 (26,7)	10 (37,0)	6 (18,3)	0,13
ЗБА	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
ЗМЖВ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Кровоток в ИСКА по TIMI до ЧКВ, n (%)				
TIMI 0	36 (60,0)	13 (48,2)	23 (69,7)	0,02
TIMI 1	2 (3,3)	2 (7,4)	2 (6,1)	0,89
TIMI 2	10 (16,7)	8 (29,6)	2 (6,1)	0,03
TIMI 3	6 (10,0)	3 (11,1)	3 (9,1)	0,58
Кровоток в ИСКА по TIMI после ЧКВ, n (%)				
TIMI 0	6 (10,0)	2 (7,4)	4 (12,1)	0,44
TIMI 1	13 (21,7)	2 (7,4)	11 (33,3)	<0,01
TIMI 2	11 (18,3)	6 (22,2)	5 (15,2)	0,42
TIMI 3	26 (43,6)	16 (59,3)	10 (30,3)	0,06

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, $M \pm SD$, Ме (Q1; Q3). ДА — диагональная артерия, ДГЭ — догоспитальный этап, ВТК — ветвь тупого края, ЗБА — заднебоковая артерия, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ИМ — инфаркт миокарда, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, МА — медианная артерия, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NSTEMI — non ST-Elevation Myocardial Infarction, STEMI — ST-Elevation Myocardial Infarction, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction; повторное ЧКВ — проведение повторной коронарной интервенции в рамках одного эпизода госпитализации, в т.ч. при развитии кардиогенного шока, при наличии показаний к реваскуляризации другого поражённого сосуда или повторной интервенции на целевом сосуда (например, при тромбозе стента или рестенозе).

Средний возраст составил $71,1 \pm 12,7$ лет, мужчин — 51,7%. Индекс массы тела составил $28,9 \text{ кг/м}^2$ (25,0–31,3). Наиболее частыми факторами риска были артериальная гипертензия (96,7%), дисли-

пидемия (70,0%), нарушение углеводного обмена (45,0%). Курили 38,3% пациентов, ожирение диагностировано у 33,3%, хроническая болезнь почек — у 76,6%, заболевания лёгких — у 33,3%. При

Таблица 3

Исходные лабораторно-инструментальные показатели и объективный статус

Показатель	Все, n=60	Выжившие, n=27	Умершие, n=33	p
Лабораторные данные				
Эритроциты, $\times 10^{12}$, Ме (Q25; Q75)	4,5 (4,1; 4,8)	4,5 (4,2; 5,0)	4,5 (3,8; 4,8)	0,52
Гемоглобин, г/л, Ме (Q25; Q75)	127,5 (111,5; 141,5)	131,0 (115,0; 145,0)	127,0 (108,0; 139,0)	0,85
Гематокрит, %, Ме (Q25; Q75)	34,9 (19,9; 39,7)	35,6 (21,9; 39,3)	34,9 (28,0; 40,1)	0,44
Лейкоциты, $\times 10^9$, Ме (Q25; Q75)	12,9 (9,2; 16,0)	13,0 (9,1; 17,3)	12,9 (10,2; 13,9)	0,40
Нейтрофилы, $\times 10^9$, Ме (Q25; Q75)	8,5 (6,1; 12,2)	11,1 (5,6; 14,3)	8,2 (6,4; 11,4)	0,23
Тромбоциты, $\times 10^{12}$, M \pm SD	240,3 \pm 85,4	261,3 \pm 68,5	223,0 \pm 94,6	0,05
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	9,2 (7,4; 12,5)	8,9 (7,4; 10,9)	10,2 (7,7; 13,3)	0,27
Калий, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	4,2 (3,8; 4,5)	4,1 (3,6; 4,5)	4,3 (4,0; 4,7)	0,15
Натрий, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	139,4 (137,1; 141,0)	140,0 (138,4; 141,7)	138,7 (137,1; 140,7)	0,10
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	101,5 (88,0; 124,0)	93,0 (79,0; 121,0)	105,0 (96,0; 125,0)	0,12
СКФ по шкале CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25; Q75)	52,0 (44,1; 68,5)	56,0 (46,0; 80,0)	49,0 (42,9; 59,0)	0,17
КФК, ед/л, Ме (Q25; Q75)	166,5 (113,0; 634,0)	124,0 (74,0; 487,0)	318,0 (127,0; 790,0)	0,06
КФК-МВ, ед/л, Ме (Q25; Q75)	37,0 (25,0; 83,0)	31,0 (23,0; 74,8)	50,0 (31,0; 89,0)	0,09
Тропонин I, нг/л, Ме (Q25; Q75)	3,8 (0,3; 40,0)	0,6 (0,3; 25,0)	10,4 (0,6; 43,4)	0,08
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	11,8 (7,0; 18,3)	9,3 (6,9; 11,1)	13,0 (11,8; 34,7)	0,05
Фибриноген, г/л, Ме (Q25; Q75)	3,6 (2,6; 4,4)	3,7 (2,9; 4,6)	3,0 (2,3; 4,4)	0,13
Инструментальные данные				
Индекс массы миокарда ЛЖ, Ме (Q25; Q75)	105,0 (89,0; 120,0)	104,0 (82,0; 118,0)	105,5 (94,0; 120,0)	0,50
ГЛЖ, п (%)	11 (18,3)	4 (14,8)	7 (21,2)	0,29
Объем левого предсердия, мл, Ме (Q25; Q75)	48,0 (40,0; 66,2)	41,3 (38,0; 48,0)	66,2 (59,6; 70,6)	<0,01
Объем правого предсердия, мл, Ме (Q25; Q75)	54,2 (44,1; 62,0)	47,0 (36,6; 57,6)	57,9 (44,6; 62,1)	0,34
КДО ЛЖ, мл, Ме (Q25; Q75)	106,0 (86,0; 120,0)	104,0 (86,0; 113,0)	107,0 (85,0; 128,0)	0,80
КСО ЛЖ, мл, Ме (Q25; Q75)	46,0 (42,0; 72,0)	45,5 (39,5; 65,0)	50,0 (42,0; 85,0)	0,81
ФВ ЛЖ, %, M \pm SD	46,3 \pm 13,2	46,4 \pm 12,8	44,5 \pm 14,1	0,64
Индекс нарушения локальной сократимости, M \pm SD	1,5 \pm 0,5	1,5 \pm 0,5	1,5 \pm 0,6	0,63
Ударный объем, мл, M \pm SD	47,7 \pm 12,4	48,5 \pm 12,3	46,4 \pm 12,9	0,83
Минутный объем кровообращения, л/мин, M \pm SD	3,6 \pm 1,2	3,6 \pm 0,9	3,7 \pm 1,4	0,30
Сердечный индекс, л/мин/1,73 м ² , M \pm SD	2,0 \pm 0,6	2,1 \pm 0,6	2,0 \pm 0,7	0,47
ДЗЛК, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	13,4 (11,7; 15,8)	13,1 (10,5; 15,0)	13,8 (13,0; 17,1)	0,08
СДПЖ, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	40,0 (35,0; 50,0)	40,0 (35,0; 50,0)	39,0 (35,0; 50,0)	0,81
НПВ, мм, M \pm SD	19,3 \pm 3,6	20,2 \pm 4,1	18,5 \pm 2,9	0,22
Гидраторакс, п (%)	15 (25,0)	8 (29,6)	7 (21,2)	0,76
Гидроперикард, п (%)	2 (3,3)	2 (7,4)	0 (0,0)	0,15
ЦВД, см в.ст., Ме (Q25; Q75)	14,0 (10,0; 18,0)	13,0 (5,0; 16,0)	18,0 (12,0; 18,0)	0,31

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, M \pm SD, Ме (Q1; Q3). ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция КФК, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, СДПЖ — систолическое давление правого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ЦВД — центральное венозное давление, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

поступлении пациенты находились в стабильном гемодинамическом состоянии: среднее АД (срАД) составляло 92,4 мм рт.ст. (81,2; 98,4), частота сердечных сокращений — 83 уд./мин (72; 95) (таблица 1).

Признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) были выявлены у 45% больных (по ≥ 2 критериям) (дополнительная таблица 1).

Фенотип ИМпST регистрировался у 80% пациентов, передняя локализация инфаркта у 48,3%. Среднее время от начала симптомов до поступления — 218 мин (148; 632). Первичное ЧКВ выполнено в 81,7% случаев. До вмешательства ТИМІ 0 в ИСКА

наблюдался у 60% пациентов, после — ТИМІ 3 достигнут лишь у 43,6%. Феномен no-reflow выявлен у 41,7% пациентов (таблица 2).

Средний уровень тропонина I при поступлении составил 3,8 (0,3; 40,0) нг/л, С-реактивного белка — 23,4 (10,8; 49,7) мг/л, лейкоцитов — $12,9 \times 10^9$ /л (9,24; 16,0). По данным эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка — $36,6 \pm 11,7\%$, сердечный индекс — $2,2 \pm 0,6$ л/мин/м² (таблица 3).

Развитие КШ сопровождалось снижением срАД до 80,8 (56,7; 91,3) мм рт.ст., в 28,3% случаев <65 мм рт.ст. Диурез снижался до 1,2 (0,3; 1,9) л/сут.

Таблица 4

Объективный статус и лабораторные данные при развитии шока

Показатель	Все, n=60	Выжившие, n=27	Умершие, n=33	p
САД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	101,5 (84,5; 126,0)	113,0 (93,0; 125,0)	98,0 (84,0; 127,0)	0,18
ДАД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	69,5 (51,5; 80,0)	70,0 (60,0; 84,0)	63,0 (51,0; 79,0)	0,19
Среднее АД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	80,8 (56,7; 91,3)	87,7 (74,3; 96,7)	73,3 (56,7; 88,3)	0,07
Среднее АД <65 мм рт.ст., n (%)	17 (28,3)	6 (22,2)	11 (33,3)	0,34
Персистирующая гипотензия, n (%)	18 (30,0)	5 (18,5)	13 (39,4)	0,08
ЧСС, уд./мин, Ме (Q25; Q75)	84,0 (69,5; 97,5)	88,0 (75,0; 98,0)	83,0 (61,0; 97,0)	0,53
ЧДД, вдохов/мин, Ме (Q25; Q75)	17,0 (16,0; 20,0)	18,0 (16,0; 20,0)	16,0 (15,0; 20,0)	0,12
Хрипы в легких, n (%)	28 (46,7)	13 (48,1)	15 (45,5)	0,68
Набухание яремных вен, n (%)	14 (23,3)	6 (22,2)	8 (24,2)	0,89
Диурез за сут., мл, Ме (Q25; Q75)	1300,0 (600,0; 2000,0)	1,7 (1,0; 2,4)	1,2 (0,3; 1,9)	0,04
ЦВД, см вод.ст., Ме (Q25; Q75)	14,5 (11,0; 18,0)	13,0 (5,0; 16,0)	18,0 (12,0; 18,0)	0,11
Психомоторное возбуждение, n (%)	7 (11,7)	3 (11,1)	4 (12,1)	0,84
ШКГ, балл, Ме (Q25; Q75)	15,0 (13,0; 15,0)	15,0 (14,0; 15,0)	15,0 (12,0; 15,0)	0,34
Холодные конечности, n (%)	19 (31,7)	8 (29,6)	11 (33,3)	0,48
Бледность кожных покровов, n (%)	37 (61,7)	18 (66,7)	19 (57,6)	0,91
SpO ₂ , %, Ме (Q25; Q75)	95,0 (91,0; 97,0)	96,0 (94,0; 97,0)	95,0 (91,0; 96,5)	0,13
FiO ₂ , %, Ме (Q25; Q75)	35,0 (21,0; 40,0)	35,0 (21,0; 35,0)	35,0 (21,0; 40,0)	0,17
pH _v , мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	7,35 (7,28; 7,39)	7,32 (7,27; 7,37)	7,36 (7,32; 7,39)	0,43
PO _{2a} , мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	71,3 (63,9; 130,9)	69,5 (66,8; 91,5)	73,1 (61,8; 140,8)	0,98
PCO _{2a} , мм рт.ст., M±SD	37,3±7,4	38,4±10,9	37,4±9,8	0,88
PO _{2v} , мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	45,1 (36,2; 51,4)	48,0 (43,2; 53,8)	38,4 (35,1; 49,5)	0,57
PCO _{2v} , мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	41,0 (35,5; 44,5)	42,1 (37,9; 44,7)	41,0 (35,0; 43,7)	0,08
PO _{2a} /FiO ₂ , Ме (Q25; Q75)	362,2 (190,0; 352,0)	322,4 (190,0; 330,0)	265,0 (245,0; 392,0)	0,67
Лактат, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	2,6 (1,8; 4,1)	2,5 (1,9; 3,4)	2,7 (1,8; 4,5)	0,82

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, M±SD, Ме (Q25; Q75). АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧДД — частота дыхательных движений, ЦВД — центральное венозное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШКГ — шкала комы Глазго, SpO₂ — сатурация периферической крови кислородом, FiO₂ — доля кислорода во вдыхаемом воздухе, pH_v — показатель кислотно-основного состояния венозной крови, PO_{2a} — парциальное давление кислорода в артериальной крови, PCO_{2a} — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PO_{2v} — парциальное давление кислорода в венозной крови, PCO_{2v} — парциальное давление углекислого газа в венозной крови, PO_{2a}/FiO₂ — индекс оксигенации, соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода.

Часто наблюдались признаки гипоперфузии: бледность кожи (61,7%), холодные конечности (31,7%), психомоторное возбуждение (11,7%). Лабораторно отмечались признаки метаболического дистресса: лактат — 2,6 (1,84; 4,1) ммоль/л, pH — 7,35 (7,28; 7,39), P_vO₂ (венозное парциальное давление кислорода) — 45,1 (36,2; 51,4) мм рт.ст. (таблица 4).

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 75% пациентов (в среднем 2,6±2,2 сут.), неинвазивная вентиляция — 6,7%. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) использовалась у 20% больных (в среднем 144 ч), инотропная поддержка — у 30%, заместительная почечная терапия — у 15%, в т.ч. CVVHDF (Continuous venovenous hemodiafiltration) в 10% (таблица 5).

Госпитальная летальность составила 55%. Средняя продолжительность госпитализации — 7,5 (4,0; 15,0) сут., пребывания в палате интенсивной терапии — 4 (2,0-11,0) сут. Частыми осложнениями стали отёк лёгких (71,7%), пневмония (35%), острое почечное повреждение (35%), сепсис (25%), кровотечения (21,7%), рецидив ИМ (30%) (таблица 5).

Сравнительный анализ групп (выжившие vs умершие)

Сахарный диабет (СД) 2 типа был значительно чаще у умерших (66,7 vs 18,5%; p<0,01), как и феномен no-reflow (51,6 vs 29,6%; p=0,03). Умершие реже достигали TIMI 3 после ЧКВ (30,3 vs 59,3%; p=0,06), чаще имели неоптимальный ангиографический результат (57,6 vs 37,0%; p=0,03) и сниженный суточный диурез (1,2 vs 1,7 л; p=0,04). Объём левого предсердия у умерших был выше (66,2 vs 41,3 мл; p<0,01). Им также чаще требовалась ИВЛ (97 vs 48,2%; p<0,01) и заместительная почечная терапия (24,2 vs 3,7%; p=0,03) (таблицы 1-5).

Регрессионный анализ предикторов летального исхода

На первом этапе выполнен однофакторный логистический анализ (таблица 6), по результатам которого значимыми ассоциированными с летальным исходом переменными оказались: наличие СД 2 типа (OR 8,8; 95% ДИ: 2,79-32,36; p<0,001), снижение суточного диуреза (OR 0,999; 95% ДИ: 0,998-1,000; p=0,030), многососудистое поражение коронарно-

Таблица 5

Медикаментозная терапия и аппаратная поддержка

Показатель	Все, n=60	Выжившие, n=27	Умершие, n=33	p
Аппаратное лечение				
ИВЛ, n (%)	45 (75,0)	13 (48,2)	32 (97,0)	<0,01
Длительность ИВЛ/НИВЛ, сут., M±SD	2,6±2,2	2,9±3,8	2,4±3,1	0,88
НИВЛ, n (%)	4 (6,7)	3 (11,1)	1 (3,0)	0,21
ВАБК, n (%)	12 (20,0)	4 (14,8)	8 (24,2)	0,45
Длительность ВАБК, ч, Me (Q25; Q75)	144,0 (24,0; 160,0)	48,0 (30,0; 139,0)	160,0 (22,0; 160,0)	0,79
ВАБК до ЧКВ, n (%)	7 (11,6)	1 (3,7)	6 (18,2)	0,05
ЗПТ, n (%)	9 (15,0)	1 (3,7)	8 (24,2)	0,03
Медикаментозная терапия, n (%)				
Парентеральные антикоагулянты	59 (98,3)	27 (100,0)	32 (97,0)	0,26
Клопидогрел	56 (93,3)	27 (100,0)	29 (87,9)	0,06
Тикагрелор	4 (6,7)	0 (0,0)	4 (12,1)	0,14
ИАПФ/БРА	46 (76,7)	22 (81,5)	24 (72,7)	0,67
β-блокаторы	45 (75,0)	24 (88,9)	21 (63,6)	0,03
Статины	51 (85,0)	22 (81,5)	29 (87,9)	0,49
Диуретики	42 (70,0)	15 (55,6)	24 (72,7)	0,17
АМКР	23 (55,6)	12 (44,4)	11 (33,3)	0,38
Ингибиторы SGLT2	16 (26,7)	6 (22,2)	10 (30,3)	0,51
Инотропная поддержка	18 (30,0)	12 (44,4)	6 (18,2)	0,03
Антибактериальная терапия	37 (61,7)	17 (63,0)	20 (60,6)	0,85
Гемотрансфузия	9 (15,0)	5 (18,5)	4 (12,1)	0,49
Исходы и осложнения заболевания				
Рецидив ИМ, n (%)	18 (30,0)	7 (25,9)	11 (33,3)	0,21
Механические осложнения, n (%)	6 (10,0)	2 (7,4)	4 (12,1)	0,68
Сепсис, n (%)	15 (25,0)	2 (7,4)	13 (39,4)	<0,01
Острое почечное повреждение, n (%)	21 (35,0)	6 (22,2)	15 (45,5)	0,06
Пневмония, n (%)	21 (35,0)	8 (29,6)	13 (39,4)	0,43
Отек легких, n (%)	43 (71,7)	21 (77,8)	22 (66,7)	0,34
Отек головного мозга, n (%)	11 (18,3)	3 (11,1)	8 (24,2)	0,19
Кровотечение, n (%)	13 (21,7)	5 (18,5)	8 (24,2)	0,75
ОНМК, n (%)	2 (3,3)	1 (3,7)	1 (3,0)	0,89
Длительность госпитализации, сут., Me (Q25; Q75)	7,5 (4,0; 15,0)	11,0 (7,0; 20,0)	5,0 (2,0; 12,0)	<0,01
Длительность нахождения в палате интенсивной терапии, сут., Me (Q25; Q75)	4,0 (2,0; 11,0)	5,0 (3,0; 14,0)	4,0 (2,0; 9,0)	0,49
Госпитальная летальность, n (%)	33 (55,0)	0 (0,0)	33 (100,0)	—

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, M±SD, Me (Q1; Q3), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, ВАБК — внутриартериальная баллонная контрпульсация, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, НИВЛ — не инвазивная искусственная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SGLT2 — Sodium-Glucose Cotransporter 2 (натрий-глюкозного котранспортера 2 типа).

го русла (OR 4,50; 95% ДИ: 1,16-22,42; p=0,04), достижение оптимального ангиографического результата (TIMI 3), ассоциировавшееся с протективным эффектом (OR 0,31; 95% ДИ: 0,10-0,90; p=0,036), феномен no-reflow (OR 3,36; 95% ДИ: 1,14-10,62; p=0,032). Уровень систолического АД при поступлении показал тренд к статистической значимости (OR 1,02; 95% ДИ: 1,001-1,05; p=0,067) (таблица 6).

В многофакторный логистический анализ были включены переменные, достигшие статистической значимости в однофакторной модели, а также систолическое АД при поступлении как переменная с близким к пороговому уровню значением p.

Итоговая модель была сформирована методом пошагового исключения (backward elimination) и включила три независимых предиктора летального исхода (таблица 7): наличие СД 2 типа (OR 149,6; 95% ДИ: 12,17-7094,6; p=0,001), оптимальный ангиографический результат (TIMI 3), который ассоциировался с выраженным протективным эффектом (OR 0,009; 95% ДИ: 0,001-0,278; p=0,015), более высокий уровень систолического АД при поступлении (OR 1,08; 95% ДИ: 1,03-1,18; p=0,015).

Прогностическая точность модели оценивалась на тестовой выборке с использованием ROC-анализа: площадь под кривой (AUC) составила

Таблица 6

Результаты парной логистической регрессии

Показатель	Логарифм OR	OR	95% ДИ	p
СД 2 типа	2,175	8,8	2,786-32,361	0,001
Уровень САД при поступлении	0,022	1,023	1,001-1,050	0,067
Диурез за 1 сут.	-0,001	0,999	0,998-1,001	0,030
Время симптомы-поступление	<0,001	1,000	0,999-1,001	0,817
Уровень тропонина, мг/л	0,002	1,002	1,000-1,010	0,389
Многососудистое поражение КА	1,504	4,500	1,164-22,422	0,040
Оптимальный результат ЧКВ	-1,173	0,310	0,100-0,905	0,036
Остаточные стенозы	0,773	2,167	0,740-6,600	0,163
No-Reflow	1,213	3,365	1,139-10,622	0,032
Признаки ССВО	-0,231	0,794	0,283-2,212	0,658

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, $M \pm SD$, Me (Q1; Q3). ДИ — доверительный интервал, КА — коронарные артерии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССВО — синдром системного воспалительного ответа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, OR — odds ratio (отношение шансов).

Таблица 7

Результаты многофакторного регрессионного анализа

Показатель	Логарифм OR	OR	95% ДИ	p
Свободный член	-8,217	<0,001	0,000-0,162	0,032
СД 2 типа	5,008	149,56	12,17-7094,6	0,001
Оптимальный ангиографический результат	-4,667	0,009	<0,001-0,278	0,016
Уровень САД	0,008	1,082	1,028-1,177	0,015

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, $M \pm SD$, Me (Q1; Q3). ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, OR — odds ratio (отношение шансов).

0,70, чувствительность — 62,5%, специфичность — 77,8%, общая точность — 71% (рисунок 1).

Обсуждение

Настоящее исследование направлено на ретроспективную верификацию категории пациентов с ИМ, у которых в течение первых 48 ч после госпитализации развился КШ стадии В и выше. Полученные результаты подтверждают наличие характерного клинико-гемодинамического и лабораторного профиля, предшествующего развитию декомпенсации, что соответствует концепции ранней стратификации риска, предложенной в классификации SCAI [9].

Обследованная когорта была клинически тяжёлой: Me возраста составила 71 год; >75% пациентов страдали хронической болезнью почек, треть — ожирением, почти половина — СД 2 типа. При этом при поступлении ни у одного пациента не отмечались классические признаки КШ, включая гипоперфузию и потребность в вазоактивной поддержке. Однако уже на этом этапе у 45% были признаки ССВО, снижение диуреза и повышенные баллы по шкале ORBI (Observatoire Régional Breton sur l'Infarctus), что может свидетельствовать о "доклинической" фазе шока.

Несмотря на относительно короткое время от начала симптомов до выполнения ЧКВ (Me — 218 мин), оптимального ангиографического результата (TIMI 3) удалось достичь лишь у 43,6% пациентов.

Эти показатели, хотя и выше, чем в общей популяции больных с ИМпST [15-18], вероятно, отражают выраженное поражение микроциркуляторного русла, ассоциированное с воспалением, микрососудистой дисфункцией и диабетической ангиопатией — ключевыми патогенетическими механизмами феномена no-reflow [19-21].

Неоптимальный результат ЧКВ (TIMI <3), достигнутый несмотря на технически полноценную реперфузию, мог быть обусловлен как развитием no-reflow, так и процедурными осложнениями (диссекцией, перфорацией, острым тромбозом, неуспешной реканализацией при выраженном кальцинозе или сложной анатомии). Решение этой проблемы требует стратификации риска до и во время ангиографии, применения методов микроциркуляторной поддержки (ингибиторы Пв/Ппа, вазодилататоры, сорбция воспалительных медиаторов), а также совершенствования технологий визуализации [20, 21].

Достижение кровотока TIMI 3 в ИСКА оказалось независимым протективным фактором. Этот результат согласуется с данными литературы о ведущей роли микроциркуляторных нарушений и феномена no-reflow в прогнозе пациентов с ИМ и подчёркивает ключевое значение оптимизации реперфузионных стратегий как основной цели ведения больных высокого риска [20].

На фоне раннего метаболического дистресса (лактатацидоз, снижение PvO₂, олигоанурия, ги-

потензия), возникшего вскоре после поступления, можно предположить, что у части пациентов стадия А уже была клинически манифестна при первичном осмотре. Это подчёркивает необходимость разработки универсальных критериев диагностики стадии А, что может повлиять на маршрутизацию и раннюю тактику ведения пациентов.

Высокая частота применения ВАБК в группе пациентов с летальным исходом, по-видимому, отражает не влияние самой методики, а более тяжёлое течение заболевания с ранним развитием гемодинамической нестабильности. Несмотря на отсутствие признаков КШ при поступлении, у части больных уже в первые часы после ЧКВ могла развиваться его клиническая картина. Вероятно, срабатывал эффект обратной причинности: ВАБК применялась у пациентов с наиболее неблагоприятным течением, а её использование становилось косвенным маркером тяжести, а не причиной исхода.

Госпитальная летальность составила 55%, что сопоставимо с результатами нашей работы, посвящённой изучению ИМ-КШ [22]. Однако в отличие от большинства подобных исследований, в нашем случае все пациенты изначально находились в клинически стабильном состоянии. Это подчёркивает скрытый характер начальной стадии КШ и указывает на важность её раннего выявления. Высокая частота осложнений дополнительно подтверждает выраженность системного воспаления и наличие кардиоренального синдрома.

Одной из основных задач исследования стало построение прогностической модели летального исхода на основе данных, доступных при поступлении и в первые сутки. В итоговую многофакторную модель вошли три независимых фактора: наличие СД 2 типа, недостижение ТІМІ 3 и более высокое систолическое АД при поступлении. Каждый из них имеет патогенетическую обоснованность и отражает ключевые аспекты развития КШ — хроническое сосудистое поражение, неоптимальную реперфузию и раннюю вазоплегию на фоне воспаления.

Особое внимание привлекает крайне высокая степень ассоциации летального исхода и СД 2 типа (OR 149,6), что, вероятно, обусловлено не только ангиопатией, но и активацией воспалительных путей, нарушениями энергетического обмена и иммунной дисфункцией [22-30].

Влияние субоптимального ангиографического результата подтверждено и в других исследованиях, где остаточная ишемия и микрососудистая дисфункция ассоциировались с повышенным риском летального исхода — независимо от фракции выброса и уровня АД [31, 32].

Более высокое систолическое АД при поступлении оказалось независимым предиктором летального исхода. На первый взгляд, такой результат может показаться парадоксальным, т.к. тра-

диционно низкие значения АД рассматриваются как неблагоприятный прогностический фактор. Возможными объяснениями выявленной ассоциации могут быть особенности популяции: высокая распространённость артериальной гипертензии в анамнезе и, как следствие, смещение порога ауто-регуляции, при котором даже умеренные изменения перфузии могут поздно распознаваться. Кроме того, избыточное применение гипотензивных препаратов в остром периоде, включая нитраты, могло усиливать гемодинамическую нестабильность у пациентов с исходно высоким АД. Наконец, нельзя исключить, что повышенное АД при поступлении в ряде случаев отражало выраженную нейрогуморальную активацию и стресс-реакцию, ассоциированную с неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты требуют подтверждения в более крупных выборках и дополнительного анализа подгрупп.

Таким образом, стадия А представляется не теоретической конструкцией, а клинически выявляемым фенотипом, сочетающим воспаление и ранние гемодинамические изменения. Важно отметить, что в исследование включались только пациенты, у которых в течение первых 48 ч от момента поступления развился КШ стадии В или выше. Соответственно, выявленные характеристики не могут рассматриваться как универсальные предикторы шока в целом, а скорее отражают особенности его неблагоприятного течения.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, ретроспективный одноцентровый дизайн снижает возможность экстраполяции выводов на более широкую популяцию. Во-вторых, относительно небольшая численность выборки ограничивает статистическую мощность и не позволяет провести стратифицированный анализ по подгруппам. Третьим важным ограничением является отсутствие ряда значимых лабораторных и инструментальных параметров, таких как уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида, интерлейкина-6, внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты, а также данных по давлению заклинивания лёгочной артерии и постнагрузке, что снижает полноту оценки сердечной и системной гемодинамики. Кроме того, не во всех случаях была стандартизирована методика эхокардиографической оценки диастолической функции, что могло повлиять на точность отдельных показателей. Также следует учитывать, что в исследование включались только пациенты, у которых шок развился в течение первых 48 ч от поступления. Это ограничивает возможность оценки факторов, ассоциированных с развитием КШ у исходно стабильных пациентов, и сужает ретроспективную стратификацию стадии А.

Заключение

Основным оцениваемым исходом в данном исследовании являлась смерть в стационаре. Среди пациентов, у которых в течение первых 48 часов ИМ развился КШ, её частота достигла 55%. Независимыми предикторами летального исхода явились СД 2 типа и более высокий уровень систолического АД при поступлении. При этом достижение оптимальной реперфузии (поток ТІМІ 3) ассоциировалось с выраженным протективным эффектом.

Выявленные закономерности клинически значимы для ранней оценки риска КШ и летального исхода. Достоверность результатов подкрепляется

полнотой собранных данных, однородностью когорты и тщательной верификацией исходов, что формирует основу для дальнейших проспективных работ в области профилактики ИМ-КШ.

Отношения и деятельность. Работа проводилась в рамках НИР по гранту РНФ № 25-25-00177 "Комплексная оценка активности системного воспалительного ответа в развитии и прогрессировании кардиогенного шока у пациентов с острым коронарным синдромом", на базе лаборатории инфаркт миокарда-ассоциированного шока, НИИ Кардиологии Томского НИМЦ.

Литература/References

1. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2671-83. doi:10.1093/eurheartj/ehz363.
2. Boytsov SA, Akchurin RS, Pevzner DV, et al. Cardiogenic shock — the current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):126-36. (In Russ.) Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В. и др. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):126-36. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136.
3. Thangam M, Luke AA, Johnson DY, et al. Sociodemographic differences in utilization and outcomes for temporary cardiovascular mechanical support in the setting of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2021;236:87-96. doi:10.1016/j.ahj.2020.12.014.
4. Ni hici T, Boardman HM, Baig K, et al. Mechanical assist devices for acute cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD013002. doi:10.1002/14651858.CD013002.pub2.
5. Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: Incidence, outcomes, and cost analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1407-15. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.958.
6. Vyshlov VV, Panteleev OO, Ryabov VV. Intra-aortic balloon pump in patients with myocardial infarction and cardiogenic shock of stages A and B. *Kardiologiya*. 2022;62(7):68-72. (In Russ.) Вышлов Е. В., Пантелеев О. О., Рябов В. В. Внутриаортальная баллонная контрпульсация у пациентов с инфарктом миокарда и кардиогенным шоком стадий А и В. *Кардиология*. 2022;62(7):68-72. doi:10.18087/cardio.2022.7.n2156.
7. Kaddoura R, Elbdiri S. Current evidence in the diagnosis and management of cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22:691-715. doi:10.31083/j.rcm2203078.
8. von Lewinski D, Herold L, Bachl E, et al. Outcomes of ECLS-SHOCK Eligibility Criteria Applied to a Real-World Cohort. *J Clin Med*. 2023;12:6988. doi:10.3390/jcm12226988.
9. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(1):29-37. doi:10.1002/ccd.28329.
10. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail*. 2020;8(11):879-91. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.005.
11. Dil S, Kercheva M, Belich N, et al. Stage A Cardiogenic Shock in the SCAI Classification: Limitations and Prospects for Diagnostic Improvement. *Cardiol Rev*. 2025 Aug 25. doi:10.1097/CRD.0000000000001027. Epub ahead of print.
12. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О. В., Арутюнян Г. К., Дупляков Д. В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306.
13. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6319. (In Russ.) Аверков О. В., Арутюнян Г. К., Дупляков Д. В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(5):6319. doi:10.15829/1560-4071-2025-6319.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-51. doi:10.1161/CIR.0000000000000617.
15. Ndrepepa G, Kastrati A. No-Reflow after Primary PCI—Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med*. 2023;12(17):5592. doi:10.3390/jcm12175592.
16. Dawson LP, Rashid M, Dinh DT, Brennan A et al. No-Reflow Prediction in Acute Coronary Syndrome During Percutaneous Coronary Intervention: The NORPACS Risk Score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2024;17(4):e013738. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013738.
17. Vyshlov EV, Dil SV, Baev AE, et al. Intracoronary Administration of Epinephrine in the Refractory No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2024;64(6):34-42. (In Russ.) Вышлов Е. В., Диль С. В., Баев А. Е. и др. Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене No-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2024;64(6):34-42. doi:10.18087/cardio.2024.6.n2493.
18. Ryabov V, Dil S, Vyshlov E, et al. Efficiency and Safety of Intracoronary Epinephrine Administration in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction With Refractory Coronary No-Reflow. *Am J Cardiol*. 2024;226:118-27. doi:10.1016/j.amjcard.2024.07.011.
19. Ryabov VV, Popov SV, Vyshlov EV, et al. Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):14-22. (In Russ.) Рябов В. В., Попов С. В., Вышлов Е. В. и др. Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной меди-*

- цины. 2023;38(2):14-22. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22.
20. Dil SV, Vyshlov EV, Kercheva MA, et al. The no-reflow phenomenon: current treatment and prevention strategies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):65-73. (In Russ.) Диль С.В., Вышлов Е.В., Керчева М.А. и др. Феномен no-reflow: современные возможности лечения и профилактики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):65-73. doi:10.20996/1819-6446-2025-3134.
 21. Dil S, Ryabov V, Maslov L, et al. Assessing coronary microvascular dysfunction in refractory no-reflow: Insights from dynamic myocardial perfusion scintigraphy and cardiac MRI. *Microvasc Res*. 2025;162:104862. doi:10.1016/j.mvr.2025.104862.
 22. Dil S, Kercheva M, Pantelev O, et al. Myocardial Infarction-Associated Shock: A Comprehensive Analysis of Phenotypes, SCAI Classification, and Outcome Assessment. *Medicina*. 2025;61:103. doi:10.3390/medicina61010103.
 23. Diakos NA, Thayer K, Swain L, et al. Systemic inflammatory burden correlates with severity and predicts outcome in CS. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14(3):476-83. doi:10.1007/s12265-020-10078-5.
 24. Jiang H, Fang T, Cheng Z. Mechanism of heart failure after myocardial infarction. *J Int Med Res*. 2023;51(10):3000605231202573. doi:10.1177/03000605231202573.
 25. Schupp T, Thiele H, Rassaf T, et al. C-reactive protein levels and outcomes in infarct-related cardiogenic shock: data from the ECLS-SHOCK trial, *Eur Heart J Acute Cardiovascular Care*. 2025;14(2):59-70. doi:10.1093/ehjacc/zaee148.
 26. Soussi S, Tarvasmäki T, Kimmoun A, et al. Identifying biomarker-driven subphenotypes of cardiogenic shock: analysis of prospective cohorts and randomized controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2024;79:103013. doi:10.1016/j.eclim.2024.103013.
 27. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):15-23. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019;59(8S):15-23. doi:10.18087/cardio.2668.
 28. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(12):733-44. doi:10.1038/s41577-018-0065-8.
 29. Mitsis A, Kadoglou NPE, Lambadiari V, et al. Prognostic role of inflammatory cytokines and novel adipokines in acute myocardial infarction: An updated and comprehensive review. *Cytokine*. 2022;153:155848. doi:10.1016/j.cyt.2022.155848.
 30. Kercheva MA, Ryabov VV. Role of macrophages in cardiorenal syndrome development in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4309. (In Russ.) Керчева М.А., Рябов В.В. Роль макрофагов в формировании кардиоренального синдрома при инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4309. doi:10.15829/1560-4071-2021-4309.
 31. Vyshlov EV, Alexeeva YaA, Ussov WYu, et al. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36-46. (In Russ.) Вышлов Е.В., Алексеева Я.А., Усов В.Ю. и др. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):36-46. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46.
 32. Mukaida T, Kataoka Y, Murai K, et al. Predictive models of in-hospital deterioration of Society of Cardiovascular Angiography and Intervention shock stage in patients with acute myocardial infarction initially presenting with stable hemodynamic condition. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2024;14(6):1148-60. doi:10.21037/cdt-24-226.

Приложение 1

Критерии диагностики стадии А по SCAI

Критерии включают наличие острого инфаркта миокарда с высоким риском ухудшения гемодинамики (одного из): — Обширный инфаркт миокарда; — Постинфарктный кардиосклероз (Q-образующий); — Наличие симптомов острой или декомпенсированной сердечной недостаточности.

Отсутствие признаков гипоперфузии и гемодинамической нестабильности.

Дополнительная таблица 1

Определения критериев ССВО, использованных в этом исследовании. Наличие любого критерия из ≥2 категорий определяло наличие ССВО при поступлении

Критерий ССВО (при поступлении)	Определение
Изменение температуры тела	1. Температура тела ≥38 °C 2. Температура тела ≤36 °C
Увеличение ЧСС	1. ЧСС ≥90 уд./мин
Ненормальное число лейкоцитов крови	1. Число лейкоцитов ≥12/мм ³ 2. Число лейкоцитов ≤4/мм ³
Гипервентиляция	1. ЧДД при поступлении ≥20 вдохов/мин 2. PCO _{2a} при поступлении ≤32 мм рт.ст. 3. PCO _{2v} при поступлении ≤35 мм рт.ст.

Примечание: ССВО – синдром системного воспалительного ответа, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, PCO_{2a} – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PCO_{2v} – парциальное давление углекислого газа в венозной крови.

Поиск предикторов кардиотоксических эффектов ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты проспективного исследования

Симакова М. А.¹, Гаврилюк Н. Д.¹, Кушнарева Е. А.¹, Шугинова Т. Н.², Моисеенко Ф. В.², Урумова Е. Л.¹, Карелкина Е. В.¹, Панкова И. А.¹, Баллюзек М. Ф.^{3,4}, Моисеева О. М.¹, Шляхто Е. В.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург; ²ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова". Санкт-Петербург; ³ФГБУЗ "Санкт-Петербургская клиническая больница" Российской академии наук. Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет". Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить частоту сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа и выявить их потенциальные предикторы.

Материал и методы. В исследование включены 82 пациента, получавших противоопухолевое лечение ИКТ иммунного ответа. Пациенты были обследованы до старта противоопухолевой терапии (точка 0), через 3 (точка 1) и 9 (точка 2) мес. после ее начала. Общая длительность наблюдения составила 12 мес. Во всех точках были оценены лабораторные показатели, включая тропонин I, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, а также маркеры прогрессирования атеросклероза: окисленный липопротеин низкой плотности и белок теплового шока. Всем больным проведено эхокардиографическое исследование с оценкой параметров деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ), ультразвуковое исследование сонных артерий и суточное мониторирование электрокардиограммы.

Результаты. Общая 12-мес. выживаемость пациентов составила 51% [40; 64], при этом не выявлено различий между пациентами с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями и без таковых: 46 vs 58% (p=0,405). Продемонстрировано клинически незначимое увеличение диаметра восходящей аорты (p=0,040), размеров (p=0,16) и объема (p=0,036) левого предсердия, конечного систолического объема (p=0,038) и снижение фракции выброса ЛЖ (p=0,022). За время наблюдения значимых изменений уровня кардиомаркеров отмечено не было. При этом, в качестве предикторов летальных исходов определены исходное повышение уровня тропонина I >3,5×10⁻³ пг/мл (отношение шансов — odds ratio, OR: 2,6, 95% доверительный интервал: 1,3-5,4 p=0,001) и уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида >134,8 пг/мл (OR: 2,4, 95% доверительный интервал: 1,1-5,3, p=0,038). Выявлена высокая частота сердечно-сосудистых событий 18,3%

(n=15). Основными предикторами новых нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий были индекс массы тела <20,5 кг/м² (отношение рисков — hazard ratio, HR: 4,2 [1,1; 17,2], p=0,041) и эхокардиографический индекс производительности миокарда ЛЖ >0,5 (HR: 10,7 [1,3; 86,5], p=0,026).

Заключение. Показана высокая частота сердечно-сосудистых осложнений ИКТ-терапии вне зависимости от исходного наличия у больных кардиальной патологии. Получены данные в пользу целесообразности использования эхокардиографического индекса производительности миокарда ЛЖ и значений индекса массы тела пациентов в базовой стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений ИКТ.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, кардиотоксичность, кардиоонкология, миокардит.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/07-2025

Рецензия получена 27/08-2025

Принята к публикации 11/09-2025



Для цитирования: Симакова М. А., Гаврилюк Н. Д., Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н., Моисеенко Ф. В., Урумова Е. Л., Карелкина Е. В., Панкова И. А., Баллюзек М. Ф., Моисеева О. М., Шляхто Е. В. Поиск предикторов кардиотоксических эффектов ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4500. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4500. EDN: NMHAAO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: maria.simakova@gmail.com

[Симакова М. А. — к.м.н., зав. НИО кардиоонкологии и постинфекционной соматической патологии НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-9478-1941, Гаврилюк Н. Д. — к.м.н., с.н.с. НИО кардиоонкологии и постинфекционной соматической патологии НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-8084-3072, Кушнарева Е. А. — к.м.н., м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Шугинова Т. Н. — зав. отделением функциональной диагностики и общей терапии, ORCID: 0000-0003-4428-8045, Моисеенко Ф. В. — д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2544-9042, Урумова Е. Л. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5881-8177, Карелкина Е. В. — н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-3655-9709, Панкова И. А. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Баллюзек М. Ф. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-3223-0241, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия; ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова", ул. Ленинградская, д. 68А, Санкт-Петербург, пос. Песочный, 197758, Россия; ФГБУЗ "Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук", пр. Тореза, д. 72, Санкт-Петербург, 194017, Россия; ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Университетская набережная, д. 7-9, Санкт-Петербург, 199034, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, 197341, Russia; N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Healthcare (Oncology), Leningradskaya str., 68A, Saint Petersburg, 197758, Russia; Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Toroz Ave., 72, Saint Petersburg, 194017, Russia; Saint Petersburg State University, Universitetskaya naberezhnaya, 7-9, Saint Petersburg, 199034, Russia.

Search for cardiotoxicity predictors of immune checkpoint inhibitors: results of a prospective study

Simakova M. A.¹, Gavrilyuk N. D.¹, Kushnareva E. A.¹, Shuginova T. N.², Moiseenko F. V.², Urumova E. L.¹, Karelkina E. V.¹, Pankova I. A.¹, Balluzek M. F.^{3,4}, Moiseeva O. M.¹, Shlyakhto E. V.¹

¹Almazov National Medical Research Center. Saint Petersburg; ²N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Healthcare (Oncology). Saint Petersburg; ³Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Saint Petersburg;

⁴Saint Petersburg State University. Saint Petersburg, Russia

Aim. To assess the incidence of cardiovascular complications associated with immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy and identify potential predictors.

Material and methods. The study included 82 patients receiving anti-cancer treatment with ICIs. Patients were examined before initiation of anticancer therapy (point 0), and at 3 (point 1), and 9 (point 2) months after initiation. The total follow-up period was 12 months. Laboratory parameters, including troponin I, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and markers of atherosclerosis progression (oxidized low-density lipoprotein and heat shock protein), were assessed at all points. All patients underwent echocardiography to assess left ventricular (LV) myocardial strain parameters, carotid ultrasound, and 24-hour electrocardiogram monitoring.

Results. Overall 12-month survival was 51% [40; 64], with no differences between patients with and without underlying cardiovascular disease (46% vs 58%; $p=0,405$). Clinically insignificant increases in ascending aorta diameter ($p=0,040$), left atrial size ($p=0,16$), left atrial volume ($p=0,036$), and end-systolic volume ($p=0,038$) were observed, as well as a decrease in LV ejection fraction ($p=0,022$). No significant changes in cardiac marker levels were observed during the follow-up period. Moreover, the following were identified as predictors of fatal outcomes: initial increase in troponin I level $>3,5 \times 10^{-3}$ pg/ml (odds ratio, OR: 2,6, 95% confidence interval: 1,3-5,4, $p=0,001$) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide $>134,8$ pg/ml (OR: 2,4, 95% confidence interval: 1,1-5,3, $p=0,038$). A high frequency of cardiovascular events of 18,3% ($n=15$) was revealed. The main predictors of new non-thromboembolic cardiovascular events were a body mass index $<20,5$ kg/m² (hazard ratio (HR): 4,2 [1,1; 17,2], $p=0,041$) and an echocardiographic LV myocardial performance index $>0,5$ (HR: 10,7 [1,3; 86,5], $p=0,026$).

Conclusion. A high incidence of cardiovascular complications with ICI therapy was demonstrated, regardless of underlying cardiac

pathology in patients. Data support the use of the echocardiographic LV myocardial performance index and body mass index in the basic risk stratification of cardiovascular complications with ICI.

Keywords: checkpoint inhibitors, cardiotoxicity, cardio-oncology, myocarditis.

Relationships and Activities: none.

Simakova M. A. * ORCID: 0000-0001-9478-1941, Gavrilyuk N. D. ORCID: 0000-0001-8084-3072, Kushnareva E. A. ORCID: 0000-0002-8723-2765, Shuginova T. N. ORCID: 0000-0003-4428-8045, Moiseenko F. V. ORCID: 0000-0003-2544-9042, Urumova E. L. ORCID: 0000-0002-5881-8177, Karelkina E. V. ORCID: 0000-0002-3655-9709, Pankova I. A. ORCID: none, Balluzek M. F. ORCID: 0000-0003-3223-0241, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
maria.simakova@gmail.com

Received: 08/07-2025

Revision Received: 27/08-2025

Accepted: 11/09-2025

For citation: Simakova M. A., Gavrilyuk N. D., Kushnareva E. A., Shuginova T. N., Moiseenko F. V., Urumova E. L., Karelkina E. V., Pankova I. A., Balluzek M. F., Moiseeva O. M., Shlyakhto E. V. Search for cardiotoxicity predictors of immune checkpoint inhibitors: results of a prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4500. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4500. EDN: NMHAAO

ИКТ — ингибиторы контрольных точек, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, hsTnI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, HSP60 — heat shock protein (белок теплового шока), LOX1 — лектин-подобный рецептор 1 окисленных липопротеинов низкой плотности, PD-1 — белок, программирующий клеточную гибель, PD-L1 — лиганд белка, программирующего клеточную гибель, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4, индекс Tei — эхокардиографический индекс производительности миокарда, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

По мере улучшения показателей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями растет необходимость профилактики и своевременной коррекции осложнений применения противоопухолевой терапии. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов определяется как электрофизиологическая дисфункция и/или повреждение миокарда и сосудистой стенки, которые клинически могут проявляться возникновением нарушений ритма, тромбоэмболическими осложнениями, повышением артериального давления и прогрессированием атеросклероза. Риск кардиотоксичности экспоненциально увеличивается у пожилых людей из-за эндогенных физиологических

и клеточных изменений, включающих эндотелиальную и митохондриальную дисфункцию, предшествующую структурную патологию сердца, старение иммунной системы и развитие хронического низкоинтенсивного воспаления.

Антитела, блокирующие иммунные контрольные точки: цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4), белок, программирующий клеточную гибель (PD-1) и его лиганд (PD-L1), известные как ингибиторы контрольных точек (ИКТ), в последние десятилетия произвели революцию в лечении ряда онкологических заболеваний [1]. Долгое время ИКТ рассматривались как терапия с более благоприятным по сравнению со стандартной химиотерапией профилем безопас-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- По мере улучшения показателей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями растет необходимость профилактики и своевременной коррекции осложнений применения противоопухолевой терапии.
- В связи с неуклонным ростом использования ингибиторов контрольных точек (ИКТ) приобретает актуальность изучения распространенности и механизмов развития иммуно-опосредованных осложнений для разработки прогностических моделей с целью первичной профилактики.

Что добавляют результаты исследования?

- В рамках настоящего исследования продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне ИКТ-терапии, что подчеркивает важность кардиомониторинга в данной группе больных, ведущая роль в котором отводится эхокардиографическому исследованию.
- Получены данные в пользу целесообразности использования эхокардиографического индекса производительности миокарда (Tei) левого желудочка и значений индекса массы тела пациента в базовой стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует дальнейшей валидации.

Key messages

What is already known about the subject?

- As survival rates for cancer patients improve, the need for prevention and timely treatment of complications associated with anticancer therapy increases.
- Due to the steady increase in the use of immune checkpoint inhibitors (IPIs), studying the prevalence and mechanisms of immune-mediated complications is becoming increasingly important for the development of primary prevention models.

What might this study add?

- This study demonstrated a high incidence of cardiovascular complications associated with IPI therapy, emphasizing the importance of cardiac monitoring in this group of patients, with echocardiography playing a key role.
- Data supports the use of the echocardiographic left ventricular myocardial performance index and body mass index in the basic risk stratification of cardiovascular complications, which requires further validation.

ности. Однако ситуация изменилась в 2016г, когда впервые были зарегистрированы случаи фульминантного миокардита, ассоциированного с ИКТ-терапией. Впоследствии частота таких случаев с каждым годом неуклонно росла [2, 3]. В ряде работ, в т.ч. отечественных, продемонстрирована сопоставимая с химиотерапевтическими препаратами с известным механизмом и частотой сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (антрациклины и анти-HER2 терапия) кардиотоксичность ИКТ-терапии [4]. Со временем стало очевидно, спектр ССО, влияющих как на продолжительность жизни, так и на ее качество, значимо шире и включает в себя сердечную недостаточность, инсульты, инфаркт миокарда, мерцательную аритмию, венозные тромбоэмболические осложнения [4, 5], а также прогрессирование атеросклероза [6].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии для ингибиторов ИКТ в отличие от ряда других потенциально кардиотоксичных препаратов не представлено индивидуальной шкалы оценки риска развития ССО [7]. На сегодняшний день стратификация риска при

применении этого класса противоопухолевых лекарственных препаратов осуществляется, исходя из наличия в анамнезе клинически значимой сердечно-сосудистой патологии, потребности в проведении двойной терапии ИКТ или комбинации ингибиторов ИКТ с другой кардиотоксичной терапией, а также на основе наличия ИКТ-ассоциированных сосудистых событий некардиального генеза, предшествующих кардиотоксическим эффектам. Данные факторы риска (ФР) выделены путем анализа результатов ретроспективных и обсервационных исследований, которые были сфокусированы в основном на поиске ФР развития ИКТ-ассоциированных миокардитов. Как показали результаты дальнейших исследований, ССО ИКТ-терапии встречаются намного чаще и в более широком спектре, включая субклинические формы [8, 9].

Хотя в последние годы появились небольшие краткосрочные проспективные наблюдательные исследования с ограниченным объемом лабораторных и инструментальных методов оценки ИКТ-ассоциированной кардиотоксичности [10, 11], истинная распространенность ССО в реальной клинической

практике, а также механизмы ее возникновения по-прежнему остаются малоизученными.

В связи с этим актуальным представляется проведение проспективного исследования, цель которого — выявление основных предикторов ИКТ-ассоциированных ССО.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное двухцентровое исследование включены 82 пациента, получавших терапию ИКТ с 2021 по 2023гг в ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова", ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ФГБУЗ Санкт-Петербургская больница РАН. Критериями включения в исследование были возраст >18 лет, наличие показаний для назначения монотерапии или комбинации нескольких ИКТ. Критерии невключения: терапия ИКТ в комбинации с химио- или таргетной терапией. В качестве первичной конечной точки исследования выступала частота новых сердечно-сосудистых событий, в качестве вторичной конечной точки — смерть по любой причине.

Пациенты, включенные в проспективное исследование, обследованы на базе ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" до старта противоопухолевой терапии (точка 1), через 3 (точка 2) и 9 (точка 3) мес. после ее начала. В точке 12 мес. выполнялся обзвон пациентов и их родственников с целью оценки выживаемости, фиксировался факт смерти и уточнялась причина. Дополнительно были проанализированы данные медицинской информационной системы ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова" с целью подтверждения/исключения факта смерти и уточнения ее причины. Обязательный объем обследования регламентирован дизайном данного исследования и включал в себя: оценку лабораторных показателей: С-реактивный белок (СРБ), тропонин I, определенный высокочувствительным методом (hsTnI), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), клинический анализ крови, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратамино-трансфераза, липидограмма и тиреотропный гормон крови, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой параметров продольной деформации миокарда желудочков сердца, ультразвуковое исследование сонных артерий. При появлении клиники сердечной недостаточности в сочетании с ЭхоКГ-критериями кардиотоксичности и подъемом уровня кардиомаркеров (TnI, NT-proBNP) и/или появлении клинически значимых нарушений ритма сердца пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография сердца для верификации диагноза миокардит. Определение уровня СРБ осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе "CobasIntegra 400+" турбидиметрическим методом (C-Reactive Proteine Latex, Roche). Оценка сывороточной концентрации NT-proBNP выполнялось электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка уровня hsTnI выполнялась при помощи тест-систем Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I на автоматическом анализаторе Abbott Architect i2000.

Серии ЭхоКГ-исследований выполнялись одним врачом-исследователем на аппарате Vivid 7 (General Electric, США) по стандартному ЭхоКГ-протоколу согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации с включением оценки глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), специфичной для оценки сократительной способности левого желудочка у онкологических пациентов согласно совместным рекомендациям Британского эхокардиографического общества и Британского общества кардиоонкологии [12, 13]. Для оценки индекса производительности (индекс Tei) миокарда левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) выполнялось измерение времени изоволюмического сокращения, изоволюмического расслабления и интервалов времени выброса по одному и тому же сердечному циклу с применением импульсно-волнового спектрального доплера. Индекс Tei для ПЖ рассчитывался как отношение суммы времени изоволюмического сокращения и расслабления к времени изгнания, равному интервалу от начала до окончания сигнала кровотока через клапан легочной артерии. Индекс Tei для ЛЖ рассчитывался по аналогичной формуле с использованием времени закрытия митрального клапана.

Критериями кардиотоксичности, согласно рекомендациям по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов от 2022г, считали снижение в динамике фракции выброса (ФВ) ЛЖ <40%; снижение ФВ ЛЖ до 40-49% в сочетании со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10 процентных пунктов или со снижением GLS >15% от исходного или с подъемом уровня кардиомаркеров повреждения миокарда [7].

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на аппарате высокого разрешения Vivid 7 (General Electric, США) с использованием линейного датчика (7 МГц). Измерение комплекса интима-медиа выполнялось на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии в бассейне правой и левой общей сонной артерии. Толщину комплекса интима-медиа определяли как расстояние между первой и второй эхогенными линиями артерии. При наличии атеросклеротического поражения учитывался участок максимального стенозирования в бассейне правой и левой сонных артерий, доступный для визуализации. Процент стенозирования рассчитывался относительно просвета сонной артерии дистальнее места стеноза по методу NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).

12-канальное суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) выполнялось на системе "Кардиотехника" (ИНКАРТ, Санкт-Петербург).

Для оценки общего состояния пациентов использовалась шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), для оценки ответа на проведенное онкологическое лечение использовались критерии RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка № 12-20 от 21 декабря 2020г). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России (протокол № 12032020 от 16 марта 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus 8.0.3. Количественные показатели при объеме выборки <50 оценивались на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных показателей описание выполнялось с помощью средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, описание выполнялось с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение, при условии равенства дисперсий применялся t-критерий Стьюдента. Сравнение количественных переменных с распределением, отличным от нормального, выполнялось с применением U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных переменных, для двух попарно связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных переменных с распределением, отличным от нормального, для двух попарно связанных выборок, был использован критерий Уилкоксона. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и их процентных долей в общей выборке. Сравнение бинарных переменных для двух связанных совокупностей проводилось при помощи теста МакНемара. Функция выживаемости пациентов оценивалась с использованием метода Каплана-Майера. Для прогнозной модели, характеризующей зависимость количественных переменных от различных факторов, был использован метод регрессии Кокса. Статистически значимыми результаты анализа считались при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клиническая характеристика группы

Средний возраст пациентов на момент включения составил $66,1 \pm 10,7$ лет. Клинические, лабораторные и ЭхоКГ-параметры пациентов до старта противоопухолевой терапии представлены в таблице 1. Большинство пациентов (57%, $n=47$) до старта противоопухолевой терапии имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (68%), дислипидемии (51%), атеросклероз сонных артерий (45%), хроническая сердечная недостаточность (26%), ишемическая болезнь сердца (20%). Большая часть пациентов (55%) на момент включения в исследование имели длительный стаж курения, у 25% отмечалось ожирение, 7% пациентов имели подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе.

В связи с имеющимися сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) 57% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, 49% — β -адреноблокаторы, 31% — статины, 29% — диуретическую терапию, 15% — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 28% — антитромботическую терапию.

В исследование включены пациенты, имеющие следующие локализации первичного опухолевого очага: легкие — 31%, кожа — 25%, мочевыделительная система — 19%, желудочно-кишечный тракт — 9%, женская репродуктивная система — 5,5%, голова и шея — 5,5%, иные локализации, включая метастатические опухоли без выявленного первичного очага, — 5%. Большая часть больных на момент включения в исследование имели IV стадию онкологического заболевания — 43%, III стадию — 33%, II стадию — 17%, I стадию — 7%. При этом исходно общий статус по шкале ECOG пациентов составлял 0-1 балла — у 84% пациентов, 2 балла — у 10% и 3 балла — у 6% пациентов. Следует отметить, что почти в половине случаев ИКТ терапия была терапией второй линии (43%, $n=35$). Среди химиотерапевтических препаратов, применяемых в качестве первой линии терапии, следует выделить антрациклиновые антибиотики (6%), препараты платины (43%), анти-VEGF-терапия (20%), фторпиримидины (26%), таксаны (14%), ингибиторы тирозинкиназы (6%), ингибиторы ароматаз (3%), которые также обладают доказанным кардиотоксическим действием. Среди включенных в исследование пациентов в 61% случаев проводилась терапия анти-PD-1 препаратами, терапию анти-PD-L1 получало 19% пациентов, комбинированную терапию анти-PD-1 и анти-CTLA4 — 19% больных и 1% пациентов получал монотерапию анти-CTLA4 ингибитором. Комбинированную с химиотерапевтическими препаратами терапию получали 14 (17%) пациентов: препараты платины (72%), таксаны (50%) и анти-VEGF препараты (36%). Лучевая терапия на область средостения в анамнезе была только у одного больного. Полный ответ на онкологическое лечение был достигнут у 2 пациентов (3,2%), частичный ответ — у 6 (10%), стабилизация заболевания — у 18 (29%), прогрессирование заболевания — у 37 (59%), у 19 (23%) пациентов по разным причинам не был выполнен контроль лекарственной терапии онкологического заболевания.

Анализ динамики клинико-инструментальных данных, частоты развития ССО и годичной выживаемости

По результатам первичного кардиологического обследования двум пациентам не начата ИКТ-терапия с последующим пересмотром схемы противоопухолевого лечения в связи с выявленной тяжелой клапанной патологией. За год наблюдения из исследования выбыло 59 пациентов. Медиана времени выбытия пациентов из исследования составила 5,0 [3,0; 12,0] мес. К моменту второй точки наблюдения (3 мес.) из исследования выбыло 34 пациента по следующим причинам: смерть ($n=19$) по причине прогрессирования основного заболевания ($n=16$), острой сердечной недостаточности ($n=1$), тромбоэмболии легочной артерии ($n=1$),

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование в зависимости от наличия исходных ССЗ и ФР

Показатель	Общая группа (n=82)	Пациенты с ССЗ (n=50)	Пациенты без ССЗ (n=32)	p*
Возраст, лет, М±SD	66,1±10,7	69,8±10,6	60,1±7,9	<0,001*
Мужской пол, n (%)	32 (53,3)	16 (47,1)	16 (61,5)	0,265
Курение, n (%)	43 (55)	25 (50)	18 (56,3)	0,109
Ожирение, n (%)	20 (25)	13 (26)	7 (21,9)	0,074
Лабораторные данные, Ме [Q25; Q75]				
Креатинин, мкмоль/л	96,3 [79,3; 113,3]	96,3 [79,3; 113,3]	82,8 [76,2; 89,4]	0,093
АЛТ, Ед/л	17,5 [14,0; 29,5]	30,4 [9,1; 51,7]	22,1 [15,4; 28,9]	0,449
АСТ, Ед/л	22,0 [16,5; 28,0]	28,7 [14,9; 42,5]	26,4 [17,3; 35,5]	0,777
СРБ, мг/л	31,9 [21,9; 55,9]	38,9 [21,9; 55,9]	21,4 [7,2; 35,6]	0,145
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [5,1; 6,2]	5,6 [5,1; 6,2]	5,5 [4,9; 6,0]	0,686
ХС, ммоль/л	4,2 [4,4; 5,5]	4,9 [4,4; 5,5]	5,2 [4,7; 5,7]	0,587
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 [2,5; 3,4]	2,9 [2,5; 3,4]	3,1 [2,7; 3,5]	0,712
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	0,719
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,7]	1,7 [1,1; 2,3]	0,427
hsTnI, пг/мл	0,007 [0,003; 0,018]	0,010 [0,003; 0,018]	0,005 [0,002; 0,007]	0,098
NT-proBNP, пг/мл	521 [401; 1138]	770 [401; 1138]	288 [75; 501]	0,025*
ТТГ, мкМЕ/мл	1,1 [0,6; 4,3]	2,4 [0,6; 4,3]	2,2 [1,1; 3,3]	0,817
ЭхоКГ данные, Ме [Q25; Q75]				
Аорта синусы, мм	35,0 [33,0; 37,0]	34,4 [33,2; 35,6]	34,9 [33,5; 36,3]	0,562
Восходящая аорта, мм	33,0 [31,0; 37,0]	34,3 [32,9; 35,8]	32,8 [31,4; 34,2]	0,130
ИОЛП, мл/м ²	33,0 [27,3; 42,3]	40,6 [35,0; 46,1]	29,7 [25,6; 33,8]	0,002*
Ve/Va	0,8 [0,7; 1,3]	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,411
Tdec, msec	204,5 [148,2; 246,0]	213,7 [186,9; 240,4]	194,2 [174,9; 213,4]	0,231
ИММ ЛЖ, г/м ²	90,0 [79,1; 107,3]	98,5 [91,3; 105,7]	89,3 [82,1; 96,6]	0,073
КДР, мм	48,0 [45,0; 51,0]	48,4 [46,6; 50,2]	48,1 [46,3; 50,0]	0,856
КДО, мл	105,0 [89,0; 119,2]	103,4 [96,3; 110,5]	110,6 [101,7; 119,5]	0,201
КСО, мл	40,0 [31,0; 47,0]	39,7 [35,6; 43,9]	43,8 [39,4; 48,3]	0,180
ФВ ЛЖ, %	63,0 [58,0; 66,0]	61,4 [59,4; 63,4]	62,2 [60,3; 64,0]	0,588
GLS ЛЖ, %	-18,5 [-20,1; -15,0]	-17,4 [-18,6; -16,2]	-18,5 [-19,7; -17,3]	0,194
Индекс Tei ЛЖ	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,46; 0,55]	0,5 [0,44; 0,59]	0,716
АК V макс, м/с	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]	0,011*
Диаметр ЛА, мм	21,0 [20,0; 23,0]	22,7 [21,6; 23,8]	20,9 [20,3; 21,6]	0,009*
pСДЛА, мм рт.ст.	30,0 [25,0; 32,8]	33,7 [29,6; 37,9]	27,9 [25,9; 29,9]	0,013*
TAVs, мм/сек	13,0 [11,8; 14,0]	12,5 [11,8; 13,2]	12,9 [12,3; 3,6]	0,385
ФАС, %	43,0 [39,5; 49,5]	42,3 [38,0; 46,5]	45,8 [42,1; 49,5]	0,194
GLS ПЖ, %	-21,0 [-25,0; -19,0]	-20,3 [-22,3; -18,3]	-23,3 [-25,9; -20,8]	0,061
Индекс Tei ПЖ	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,46; 0,61]	0,5 [0,45; 0,57]	0,643

Примечание: * — значения p представлены для сравнения групп в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний, АК V макс — максимальная скорость потока на аортальном клапане, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаргатаминотрансфераза, ЗС — задняя стенка, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛА — легочная артерия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, pСДЛА — расчетное систолическое давление легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЭхоКГ — эхокардиография, ФАС — фракционное изменение площади, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, TAVs — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, Tdec — время замедления раннего трансмитрального потока, Tei — индекс производительности, hsTnI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, Ve/Va — отношение пиков диастолических скоростей митрального клапана.

аутоиммунного колита (n=1). По немедицинским причинам (большая часть региональных больных без возможности полноценного обследования на местах) из исследования выбыли 15 пациентов. С 3-го по 12-й мес. наблюдения из исследования выбыли 25 пациентов, из них по причине смерти —

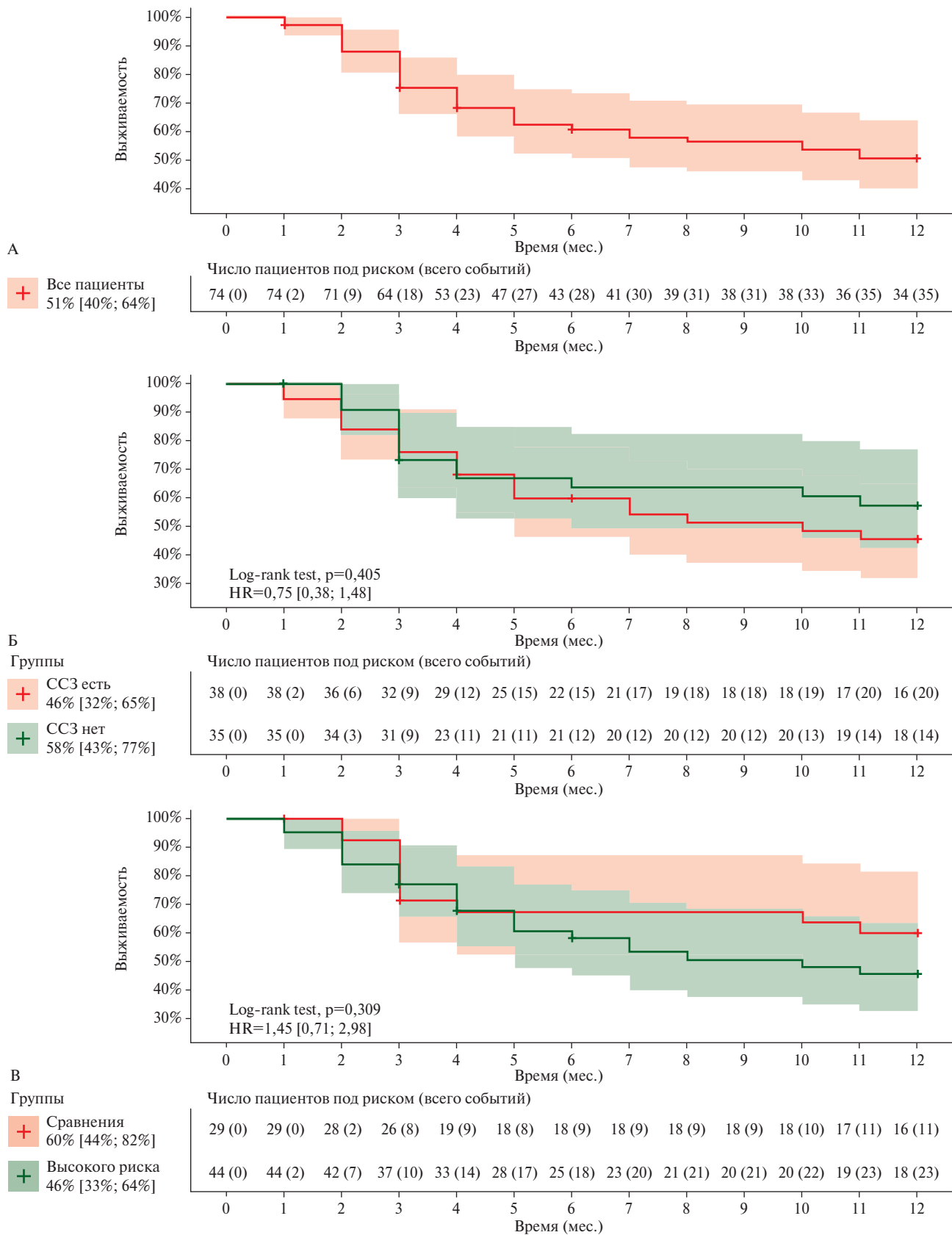


Рис. 1 12-месячная выживаемость пациентов проспективной группы исследования: А — общая выживаемость; Б — выживаемость в группах в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии исходно; В — выживаемость в группах в зависимости от категории риска исходно, согласно совместным кардиоонкологическим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2022г [7].

Примечание: CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, HR — hazards ratio (отношение рисков).

Таблица 2

Динамика лабораторных данных пациентов проспективной группы исследования

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Исходно (n=82)	Точка 2 (месяц 3) (n=46)	Точка 2 (месяц 9) (n=21)	p*
Креатинин, мкмоль/л	80 [68,95; 94,6]	74,4 [70,6; 100,9]	—	0,353
Креатинин, мкмоль/л	78,4 [67,15; 93,1]	—	86,2 [73,5; 114,3]	0,015*
СРБ, мг/л	4,65 [1,98; 11,53]	4,55 [2,1; 10,56]	—	0,545
СРБ, мг/л	8,8 [2,67; 56,55]	—	8,68 [2,98; 18,82]	0,090
Глюкоза, ммоль/л	5,45 [4,84; 5,94]	5,455 [5,3; 5,84]	—	0,594
Глюкоза, ммоль/л	5,23 [4,3; 5,4]	—	5,5 [5,4; 5,5]	0,312
Общий ХС, ммоль/л	4,67 [4,2; 5,23]	4,905 [4,37; 5,47]	—	0,648
Общий ХС, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,33]	—	3,785 [3,54; 4,11]	0,250
ХС ЛНП, ммоль/л	2,77 [2,58; 3,04]	2,95 [2,39; 3,58]	—	0,127
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,26; 2,65]	—	2,145 [2,03; 2,29]	0,125
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32 [0,96; 1,42]	1,26 [0,99; 1,46]	—	0,828
ХС ЛВП, ммоль/л	0,96 [0,88; 1,16]	—	1 [0,81; 1,35]	0,375
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,85; 1,6]	1,2 [0,79; 1,4]	—	0,316
ТГ, ммоль/л	1,35 [1,11; 1,7]	—	1 [0,89; 1,24]	0,625
hsTnI, пг/мл	0,0030 [0; 0,01]	0,0035 [0; 0,01]	—	0,650
hsTnI, пг/мл	0,0030 [0; 0]	—	0,0035 [0; 0,01]	0,220
NTproBNP, пг/мл	348,9 [65,8; 632,1]	235,4 [136,6; 334,3]	—	0,402
NTproBNP, пг/мл	184,9 [73,88; 300,85]	—	253,8 [126,7; 280,9]	0,426
ТТГ, мкМЕ/мл	2,025 [0,94; 2,55]	1,585 [0,51; 2,96]	—	0,796
ТТГ, мкМЕ/мл	2,2 [0,88; 9]	—	3,1 [1,03; 4,06]	0,812

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

19 пациентов (прогрессирование основного заболевания — 16 пациентов, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST — 1 пациент, пневмония — 1 пациент, прогрессирование хронической сердечной недостаточности — 1 пациент); по немедицинским причинам — 6 больных. Таким образом, во второй точке (3 мес.) обследовано 46 пациентов, в третьей точке (9 мес.) — 21 пациент. Общая 12-мес. выживаемость пациентов составила 51% [40; 64] (рисунок 1 А). Не выявлено значимых различий выживаемости между пациентами с исходными ССЗ и без таковых: 46 vs 58% ($p=0,405$) (рисунок 1 Б). При разделении пациентов на группы высокого и низкого риска развития ССО, согласно совместным кардиоонкологическим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Международного общества кардиоонкологов, значимых различий в отношении выживаемости также получено не было (рисунок 1 В).

Динамика лабораторных и ЭхоКГ-показателей пациентов отражена в таблицах 2 и 3. Значимых изменений уровня кардиомаркеров отмечено не было. Среди пациентов, умерших от любых причин, в т.ч. больших сердечно-сосудистых событий, исходный уровень СРБ был значимо выше, чем в группе пациентов, оставшихся под наблюдением: 42,08 [6,31; 65,03] vs 5,16 [2,05; 19,55] г/л ($p=0,030$).

К 9 мес. наблюдения по данным ЭхоКГ выявлено увеличение диаметра восходящей аорты

($p=0,040$), размеров ($p=0,16$) и объема ($p=0,036$) левого предсердия, конечного систолического объема ($p=0,038$) и снижение ФВ ЛЖ ($p=0,022$). Также к 3 мес. отмечена тенденция к увеличению индекса Tei ЛЖ ($p=0,067$).

В ходе настоящего исследования проведено СМЭКГ в точке 1 ($n=62$) и в динамике через 3 мес. ($n=34$). Исходно у 94% пациентов ($n=58$) был зарегистрирован синусовый ритм со среднесуточной частотой сердечных сокращений $74,8 \pm 8,9$ уд./мин. В 2 (6%) случаях зарегистрирована постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). У 6 (9,7%) пациентов исходно зафиксирована неустойчивая желудочковая тахикардия со средней частотой желудочковых сокращений в пароксизме 129 уд./мин, в трех случаях пароксизмы носили полиморфный характер. У 4 пациентов имели место гемодинамически незначимые паузы продолжительностью от 2 до 3 сек. При динамическом контроле не зафиксировано значимого изменения эктопической активности, увеличения количества или продолжительности пауз, не выявлено новых случаев ФП. Однако у пациентов, доживших до точки 3-мес. контроля, отмечена тенденция к уменьшению максимальной длительности интервала QT: 483 ± 18 vs 472 ± 16 мсек, $p=0,045$ и общего времени регистрации удлинненного QT: $490 [275; 705]$ vs $272 [94; 450]$ мин.

В ходе мониторинга состояния сосудистой стенки брахиоцефальных артерий за 9 мес. наблю-

Таблица 3

Динамика данных ЭхоКГ у пациентов проспективной группы исследования

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Исходно (n=82)	Точка 2 (месяц 3) (n=46)	Точка 2 (месяц 9) (n=21)	p*
Аорта синусы, мм	34 [31,25; 37]	35 [32; 38]	—	0,290
Аорта синусы, мм	34,5 [31; 37]	—	34,5 [32; 37,25]	0,048*
Восходящая аорта, мм	32 [30; 36,75]	33 [31; 37]	—	0,219
Восходящая аорта, мм	32 [29; 34,5]	—	34 [31; 36]	0,040*
ИОЛП, мл/м ²	34,6 [26,0; 40,9]	35 [30,4; 40,3]	—	0,205
ИОЛП, мл/м ²	32,8 [22,7; 38,7]	—	37,1 [33,7; 40,1]	0,025*
Ve/Va	0,883 [0,73; 1,27]	0,849 [0,67; 1,17]	—	0,131
Ve/Va	0,87 [0,72; 1,27]	—	0,79 [0,68; 1,1]	0,570
Tдес, мсек	205,5 [165,1; 241,8]	223,2 [159,3; 257,3]	—	0,854
Tдес, мсек	229 [208; 258]	—	220 [153; 244]	0,057
ИММ ЛЖ, г/м ²	89,56 [80,91; 107,5]	91,56 [84; 109]	—	0,159
ИММ ЛЖ, г/м ²	85,4 [77,1; 93,2]	—	95,9 [85,1; 102,7]	0,041*
КДО, мл	104 [85; 120]	110 [93; 122]	—	0,310
КДО, мл	100 [81; 116,5]	—	97 [86; 115,5]	0,507
КСО, мл	38 [30; 47]	41 [34; 49]	—	0,092
КСО, мл	37 [29,5; 42,5]	—	39 [31,5; 48,5]	0,038*
ФВ ЛЖ, %	63 [60; 66]	61 [58; 65]	—	0,083
ФВ ЛЖ, %	64 [62,5; 66]	—	59 [57,5; 65]	0,022*
GLS ЛЖ, %	-19 [-20,6; -16,4]	-16,5 [-19,75; -14,25]	—	0,289
GLS ЛЖ, %	-18,8 [-19; -17,5]	—	-17,1 [-19,3; -16,1]	0,570
Индекс Tei ЛЖ	0,465 [0,43; 0,51]	0,525 [0,48; 0,6]	—	0,067
Индекс Tei ЛЖ	0,52 [0,47; 0,54]	—	0,53 [0,41; 0,57]	0,889
АК V макс, м/с	1,29 [1,16; 1,46]	1,25 [1,1; 1,48]	—	0,340
АК V макс, м/с	1,28 [1,16; 1,41]	—	1,225 [1,14; 1,31]	0,142
Диаметр ЛА, мм	22 [20; 24]	22 [21; 24]	—	0,982
Диаметр ЛА, мм	20 [20; 23]	—	22 [21; 23]	0,165
СДЛА, мм рт.ст.	28,5 [23,25; 32]	28 [25; 36,5]	—	0,324
СДЛА, мм рт.ст.	27 [24,5; 32,5]	—	30 [23; 33]	>0,999
TAPSE, см	2,3 [2,1; 2,7]	2,4 [2,08; 2,52]	—	0,202
TAPSE, см	2,2 [2,1; 2,5]	—	2,4 [2,2; 2,5]	0,195
TAVs, мм/сек	12 [11; 14]	12 [11; 13,5]	—	0,854
TAVs, мм/сек	12 [11; 14]	—	13 [12; 14]	0,196
GLS ПЖ, %	-23,5 [-25,88; -20]	-22,8 [-25,6; -18,7]	—	0,305
GLS ПЖ, %	-23 [-25,5; -20]	—	-23,2 [-24; -19]	0,343
Индекс Tei ПЖ	0,45 [0,39; 0,6]	0,48 [0,42; 0,63]	—	0,808
Индекс Tei ПЖ	0,51 [0,46; 0,63]	—	0,51 [0,43; 0,54]	0,496

Примечание: АК — аортальный клапан, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ПЖ — правый желудочек, рСДЛА — расчетное систолическое давление легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, TAVs — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, Tдес — время замедления раннего трансмитрального потока, Tei — индекс производительности, Ve/Va — отношение пиков диастолических скоростей митрального клапана.

дения не выявлено значимого утолщения комплекса интима-медиа. Однако отмечена тенденция к увеличению доли пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий к 3 мес. наблюдения: 14 (37%) vs 19 (50%), p=0,074.

При анализе маркеров прогрессирования атеросклероза установлены более высокие значения уровня белка теплового шока (HSP60) в сыворотке крови пациентов с онкологическим заболеванием

при сравнении с группой контроля: 4,7±0,4 vs 3,1±0,2 нг/мл (p<0,001). Установлена прямая корреляционная связь между исходным уровнем HSP60 и СРБ (r=0,39, p=0,009). По содержанию рецептора 1 окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX1) в плазме группы онкологических пациентов и контроля не различались. Также не выявлено корреляционных связей между уровнем HSP60, LOX1 и уровнем общего холестерина, холестерина

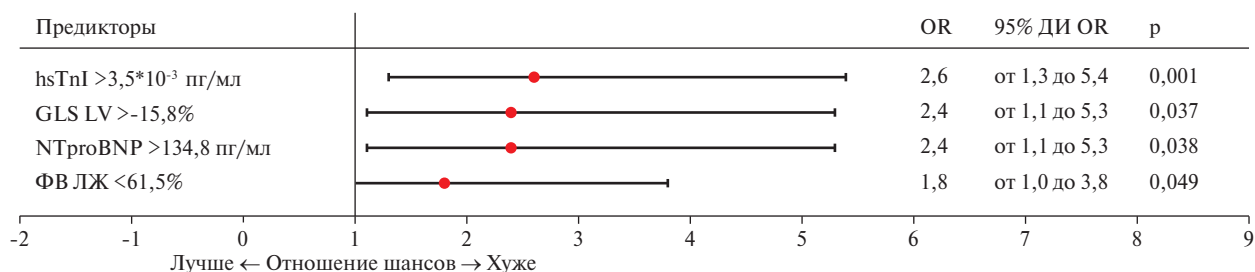


Рис. 2 Предикторы летального исхода в проспективной группе наблюдения.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ФВ(С) — фракция выброса по Симпсону, GLS LV — глобальная продольная деформация левого желудочка, hsTnI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, HR — hazards ratio (отношение рисков), NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, OR — odds ratio (отношение шансов).

липопротеинов низкой плотности, наличием прироста или появлением новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях в ходе динамического наблюдения в группе онкологических пациентов.

Выявление предикторов смерти и ССО ИКТ-терапии

В ходе наблюдения у 15 (18,3%) пациентов имело место развитие новых сердечно-сосудистых событий, включая асимптомное снижение ФВ ЛЖ, тромбоэмболию легочной артерии (n=2), острое нарушение мозгового кровообращения (n=4), ФП (n=1), снижение ФВ ЛЖ <50% или снижение GLS ЛЖ более чем на 15% (n=7), инфаркт миокарда с подъемом ST (n=1). При этом у 3 (3,7%) пациентов сердечно-сосудистые события носили летальный характер.

С помощью многофакторной регрессионной модели Кокса следующие независимые переменные были определены в качестве мультипликативных предикторов новых нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий: индекс массы тела (ИМТ) <20 кг/м² (отношение рисков — hazard ratio, HR: 4,2 [1,1; 17,2], p=0,041), индекс Tei ЛЖ >0,5 (HR: 10,7 [1,3; 86,5], p=0,026).

В качестве независимых предикторов летальных исходов онкологических пациентов с помощью однофакторной регрессионной модели определены следующие параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы: GLS ЛЖ >-15,85% (odds ratio — отношение шансов (OR): 2,4, 95% ДИ: 1,1-5,3, p=0,037), hsTnI >3,5*10⁻³ пг/мл (OR: 2,6, 95% ДИ: 1,3-5,4 p=0,001), исходное содержание в крови NT-proBNP >134,8 пг/мл (OR: 2,4, 95% ДИ: 1,1-5,3, p=0,038), ФВ ЛЖ <61,5% (OR: 1,8, 95% ДИ: 1,0-3,8, p=0,049 (рисунок 2).

Обсуждение

Разнообразие механизмов действия ИКТ предопределяет гетерогенность иммуно-опосредованных нежелательных явлений, сроки их дебюта и выраженность клинических проявлений. Избирательность поражения органов и систем во многом

зависит от пациент-ассоциированных ФР. Наиболее часто на фоне ИКТ-терапии поражаются кожа, толстый кишечник, легкие, печень и эндокринная система [14]. Несмотря на то, что сердечно-сосудистая система поражается реже, кардиологические осложнения относятся к разряду наиболее тяжелых [5]. В связи с неуклонным ростом назначений ИКТ реальная клиническая практика диктует необходимость всестороннего изучения механизмов развития иммуно-опосредованных осложнений с целью разработки прогностических, профилактических и терапевтических стратегий для их коррекции. Ретроспективный анализ больших баз данных клинических и регистровых исследований, в которых применялись ИКТ [5], демонстрирует неоднородность клинических данных, что затрудняет оценку распространенности ИКТ-ассоциированных кардиотоксических эффектов и создает трудности при создании шкалы стратификации риска развития.

Результаты настоящего проспективного исследования, в котором большая часть пациентов (87%) получала монотерапию ИКТ иммунного ответа, подтверждают представление о том, что иммуно-опосредованные ССО встречаются значительно чаще (18,3%), чем ранее было представлено в мета-анализе >50 клинических исследований: 3,1% на фоне монотерапии и 5,8% на фоне двойной терапии ИКТ [15]. Аналогичные нашим данным результаты были получены в краткосрочном проспективном исследовании J Liu, et al., где частота развития дисфункции ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ на 10% до уровня <55%) на фоне ИКТ-терапии достигала 19,4% в течение 3 мес. наблюдения [10]. В другом исследовании, определяющем ИКТ-ассоциированную кардиотоксичность как снижение ФВ ЛЖ на 10% до уровня <53%, частота событий составляла 18,2% [11]. Таким образом, результаты имеющихся на сегодняшний день проспективных исследований согласуются с нашими данными, однако по частоте развития субклинической кардиотоксичности на фоне анти-PD-1 и анти-PD-L1 ингибиторов эти данные не могут быть в полной мере сопоставимы

из-за различия критериев, определяющих дисфункцию ЛЖ.

На протяжении всего периода наблюдения нами не выявлено достоверных изменений маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности. Эти данные согласуются с результатами других проспективных исследований, в которых также не отмечали существенных изменений в биомаркерах повреждения миокарда, включая повышение уровня креатинфосфокиназы МВ фракции и hsTnI [10, 11]. Однако в нашем исследовании подтверждена предиктивная способность hsTnI в отношении общей летальности, что согласуется с результатами ретроспективного исследования 135 пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, в котором исходно повышенный уровень hsTnI был ассоциирован с развитием серьезных ССО, таких как миокардит, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, венозная тромбоэмболия, госпитализация и сердечно-сосудистая смерть [16].

По результатам анализа частоты развития сердечно-сосудистых событий не установлено статистически значимой связи между развитием новых событий на фоне ИКТ-терапии и наличием исходной сердечно-сосудистой патологии до старта лечения. Также не выявлено различий в возникновении кардиотоксических эффектов среди пациентов, имеющих критерии высокого риска согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022г), и без таковых. Этот факт, вероятно, объясняется малой долей больных на комбинированной ИКТ-терапии и незначительным числом больных, дополнительно получающих потенциально кардиотоксические препараты. Кроме этого, 57% исходно имели сердечно-сосудистую патологию на старте ИКТ-терапии и получали ту или иную кардиотропную терапию.

Важной находкой в настоящем исследовании была связь снижения ИМТ пациента с развитием ССО: ИМТ <20,5 кг/м² выступил как независимый ФР развития ССО в многофакторной регрессионной модели. Известно, что жировая ткань за счет продукции провоспалительных цитокинов может быть связана с прогрессированием рака. Так Murphy KA, et al. (2018) определили лептин, продуцируемый жировой тканью, как потенциальную терапевтическую мишень, подавление которой будет способствовать повышению эффективности иммунотерапии у пациентов с ожирением и раком [17]. Данные последних исследований показывают, что избыточная масса тела и легкое ожирение могут быть ассоциированы с лучшими результатами лечения онкологических пациентов [18]. Этот феномен принято называть парадоксом ожирения. Вместе с тем, пороговое значение ИМТ <20,5 кг/м², полученное в нашей работе в качестве ФР ИКТ-ассоциированных осложнений, приближается к ниж-

нему порогу нормы за счет вероятного наличия в анализируемой выборке пациентов с кахексией с учетом преобладания больных с продвинутыми стадиями онкологических заболеваний. В недавно опубликованной работе, посвященной сравнению частоты развития кардиотоксических эффектов ИКТ-терапии и химиотерапии, традиционно ассоциированной с ССО, продемонстрировано, что кахексия и прекахексия вносят дополнительный вклад как в ухудшение течения основного онкологического заболевания, так и в развитие ССО у онкологических больных за счет системного воспаления [19]. В систематическом обзоре по данным анализа 800 тыс. историй болезней онкологических больных показано, что одно из проявлений кахексии, а именно саркопения, ассоциировано с 20%-ной летальностью онкологических больных [20]. В работе Cortellini A, et al. (2019), выполненной на группе пациентов, аналогичной нашей (возраст, спектр онкологических заболеваний, преобладание метастатических форм рака с применением ИКТ-терапии в качестве второй линии), продемонстрирована лучшая общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с ИМТ >25 кг/м², при этом пациентов с ожирением в данном исследовании было только 11% [21].

В процессе динамического наблюдения в настоящем исследовании выявлено увеличение диаметра восходящей аорты, объемов левого предсердия и ЛЖ, повышение индекса Tei и некоторое снижение ФВ ЛЖ в динамике. Среди механизмов структурных изменений сердечно-сосудистой системы на фоне ИКТ-терапии следует отметить наличие перекрестной реактивности клеток миокарда и опухоли, снижение аутоотолерантности, более выраженную активацию Т-клеточного иммунитета в тканях сердца и сосудов при повышенной экспрессии PD-L1 (изначально играющей защитную роль при ишемии, дилатации ЛЖ или сердечной недостаточности) [22], образование аутоантител и гиперпродукцию провоспалительных цитокинов [9]. Таким образом, даже у пациентов без морфологически документированного миокардита возможны различные варианты повреждения кардиомиоцитов со снижением систолической функции.

Мы не выявили достоверных изменений глобальной продольной деформации ЛЖ при анализе данных ЭхоКГ в динамике. При этом исходно низкое значение продольной деформации ЛЖ было независимым предиктором летальных исходов. Аналогичные данные на основании анализа магнитно-резонансной томографии сердца получены в проспективном исследовании Liu J, et al. (2022) у онкологических пациентов, получающих ИКТ-терапию. Наиболее ранним маркером были изменения циркулярной деформации ЛЖ после 3 мес. терапии [10]. Другое проспективное исследо-

дование китайской группы авторов показало выраженное снижение продольной и циркулярной деформации ЛЖ. Расхождение между этими результатами и нашими выводами может быть объяснено значительными различиями в группах пациентов и объеме исходной кардиотропной терапии. Так, в исследовании Xu A, et al. (2022) критериями исключения были сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда, а доля включенных пациентов с артериальной гипертензией составила всего 31%, что вдвое меньше, чем в нашем исследовании. Кроме того, только 9 и 3,6% пациентов получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторами, соответственно, что значимо ниже, чем в нашей группе пациентов [11]. Таким образом, менее выраженная динамика показателей систолической функции ЛЖ в настоящем исследовании может быть объяснена применением кардиопротекторных препаратов для лечения предсуществующей сердечно-сосудистой патологии и малым числом больных, оцененных в динамике.

Индекс Tei, который в наблюдении продемонстрировал значимое увеличение после 3 мес. иммунотерапии и проявил себя как независимый ФР кардиотоксичности, ранее оценивался в контексте развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии. В работе Zhang CJ, et al. (2017), выполненной на 82 пациентах с лимфомой, получавших препараты антрациклинового ряда, было подтверждено, что индекс производительности миокарда ЛЖ, характеризующий его систолодиастолическую функцию, превосходит по чувствительности ФВ ЛЖ в выявлении ранней субклинической кардиотоксичности. Аналогично нашим результатам, статистически значимое повышение индекса Tei наблюдалось в процессе динамического наблюдения и было ассоциировано с развитием субклинической дисфункции ЛЖ [23, 24].

Следует отметить, что особенностью данного исследования является расширенный объем динамического кардиомониторинга онкологических пациентов. Так, помимо стандартной ЭхоКГ и маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности нами выполнено мониторирование показателей липидного спектра, доплерографического

исследования сонных артерий с оценкой темпов прироста атеросклеротических бляшек, а также анализ данных СМЭКГ. Ранее уже отмечалось негативное влияние ИКТ на темпы прогрессирования атеросклероза. Так, по результатам анализа объема атеросклеротических бляшек методом компьютерной томографии у пациентов с меланомами показано, что темпы прироста атеросклеротических бляшек до начала терапии ИКТ иммунного ответа были в три раза ниже, чем после ее инициации: 2,1 vs 6,7%/год, соответственно [25], что согласуется с нашими данными: увеличение доли пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне общих сонных артерий с обеих сторон на этапе 3-мес. контроля. В настоящем исследовании наблюдали увеличение процента пациентов с атеросклеротическими поражениями общей сонной артерии через 3 мес. В то же время при межгрупповом анализе новые атеросклеротические бляшки появились только в группе пациентов без предсуществующей сердечно-сосудистой патологии. Возможно, это связано с тем, что пациентам без сопутствующих ССЗ статины назначались значительно реже (10,5% по сравнению с 89,5% в группе с ССЗ; $p < 0,001$).

Ограничения исследования: небольшой объем выборки исследования с высоким процентом ухода пациентов от наблюдения по немедицинским причинам, что ограничивает число предикторов в оптимальной модели риска развития ССО ИКТ-терапии и требует дальнейшего проспективного исследования с включением большего числа больных.

Заключение

Таким образом, в рамках настоящего исследования продемонстрирована высокая частота ССО на фоне ИКТ-терапии, что подчеркивает важность кардиомониторинга в данной группе больных, ведущая роль в котором отводится ЭхоКГ-исследованию. Получены данные в пользу целесообразности использования индекса Tei ЛЖ и значений ИМТ пациента в базовой стратификации риска развития ССО, что требует дальнейшей валидации.

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

Литература/References

- Smith SM, Wachter K, Burris HA, et al. Clinical Cancer Advances 2021: ASCO's Report on Progress Against Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(10):1165-84. doi:10.1200/JCO.20.03420.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *NEJM.* 2016; 375(18):1749-55. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933. doi:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- Ballyuzek MF, Kuzin SO, Khaimanova DG, et al. The characteristics of cardiovascular adverse events in therapy with immune checkpoint inhibitors: the result of work of the multidisciplinary team. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024;70(3): 541-9. (In Russ.) Баллюзек М. Ф., Кузин С. О., Хайманова Д. Г. и др. Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Результат работы междисциплинарной команды. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):541-9. doi:10.37469/0507-3758-2024-70-3-541-549.

5. Jing Y, Yang J, Johnson DB, et al. Harnessing big data to characterize immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):269-80. doi:10.1038/s41571-021-00597-8.
6. Poels K, van Leent MMT, Boutros C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Aggravates T Cell-Driven Plaque Inflammation in Atherosclerosis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):599-610. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.007.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, 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;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Waliyan S, Neal JW, Reddy S, et al. Myocarditis Surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):137-9. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.004.
9. Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Eur Heart J*. 2022;43(42):4458-68. doi:10.1093/eurheartj/ehac456.
10. Liu J, Cao Y, Zhu K, et al. Early evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors by cardiovascular magnetic resonance: a prospective observational study. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(10):4771-85. doi:10.21037/qims-22-41.
11. Xu A, Yuan M, Zhan X, et al. Early detection of immune checkpoint inhibitor-related subclinical cardiotoxicity: A pilot study by using speckle tracking imaging and three-dimensional echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1087287. doi:10.3389/fcvm.2022.1087287.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, et al. British Society of Echocardiography (BSE) and the British Society of Cardio-Oncology (BCOS). BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):1-16. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.011.
14. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. doi:10.1136/jitc-2021-002435.
15. Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1739-47. doi:10.1002/ehf.2289.
16. Waissengein B, Abu Ata B, Merimsky O, et al. The predictive value of high sensitivity troponin measurements in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(3):409-18. doi:10.1007/s00392-022-02118-8.
17. Murphy KA, James BR, Sjaastad FV, et al. Cutting edge: elevated leptin during diet-induced obesity reduces the efficacy of tumor immunotherapy. *J Immunol*. 2018;201:1837-41. doi:10.4049/jimmunol.1701738.
18. Assumpção JAF, Pasquarelli-do-Nascimento G, Duarte MSV, et al. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):12. doi:10.1186/s12929-022-00796-0.
19. Ballyuzek MF, Mashkova MV, Arutjunyan AV, et al. Melatonin as a marker of the grade of cardiac disorders during cachexia development in oncological patients of different ages. *Adv Gerontol*. 2017;30(1):70-7. (In Russ). Баллюзек М. Ф., Машкова М. В., Арутюнян А. В. и др. Мелатонин как маркер тяжести кардиологических нарушений на этапах развития синдрома кахексии у онкологических больных разного возраста. *Успехи геронтологии*. 2017;30(1):70-7.
20. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:22-34. doi:10.1002/jcsm.12402.
21. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019;7:57. doi:10.1186/s40425-019-0527-y.
22. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, et al. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:759972. doi:10.3389/fcvm.2021.759972.
23. Bennett S, Cubukcu A, Wong CW, et al. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: a systematic review. *Echo Res Pract*. 2021;8(1):R1-R11. doi:10.1530/ERP-20-0013.
24. Zhang CJ, Pei XL, Song FY, et al. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. *Echocardiography*. 2017;34(11):1593-600. doi:10.1111/echo.13704.
25. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299-311. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981.

Гендерные особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: исследование случай-контроль

Генкель В. В.¹, Зарипова Я. И.^{1,2}, Случанко А. С.¹, Лебедев Е. В.^{1,2}, Пыхова Л. Р.¹, Сумеркина В. А.¹, Никушкина К. В.¹, Кузнецова А. С.¹, Саенко А. А.¹, Меркулова С. А.², Долгушина А. И.¹

¹ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России. Челябинск; ²ГАУЗ ОТКЗ "Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск". Челябинск, Россия

Цель. Изучить влияние пола на ультразвуковую морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ) и бремя атеросклероза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и каротидным атеросклерозом.

Материал и методы. Исследование спланировано по типу "случай-контроль". В основную группу (n=59, 28 женщин и 31 мужчина) включали пациентов в возрасте 40-64 лет с ВЗК, у которых были выявлены АСБ артерий каротидного бассейна. Группа контроля (n=149, 56 женщин и 93 мужчины) была подобрана из базы пациентов, имеющих каротидные АСБ. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с определением экзогенности АСБ и измерением максимальной высоты, суммарной высоты и суммарной площади АСБ.

Результаты. Эзогенность каротидных АСБ была значимо ниже у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (p=0,011). Максимальная и суммарная высота АСБ, а также суммарная площадь АСБ была выше у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (p=0,001; p=0,003; p=0,026, соответственно). Наличие ВЗК у женщин ассоциировалось с увеличением отношения шансов наличия гипоезогенных каротидных АСБ в 4,14 раза (95% доверительный интервал: 1,11-15,5; p=0,035) после поправки на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии.

Заключение. Женщины с ВЗК отличались меньшей экзогенностью каротидных АСБ и более высокими значениями показателей бре-

мени каротидного атеросклероза в сравнении с сопоставимым по возрасту контролем. Наличие ВЗК ассоциировано с увеличением шансов визуализации гипоезогенных каротидных АСБ среди женщин.

Ключевые слова: бремя атеросклероза, воспалительные заболевания кишечника, каротидный атеросклероз, экзогенность каротидной атеросклеротической бляшки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/05-2025

Рецензия получена 10/06-2025

Принята к публикации 08/09-2025



Для цитирования: Генкель В. В., Зарипова Я. И., Случанко А. С., Лебедев Е. В., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Никушкина К. В., Кузнецова А. С., Саенко А. А., Меркулова С. А., Долгушина А. И. Гендерные особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: исследование случай-контроль. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4457. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4457. EDN: TKYZRX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: henkel-07@mail.ru

[Генкель В. В.* — д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Зарипова Я. И. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7039-838X, Случанко А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-3323-9854, Лебедев Е. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7954-2990, Пыхова Л. Р. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ORCID: 0000-0003-0658-7626, Сумеркина В. А. — к.м.н., доцент, зав. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0003-4842-0875, Никушкина К. В. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-3900-9278, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Саенко А. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3481-8092, Меркулова С. А. — зав. гастроэнтерологическим отделением, ORCID: 0009-0000-9320-2899, Долгушина А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-2569-1699].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454141, Россия; ГАУЗ ОТКЗ "Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск", ул. Воровского, д. 16, корп. 5Б, Челябинск, 454092, Россия.

Addresses of the authors' institutions: South Ural State Medical University, Vоровskogo str., 64, Chelyabinsk, 454141, Russia; Chelyabinsk City Clinical Hospital № 1, Vоровskogo str., 16, bld. 5B, Chelyabinsk, 454092, Russia.

Gender-specific patterns of carotid atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study

Genkel V. V.¹, Zaripova Ya. I.^{1,2}, Sluchanko A. S.¹, Lebedev E. V.^{1,2}, Pykhova L. R.¹, Sumerkina V. A.¹, Nikushkina K. V.¹, Kuznetsova A. S.¹, Saenko A. A.¹, Merkulova S. A.², Dolgushina A. I.¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk; ²Chelyabinsk City Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the influence of sex on the ultrasound plaque morphology and the burden of atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and carotid atherosclerosis.

Material and methods. This case-control study included 59 patients (28 women and 31 men) aged 40-64 years with IBD and carotid atherosclerosis. The control group (n=149, 56 women and 93 men) was recruited from a database of patients with carotid plaques. All patients underwent carotid duplex ultrasound to determine plaque echogenicity and measure the maximum height, total height, and total area of plaques.

Results. The carotid plaque echogenicity was significantly lower in women with IBD compared to the control group (p=0,011). The maximum and total heights of carotid plaques, as well as the total area of carotid plaques, were higher in women with IBD compared to the control group (p=0,001; p=0,003; p=0,026, respectively). IBD in women was associated with a 4,14-fold increase in the odds ratio of hypoechoic carotid plaques (95% confidence interval: 1,11-15,5; p=0,035) after adjusting for age, obesity, smoking, hypertension, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, glucose levels, and lipid-lowering therapy.

Conclusion. Women with IBD had lower echogenicity of carotid plaques and higher carotid atherosclerosis burden scores compared with age-matched controls. IBD is associated with an increased probability of hypoechoic carotid plaques among women.

Keywords: atherosclerosis burden, inflammatory bowel disease, carotid atherosclerosis, carotid plaque echogenicity.

Relationships and Activities: none.

Genkel V. V.* ORCID: 0000-0001-5902-3803, Zaripova Ya. I. ORCID: 0000-0002-7039-838X, Sluchanko A. S. ORCID: 0000-0003-3323-9854, Lebedev E. V. ORCID: 0000-0002-7954-2990, Pykhova L. R. ORCID: 0000-0003-0658-7626, Sumerkina V. A. ORCID: 0000-0003-4842-0875, Nikushkina K. V. ORCID: 0000-0002-3900-9278, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Saenko A. A. ORCID: 0000-0002-3481-8092, Merkulova S. A. ORCID: 0009-0000-9320-2899, Dolgushina A. I. ORCID: 0000-0003-2569-1699.

*Corresponding author:
henkel-07@mail.ru

Received: 27/05-2025

Revision Received: 10/06-2025

Accepted: 08/09-2025

For citation: Genkel V. V., Zaripova Ya. I., Sluchanko A. S., Lebedev E. V., Pykhova L. R., Sumerkina V. A., Nikushkina K. V., Kuznetsova A. S., Saenko A. A., Merkulova S. A., Dolgushina A. I. Gender-specific patterns of carotid atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4457. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4457. EDN: TKYZRX

АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ДИ — доверительный интервал, ДС — дуплексное сканирование, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СА — сонные артерии, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор(-ы) риска, ХС — холестерин, ЯК — язвенный колит, сPS — carotid plaque score (суммарная высота АСБ), сPTm — maximum carotid plaque thickness (максимальная высота АСБ), сTPA — carotid total plaque area (суммарная площадь АСБ), HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а именно язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), как и другие хронические воспалительные заболевания ассоциируются с увеличением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1-3]. По данным систематического обзора исследований, в который были включены >500 тыс. контрольных пациентов и 77140 пациентов с ВЗК, наличие как БК, так и ЯК было связано с увеличением отношения рисков (HR — hazard ratio) инфаркта миокарда (HR 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,12-1,64 и HR 1,24; 95% ДИ: 1,05-1,46, соответственно) и инсульта (HR 1,22; 95% ДИ: 1,01-1,49 и HR 1,09; 95% ДИ: 1,03-1,15, соответственно), несмотря на меньшую частоту встречаемости таких традиционных факторов риска (ФР), как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия [4].

Существующие алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), применяемые в общей популяции, демонстрируют существенно меньшую эффективность у пациентов с ВЗК. Различия в профиле

ФР АССЗ у пациентов с ВЗК в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту представителями общей популяции (меньшая распространенность гиперхолестеринемии, избыточной массы тела, бóльшая — абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии) способствуют систематической недооценке ССР при использовании стандартных подходов, основанных на применении шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска") [5]. Предполагается, что поиск болезнь-специфических драйверов поражения сердечно-сосудистой системы (или ВЗК-специфических модификаторов ССР) у пациентов с ВЗК и их внедрение в существующие алгоритмы оценки ССР, позволит существенно повысить точность стратификации ССР и эффективность кардио-васкулярной профилактики [6-8].

Вместе с тем, роль отдельных традиционных ФР АССЗ у пациентов с ВЗК может существенно отличаться от таковой в общей популяции, что требует дальнейшего изучения. Так, например, возраст >40-45 лет увеличивает HR развития АССЗ у пациентов с ВЗК, однако наибольшее увеличение HR, вероятно, наблюдается в возрастной группе 18-44 лет [2, 9].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) увеличивают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на меньшую частоту встречаемости традиционных факторов риска.
- Данные о влиянии пола на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ВЗК противоречивы.

Что добавляют результаты исследования?

- Женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом характеризуются меньшей эхогенностью каротидных атеросклеротических бляшек и высокими показателями бремени атеросклероза в отличие от сопоставимой по возрасту группой контроля.
- Установленный диагноз ВЗК был связан с увеличением отношения шансов наличия гипоехогенных каротидных атеросклеротических бляшек в модели с поправкой на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии только среди женщин.

Key messages

What is already known about the subject?

- Inflammatory bowel disease (IBD) increases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, despite a lower prevalence of traditional risk factors.
- Data on the influence of sex on the risk of cardiovascular disease in patients with IBD are inconsistent.

What might this study add?

- Women with IBD and carotid atherosclerosis are characterized by lower echogenicity of carotid plaques and higher atherosclerotic burden compared with age-matched controls.
- A diagnosis of IBD was associated with an increased odds ratio for hypoechoic carotid plaques in a model adjusted for age, obesity, smoking, hypertension, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, and lipid-lowering therapy among women only.

Данные о поле, как ФР АССЗ при ВЗК также противоречивы. Ряд исследований указывает на увеличение риска АССЗ у мужчин с ВЗК, но не у женщин [2, 10]. В то же время, результаты нескольких крупных многоцентровых и популяционных исследований убедительно демонстрируют тот факт, что увеличение частоты АССЗ наблюдается как у мужчин, так и у женщин с ВЗК, однако уровень риска выше у женщин, а значимое увеличение риска в моделях с поправкой на традиционные ФР и другие вмешивающиеся факторы наблюдается только у женщин [9, 11]. Необходимо отметить, что острые ишемические события у пациентов с ВЗК в ряде случаев (вероятно, чаще, чем в общей популяции) могут быть связаны с артериальными тромбозами в отсутствии атеросклероза, однако при кодировании диагноза данная патогенетическая гетерогенность маскируется общим кодом, соответствующим тому или иному АССЗ [12]. В связи с этим особое значение приобретает изучение взаимосвязей ВЗК и АССЗ в клинических исследованиях с визуализацией атеросклероза [13].

Цель настоящего исследования — изучение влияния пола на ультразвуковую морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ) и бремя атеросклероза у пациентов с ВЗК и каротидным атеросклерозом.

Материал и методы

Дизайн исследования построен по типу "случай-контроль". В основную группу включали пациентов в возрасте 40-64 лет с установленным диагнозом ЯК или БК, получающих амбулаторное и/или стационарное лечение на базе городской клинической больницы № 1 г. Челябинск и Челябинской областной клинической больницы с 2022 по 2025гг, у которых по данным дуплексного сканирования (ДС) артерий каротидного бассейна были выявлены АСБ.

Группа контроля подобрана по полу и возрасту к группе ВЗК, условно по принципу 2-3:1, из базы пациентов, прошедших ДС артерий каротидного бассейна и имеющих каротидные АСБ.

Отбор пациентов в группу контроля из базы данных осуществлялся исследователем, ослепленным в отношении клинических и инструментальных характеристик пациентов. При наличии в базе нескольких сопоставимых по возрасту и полу пациентов отбор осуществлялся случайным образом. В исследование не включали пациентов при наличии одного из перечисленных критериев: злокачественные новообразования, тяжелые нарушения функции печени и почек, хронические вирусные гепатиты, болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 08.09.2022). При включении в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Проведенное исследование соот-

ветствует всем стандартам, установленным Хельсинкской декларацией.

Всем пациентам проводили ДС артерий каротидного бассейна. На всем протяжении с обеих сторон в продольном и поперечном сечении осматривали общие сонные артерии (СА) с их бифуркацией, внутренние СА, наружные СА из переднего, латерального и заднего доступов линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере Canon Aplio 400 (Япония). Определение эхогенности каротидных АСБ проводили методом анализа медианы серой шкалы (Grey-scale median) по ранее описанной методике [14, 15]. При наличии нескольких АСБ у одного пациента для анализа выбирали АСБ с наибольшими показателями высоты и площади.

Проводили измерение следующих показателей бремени каротидного атеросклероза: максимальная высота АСБ (сРТm — maximum carotid plaque thickness), суммарная высота АСБ (сPS — carotid plaque score), суммарная площадь АСБ (сТРА — carotid total plaque area). Методика измерения указанных показателей и ДС артерий каротидного бассейна была подробно описана нами ранее [16]. Процент стенозирования сосуда измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда в месте локализации каждой визуализированной АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). Полученные значения степени стенозирования в месте локализации каждой АСБ суммировали, получая суммарное значение степени стенозирования сонных артерий [1]. Максимальный процент стеноза у конкретного пациента определяли как наибольшую степень стенозирования СА в местах локализации всех выявленных у данного пациента АСБ.

Лабораторное исследование включало в себя определение сывороточных концентраций общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, определенное высокочувствительным методом. При анализе получаемой пациентами терапии анализировали препараты, принимаемые пациентами на момент включения в исследование. Помимо анализа терапии ВЗК отдельно оценивали прием гиполипидемической терапии, включая препараты следующих классов: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), эзетимиб, фенофибрат, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9, омега-3 кислоты этиловых эфиров.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения MedCalc (версия 20.019) и OriginPro 2024. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного размаха [Q25; Q75]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий в частоте распределения номинальных переменных между двумя группами использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали логистический регрессионный анализ.

Результаты

В основную группу пациентов с ВЗК были включены 28 женщин и 31 мужчина. Контрольную группу составили 56 женщин и 93 мужчины, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которой видно, что пациенты с ВЗК характеризовались значимо меньшим индексом массы тела и меньшей частотой артериальной гипертензии за счет пациентов мужского пола. Как женщины, так и мужчины с ВЗК отличались от контроля более низким содержанием общего ХС. Помимо этого, мужчины с ВЗК имели меньшую концентрацию глюкозы и креатинина в сравнении с группой контроля (таблица 1). Следует отметить, что среди пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, все пациенты получали монотерапию статинами.

По результатам ДС СА, пациенты с ВЗК в сравнении с группой контроля отличались меньшими значениями эхогенности каротидных АСБ (47,0 усл. ед. (26,5; 64,5) vs 55,0 усл. ед. (44,0; 70,0); $p=0,013$) и большими — сРТm (1,83 мм (1,57; 2,32) vs 1,70 мм (1,36; 2,20); $p=0,039$; рисунок 1 А, Ж). Не было выявлено значимых различий в таких показателях, как сPS ($p=0,145$), сТРА ($p=0,838$), максимальная ($p=0,414$) и суммарная ($p=0,329$) степень стенозирования СА.

При анализе различий указанных показателей бремени каротидного атеросклероза и эхогенности АСБ в зависимости от пола было установлено, что эхогенность каротидных АСБ значимо ниже у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (46,5 усл. ед. (30,5; 57,5) vs 57,5 усл. ед. (44,0; 76,5); $p=0,011$), но не у мужчин (рисунок 1 З, И). сРТm также была выше у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (1,76 мм (1,56; 2,27) vs 1,40 мм (1,28; 1,80); $p=0,001$), и не различалась у мужчин с ВЗК (рисунок 1 Б, В). Кроме того, только у женщин основной группы, но не у мужчин, наблюдались более высокие значения сPS (2,75 мм (1,70; 3,98) vs 1,55 мм (1,30; 2,90); $p=0,003$) и сТРА (0,22 см² (0,14; 0,43) vs 0,14 см² (0,10; 0,25); $p=0,026$) в сравнении с пациентами группы контроля (рисунок 1 Д, Е).

Отдельно анализировали различия исследуемых показателей бремени каротидного атеросклероза внутри основной и контрольной групп в зависимости от пола. Так, среди пациентов с ВЗК не было выявлено различий исследуемых показателей бремени каротидного между мужчинами и женщинами. Напротив, в группе контроля мужчины в сравнении с женщинами характеризовались большими значениями максимальной ($p=0,002$) и суммарной ($p<0,001$) степени стенозирования СА, сРТm ($p<0,001$), сPS ($p<0,0001$) и сТРА ($p<0,001$).

С использованием процедуры логистической регрессии оценивали роль ВЗК как фактора,

Таблица 1

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Показатель	ВЗК (n=59)			Контроль (n=149)			p
	Женщины (n=28)	Мужчины (n=31)	Всего (n=59)	Женщины (n=56)	Мужчины (n=93)	Всего (n=149)	
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	48,0 (43,0; 53,0)	47,0 (42,0; 51,7)	48,0 (42,2; 53,0)	47,0 (44,0; 50,0)	47,0 (44,0; 55,0)	47,0 (44,0; 53,2)	p _{3,6} =0,568 p _{1,4} =0,704 p _{2,5} =0,301
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	25,6 (23,0; 28,5)	26,7 (22,7; 29,4)	25,9 (24,8; 29,8)	25,5 (22,4; 29,0)	28,0 (25,6; 30,1)	27,0 (24,8; 29,8)	p _{3,6} =0,044* p _{1,4} =0,969 p _{2,5} =0,038 [†]
Ожирение, n (%)	3 (10,7)	6 (19,3)	9 (15,2)	10 (17,8)	26 (27,9)	36 (24,2)	p _{3,6} =0,127 p _{1,4} =0,293 p _{2,5} =0,302
Абдоминальное ожирение, n (%)	16 (57,1)	16 (51,6)	32 (54,2)	28 (50,0)	54 (58,0)	82 (55,0)	p _{3,6} =0,424 p _{1,4} =0,317 p _{2,5} =0,550
Курение, n (%)	4 (14,3)	10 (32,2)	14 (23,7)	9 (16,1)	19 (20,4)	28 (18,8)	p _{3,6} =0,231 p _{1,4} =0,552 p _{2,5} =0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (32,1)	8 (25,8)	17 (28,8)	14 (25,0)	56 (60,2)	70 (46,9)	p _{3,6} =0,015* p _{1,4} =0,329 p _{2,5} =0,001 [†]
Наследственный анамнез ранних АССЗ, n (%)	7 (25,0)	4 (12,9)	11 (18,6)	20 (35,7)	24 (25,8)	44 (29,5)	p _{3,6} =0,083 p _{1,4} =0,230 p _{2,5} =0,120
Атака ВЗК при включении, n (%)	2 (7,14)	9 (29,0)	11 (18,6)	—	—	—	—
Язвенный колит/болезнь Крона, n (%)	21 (75,0)/ 7 (25,0)	28 (90,3)/ 3 (9,70)	49 (83,0)/ 10 (17,0)	—	—	—	—
Продолжительность течения ВЗК, лет, Ме (Q25; Q75)	9,50 (4,50; 15,0)	9,00 (3,50; 19,0)	9,00 (4,25; 17,7)	—	—	—	—
Внекишечные проявления ВЗК, n (%)	7 (25,0)	6 (19,3)	13 (22,0)	—	—	—	—
Терапия ВЗК:							
Препараты 5-АСК, n (%)	16 (57,1)	17 (54,8)	33 (55,9)	—	—	—	—
Иммуносупрессоры, n (%)	10 (35,7)	8 (25,8)	18 (30,5)	—	—	—	—
ГИБТ, n (%)	4 (14,3)	6 (19,3)	10 (16,9)	—	—	—	—
Системные ГКС, n (%)	2 (7,14)	9 (29,0)	11 (18,6)	—	—	—	—
Статины, n (%)	4 (14,3)	2 (6,45)	6 (10,1)	6 (10,7)	13 (13,9)	19 (12,7)	p _{3,6} =0,662 p _{1,4} =0,550 p _{2,5} =0,267
C-реактивный белок, мг/л, Ме (Q25; Q75)	1,10 (0,05; 3,05)	1,60 (0,50; 9,61)	1,42 (0,48; 5,05)	1,46 (0,83; 3,09)	1,53 (0,70; 2,43)	1,53 (0,82; 2,71)	p _{3,6} =0,703 p _{1,4} =0,327 p _{2,5} =0,251
Общий ХС, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	5,43 (4,91; 6,34)	4,84 (4,37; 6,12)	5,36 (4,56; 6,17)	6,12 (5,27; 6,70)	5,60 (4,85; 6,50)	5,78 (5,06; 6,58)	p _{3,6} =0,008* p _{1,4} =0,047 [§] p _{2,5} =0,043 [†]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	3,66 (3,01; 4,33)	3,15 (2,35; 4,06)	3,38 (2,74; 4,26)	3,90 (3,21; 4,39)	3,52 (2,90; 4,40)	3,61 (3,01; 4,40)	p _{3,6} =0,100 p _{1,4} =0,418 p _{2,5} =0,082
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	1,56 (1,30; 1,90)	1,46 (1,29; 1,75)	1,52 (1,29; 1,78)	1,52 (1,33; 1,69)	1,20 (1,08; 1,43)	1,32 (1,13; 1,55)	p _{3,6} <0,001* p _{1,4} =0,413 p _{2,5} <0,0001 [†]
Триглицериды, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	1,34 (0,96; 2,03)	1,27 (1,02; 1,71)	1,30 (1,00; 1,76)	1,20 (0,80; 1,50)	1,30 (0,91; 2,19)	1,20(0,90; 1,80)	p _{3,6} =0,278 p _{1,4} =0,123 p _{2,5} =0,700
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	5,00 (4,85; 5,23)	5,00 (4,71; 5,75)	4,88 (4,52; 5,49)	5,17 (4,80; 5,63)	5,50 (5,10; 6,00)	5,38 (4,90; 5,82)	p _{3,6} =0,003* p _{1,4} =0,483 p _{2,5} =0,003 [†]

Таблица 1. Продолжение

Показатель	ВЗК (n=59)			Контроль (n=149)			p
	Женщины (n=28)	Мужчины (n=31)	Всего (n=59)	Женщины (n=56)	Мужчины (n=93)	Всего (n=149)	
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	79,0 (69,0; 95,7)	75,0 (65,2; 91,0)	75,5 (67,8; 92,0)	89,0 (68,9; 100,0)	95,3 (81,0; 110,8)	90,5 (75,0; 106,5)	p _{3,6} <0,0001* p _{1,4} =0,451 p _{2,5} <0,001†

Примечание: *p_{3,6} — значимость различий между показателями пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и показателями группы контроля, вне зависимости от пола; †p_{2,5} — значимость различий между показателями пациентов мужского пола с воспалительными заболеваниями кишечника и показателями пациентов мужского пола группы контроля; §p_{1,4} — значимость различий между показателями пациентов женского пола с воспалительными заболеваниями кишечника и показателями пациентов женского пола группы контроля. 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, ГКС — глюкокортикостероиды, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), ХС — холестерин.

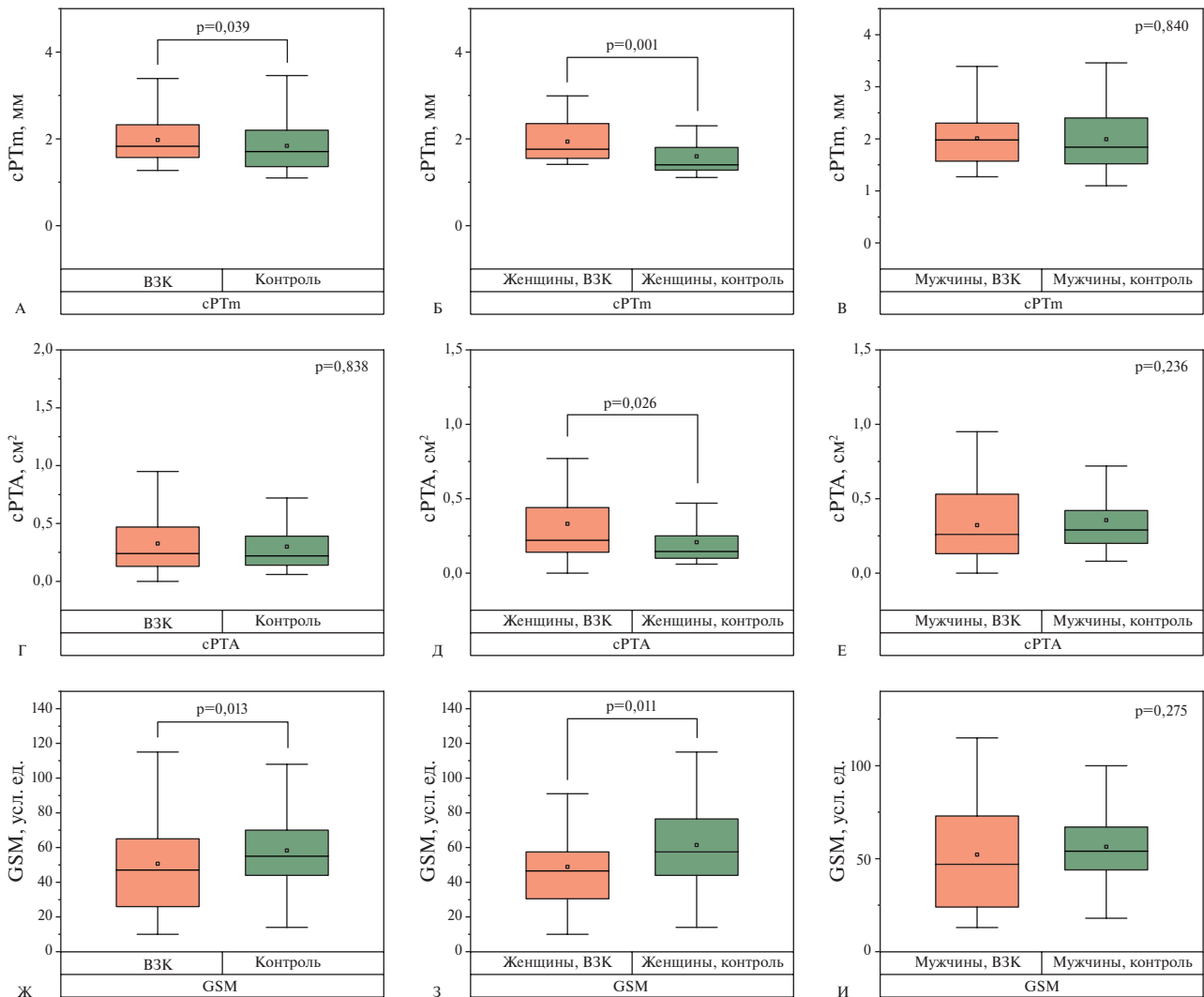


Рис. 1 Показатели бремени каротидного атеросклероза и экзогенности каротидных АСБ у пациентов с ВЗК и группы контроля: А — сРТм у пациентов с ВЗК и группы контроля; Б, В — сРТм у женщин и мужчин с ВЗК в сравнении с контролем; Г — сГРА у пациентов с ВЗК и группы контроля; Д, Е — сГРА у женщин и мужчин с ВЗК в сравнении с контролем; Ж — экзогенность каротидных АСБ у пациентов с ВЗК и группы контроля; З, И — экзогенность каротидных АСБ у женщин и мужчин с ВЗК в сравнении с контролем.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, сРТм — maximum carotid plaque thickness (максимальная высота АСБ), сГРА — carotid total plaque area (суммарная площадь АСБ), GSM — grey-scale median (медиана серой шкалы).

связанного с наличием гипоехогенных каротидных АСБ. Гипоехогенными считали АСБ с экзогенностью по данным анализа медианы серой шкалы, не превышающей 25 перцентиль отдельно для лиц женского (40 усл.ед.) и мужского (44 усл.ед.) пола. Наличие ВЗК у женщин ассоциировалось с увеличением отношения шансов (OR — odds ratio) наличия гипоехогенных каротидных АСБ в 4,14 раза (95% ДИ: 1,11-15,5; $p=0,035$) после поправки на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни ХС ЛНП, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии. Напротив, наличие ВЗК у пациентов мужского пола после поправки на указанные факторы не было связано с увеличением OR наличия гипоехогенных каротидных АСБ (OR 1,57; 95% ДИ: 0,58-4,20; $p=0,372$).

Обсуждение

Пол и возраст являются важнейшими немодифицируемыми ФР атеросклероза, модулирующими эффекты других модифицируемых и немодифицируемых ФР, что в свою очередь обуславливает известный половой диморфизм в возникновении и развитии атеросклероза [17-19]. Действительно, эпидемиологические исследования демонстрируют большой вклад сахарного диабета, ожирения и курения в риск возникновения АССЗ у женщин в сравнении с мужчинами [20, 21]. Изучение половых различий в реализации кардиоваскулярных рисков у пациентов с ВЗК имеет важное значение для совершенствования диагностики и прогнозирования АССЗ у пациентов с ЯК и БК.

Основными результатами представленного исследования являются: 1) женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом, но не мужчины, отличались от сопоставимого по возрасту контроля меньшей экзогенностью каротидных АСБ и большими показателями бремени каротидного атеросклероза; 2) установленный диагноз ВЗК был связан с увеличением OR наличия гипоехогенных каротидных АСБ в модели с поправкой на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни ХС ЛНП, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии у женщин, но не мужчин. Стоит отметить, что полученные результаты продемонстрированы на выборке пациентов с установленным каротидным атеросклерозом; это связано с тем, что основной задачей исследования являлась оценка влияния пола на ультразвуковую морфологию АСБ и бремя атеросклероза у пациентов с ВЗК. Предполагается, что роль хронического воспаления является наиболее значимой на этапах прогрессирования и дестабилизации АСБ, но не ее инициации [22]. Поэтому исследуемая нами выборка пациентов включала лиц с установленным каротидным атеросклерозом, а результаты исследования не могут быть экстраполированы на всех пациентов с ВЗК. Контрольная группа

также включала пациентов с установленным каротидным атеросклерозом сопоставимого возраста. Безусловно, это не позволяет описать данную группу как репрезентативную в отношении общей популяции. Вместе с тем, предполагаем, что пациенты контрольной группы с каротидным атеросклерозом не имели существенных отличий от пациентов общей популяции данной возрастной группы, поскольку данные российских и зарубежных популяционных исследований свидетельствуют, что более половины пациентов в возрасте 45-59 лет имеют бессимптомный каротидный атеросклероз [23, 24].

Ранее в ряде исследований было показано, что увеличение риска крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ВЗК наблюдается, главным образом, у женщин преимущественно молодого возраста. Так, в работе, включающей 17487 пациентов с ВЗК и 69948 контрольных пациентов, увеличение HR инфаркта миокарда (HR 1,6; $p=0,003$) было зарегистрировано только в подгруппе женщин с ВЗК в возрасте >40 лет, а инсульта — у женщин с ВЗК <40 лет (HR 2,1; $p=0,04$) [25]. В последующем метаанализе девяти клинических исследований увеличение риска инсульта и ишемической болезни сердца среди пациентов с ВЗК — OR 1,18, 95% ДИ: 1,09-1,27 и OR 1,19, 95% ДИ: 1,08-1,31, соответственно, также было статистически значимым только у женщин — OR 1,28, 95% ДИ: 1,17-1,41 и OR 1,26, 95% ДИ: 1,18-1,35, соответственно, но не у мужчин — OR 1,11, 95% ДИ: 0,98-1,25 и OR 1,05, 95% ДИ: 0,92-1,21, соответственно [26]. В популяционных исследованиях, проведенных в Южной Корее, США и Китае, увеличение риска инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и АССЗ при ВЗК также было наиболее выражено среди женщин [9, 11, 27].

Механизмы, лежащие в основе большего кардиоваскулярного риска у женщин с ВЗК в сравнении с мужчинами, до настоящего времени точно не установлены. Предполагается, что отчасти это может быть связано с большим риском артериальных тромбозов у женщин с ВЗК на фоне высокой распространенности курения и приема оральных контрацептивов, а не непосредственно с атеросклерозом [28]. Нами впервые продемонстрировано, что женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом в сравнении с сопоставимым по возрасту контролем, в отличие от мужчин, имеют большее бремя каротидного атеросклероза и менее благоприятную морфологию АСБ. На наш взгляд, это может указывать на то, что именно атеросклероз и его характеристики обуславливают высокий риск крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин с ВЗК. В свою очередь, в основе большего бремени атеросклероза у женщин с ВЗК, даже при сопоставимой или меньшей частоте традиционных ФР в сравнении с общей популяцией, может лежать целый ряд факторов. Результаты ряда исследований свиде-

тельствуют о более высокой частоте и выраженности психосоциального стресса, тревоги и депрессии у женщин с ВЗК в сравнении с мужчинами [29, 30]. В свою очередь, тревога и депрессия ассоциируются с увеличением кардиоваскулярного риска в большей степени именно у молодых женщин, что, вероятно, связано с активацией нейроиммуноэндокринной оси [31]. Эффекты женских половых гормонов также играют важнейшую роль в развитии атеросклероза у пациентов с ВЗК [30]. Установлено, что рецептор эстрогена β участвует в регуляции мукозального воспаления, проницаемости кишечной стенки и магнитуды системного воспалительного ответа [30, 32, 33]. Однако результаты исследований по данному вопросу противоречивы [30, 34]. В то же время, провоспалительные эффекты эстрогенов, связанные в т.ч. с активацией NLRP3-инфламмосомы и нарушением регуляции Т-клеточного иммунного ответа, вносят важный вклад в развитие атеросклероза у женщин с различными аутоиммунными заболеваниями [35-37]. В заключение следует отметить, что несмотря на то, что среди пациентов с различными хроническими воспалительными заболеваниями женщины характеризуются более выраженным увеличением кардиоваскулярного риска, в сравнении с мужчинами, лежащие в основе этого механизмы по-прежнему точно не установлены и продолжают изучаться [38, 39].

Литература/References

1. Fomicheva OA, Balakhonova TV, Pogorelova OA, et al. Peripheral plaque burden in the diagnosis of coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8): 5902. (In Russ.) Фомичева О. А., Балахонова Т. В., Погорелова О. А. и др. Атеросклеротическая нагруженность периферических артерий в диагностике коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5902. doi:10.15829/1560-4071-2024-5902.
2. Follin-Arbelet B, Cvancarova Småstuen M, Hovde Ø, et al. Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Norwegian Inception Cohort (the IBSEN study). *J Crohns Colitis*. 2023;17(4):497-503. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac156.
3. Bikhavova GB, Livzan MA. Cardiovascular risks in patients with inflammatory bowel disease: what should be taken into account? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):112-20. (In Russ.) Бикбавова Г. Р., Ливзан М. А. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):112-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120.
4. D'Ascenzo F, Bruno F, Iannaccone M, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk of atherothrombotic disease: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;378:96-104. doi:10.1016/j.ijcard.2023.02.042.
5. Sleutjes JAM, van der Woude CJ, Verploegh PJP, et al. Cardiovascular risk profiles in patients with inflammatory bowel disease differ from matched controls from the general population. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(15):1615-22. doi:10.1093/eurjpc/zwad124.
6. Sinh P, Cross RK. Cardiovascular Comorbidities and Inflammatory Bowel Disease: Causes and Consequences. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(4):204-15.
7. Marín-Jiménez I, Carpio D, Hernández V, et al. Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) position paper on cardiovascular disease in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2025;48(5):502314. doi:10.1016/j.gastrohep.2024.502314.
8. Isaev GO, Trushina Olu, Isaikina MA, et al. The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):29-34. (In Russ.) Исаев Г. О., Трушина О. Ю., Исаякина М. А. и др. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):29-34. doi:10.26442/00403660.2025.01.203028.
9. Nasir K, Acquah I, Dey AK, et al. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease in U.S. adults-A population-level analysis in the national health interview survey. *Am J Prev Cardiol*. 2022;9:100316. doi:10.1016/j.ajpc.2022.100316.
10. Alayo QA, Loftus EV Jr, Yarur A, et al. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(3):761-70.e13. doi:10.1016/j.cgh.2022.08.035.
11. Fang L, Gao H, Gao X, et al. Risks of Cardiovascular Events in Patients With Inflammatory Bowel Disease in China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:52-8. doi:10.1093/ibd/izab326.
12. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):857-73. doi:10.1038/s41575-021-00492-8.

Представленное исследование имеет ряд ограничений: 1) небольшой объем выборки пациентов с ВЗК; 2) гетерогенная выборка пациентов с ВЗК, включающая как пациентов с ЯК, так и с БК, в т.ч. в период атаки; 3) ограниченность выборки пациентов основной группы и группы контроля лицами с установленным каротидным атеросклерозом.

Заключение

Женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом, но не мужчины, отличались от сопоставимого по возрасту контроля меньшей экзогенностью каротидных АСБ и большими значениями сРТm, сPS и сТРА. Кроме того, среди пациентов с ВЗК не было выявлено различий исследуемых показателей каротидного бремени между мужчинами и женщинами в отличие от контрольной группы. Установленный диагноз ВЗК был связан с увеличением ОР наличия гипозоногенных каротидных АСБ в модели с поправкой на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни ХС ЛНП, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии только среди женщин, но не мужчин.

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

13. Naami R, Tashtish N, Neeland IJ, et al. Coronary artery calcium scoring for cardiovascular risk assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Am Heart J.* 2023;266:120-7. doi:10.1016/j.ahj.2023.08.011.
14. Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, et al. Factors associated with atherosclerotic plaque echogenicity in patients aged 40-64 with carotid atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2021;61(6):35-40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Факторы, связанные с эхогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40-64 лет с каротидным атеросклерозом. *Кардиология.* 2021;61(6):35-40. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1536.
15. Pogorelova OA, Tripoten MA, Hamchieva LSh, et al. Echogenicity of atherosclerotic plaque — a criterion for assessing the dynamics and prognosis of cardiovascular diseases. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2023;(4):35-48. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Хамчиева Л.Ш. и др. Эхогенность атеросклеротической бляшки сонной артерии и ее связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2023;(4):35-48. doi:10.24835/1607-0771-2023-4-35-48.
16. Genkel V, Kuznetsova A, Lebedev E, et al. Carotid total plaque area as an independent predictor of short-term subclinical polyvascular atherosclerosis progression and major adverse cardiac and cerebrovascular events. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2023; 17:17539447231194861. doi:10.1177/17539447231194861.
17. Magni P. The sex-associated burden of atherosclerotic cardiovascular diseases: An update on prevention strategies. *Mech Ageing Dev.* 2023;212:111805. doi:10.1016/j.mad.2023.111805.
18. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2020;126(9):1297-319. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
19. Drapkina OM, Kim OT. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(12):3831. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831. EDN: WJNNUC.
20. Kim HL. Differences in Risk Factors for Coronary Atherosclerosis According to Sex. *J Lipid Atheroscler.* 2024;13(2):97-110. doi:10.12997/jla.2024.13.2.97.
21. Rajendran A, Minhas AS, Kazzi B, et al. Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and implications for cardiovascular disease prevention in women. *Atherosclerosis.* 2023;384:117269. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117269.
22. Ajoobabady A, Pratico D, Lin L, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024; 15(11):817. doi:10.1038/s41419-024-07166-8.
23. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
24. Bermúdez-López M, Martínez-Alonso M, Castro-Boqué E, et al. Subclinical atheromatosis localization and burden in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the ILERVAS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(12):1042-53. doi:10.1016/j.rec.2020.09.015.
25. Ha C, Magowan S, Accortt NA, et al. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(6):1445-51. doi:10.1038/ajg.2009.81.
26. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382-93.e1:quiz e22. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.023.
27. Choi YJ, Lee DH, Shin DW, et al. Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):769-79. doi:10.1111/apt.15446.
28. Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, et al. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):463-9. doi:10.1016/j.tcm.2019.10.001.
29. Lungaro L, Costanzini A, Manza F, et al. Impact of Female Gender in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2023;13(2):165. doi:10.3390/jpm13020165.
30. Salem DA, El-Ijla R, AbuMusameh RR, et al. Sex-related differences in profiles and clinical outcomes of Inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):425. doi:10.1186/s12876-024-03514-2.
31. Civieri G, Abohashem S, Grewal SS, et al. Anxiety and Depression Associated With Increased Cardiovascular Disease Risk Through Accelerated Development of Risk Factors. *JACC Adv.* 2024;3(9): 101208. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101208.
32. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 13:1756284820915043. doi:10.1177/1756284820915043.
33. Khlynova OV, Stepina EA. Disturbance of intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular complications in persons with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(11):36-45. (In Russ.) Хлынова О.В., Степина Е.А. Нарушение кишечной проницаемости и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(11):36-45. doi:10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45.
34. Li J, Chen Y, Yu Q, et al. Estrogen receptor β alleviates colitis in intestinal epithelial cells and activates HIF-1 α and ATG-9a-mediated autophagy. *Exp Cell Res.* 2025;447(2):114520. doi:10.1016/j.yexcr.2025.114520.
35. Dong W, Peng Q, Liu Z, et al. Estrogen plays an important role by influencing the NLRP3 inflammasome. *Biomed Pharmacother.* 2023;167:115554. doi:10.1016/j.biopha.2023.115554.
36. Merrheim J, Villegas J, Van Wassenhove J, et al. Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102468. doi:10.1016/j.autrev.2020.102468.
37. Constantin AM, Baicus C. Estradiol in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023;19(2):274-6. doi:10.4183/aeb.2023.274.
38. Moran CA, Collins LF, Beydoun N, et al. Cardiovascular Implications of Immune Disorders in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):593-610. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319877.
39. Blumenstein I, Sonnenberg E. Sex- and gender-related differences in inflammatory bowel diseases. *Front. Gastroenterol.* 2023;2: 1199687. doi:10.3389/fgstr.2023.1199687.

Алгоритм оценки сердечно-сосудистого риска у женщин 40 лет и старше по результатам анализа цифровых маммограмм

Плисюк А. Г., Яровая Е. Б., Долгушин Г. О., Мершина Е. А., Цурская Д. Д.,
Филичкина Е. М., Ивлев О. Е., Синицын В. Е., Орлова Я. А.

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

Цель. Оценка количественных параметров цифровой маммографии и создание на их основе интегрированной системы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин >40 лет.

Материал и методы. Исследование носило ретроспективный характер. Проведен анализ маммограмм 1029 пациенток в возрасте от 40 до 75 лет, для которых были доступны данные, позволяющие оценить ССР. Изучаемые маммографические параметры: плотность и кальцинаты молочных желез. Данные, необходимые для оценки ССР, были получены из медицинских карт пациенток, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. ССР определялся как низкий, умеренный, высокий и очень высокий в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества.

Результаты. Количественная оценка параметров, полученных при профилактической маммографии, позволяет разделить пациенток на 5 групп с разной вероятностью наличия у них высокого и очень высокого ССР. С помощью однофакторной логистической регрессии вычислялись отношения шансов для каждой из групп по сравнению с референсом (D0). В группах D1, D2, D3 и D4 шанс наличия ССР 3-4 ст. был более, чем в 2,1, 3,5, 4,9 и в 13,8 раз, соответственно. В литературе не описаны аналогичные и альтернативные методы алгоритмов для оценки ССР по данным профилактической маммографии.

Заключение. Создание пошагового алгоритма оценки ССР, потенциально пригодного для использования в клинической практике, позволит значительно облегчить и ускорить процесс выявления высокого ССР у женщин >40 лет без использования инвазивных методов исследования.

Ключевые слова: маммография, сердечно-сосудистые заболевания, кальциноз артерий молочной железы, плотность молочных желез, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность. Государственное задание МГУ в рамках междисциплинарных научных проектов исследовательских коллективов МГУ им. М. В. Ломоносова, выполняющихся в интересах Междисциплинарных научно-образовательных школ Московского университета. Проект № 23-Ш05-08 "Интегральный метод оценки сердечно-сосудистого риска с привлечением данных лучевой диагностики молочных желез на основе вероятностно-статистических моделей".

Поступила 04/07-2025

Рецензия получена 02/09-2025

Принята к публикации 05/11-2025



Для цитирования: Плисюк А. Г., Яровая Е. Б., Долгушин Г. О., Мершина Е. А., Цурская Д. Д., Филичкина Е. М., Ивлев О. Е., Синицын В. Е., Орлова Я. А. Алгоритм оценки сердечно-сосудистого риска у женщин 40 лет и старше по результатам анализа цифровых маммограмм. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2026;25(1):4494. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4494. EDN: PZAXYK

An algorithm for assessing cardiovascular risk in women 40 years and older based on digital mammogram analysis

Plisyuk A. G., Yarovaya E. B., Dolgushin G. O., Merschina E. A., Tsurskaya D. D., Filichkina E. M., Ivlev O. E., Sinityn V. E., Orlova Ya. A.
Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To evaluate quantitative digital mammography parameters and develop an integrated cardiovascular risk (CVR) assessment system based on these parameters in women over 40 years of age.

Material and methods. This retrospective study assessed mammograms from 1029 patients aged 40 to 75 years, for whom data were available to assess CVR. The mammographic parameters studied were

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: grdolgushin@yandex.ru

[Плисюк А. Г. — к.м.н., с.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОИ, ORCID: 0000-0003-2015-4712, Яровая Е. Б. — д.м.н., профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Долгушин Г. О. — врач-терапевт МНОИ, ORCID: 0000-0002-5981-3933, Мершина Е. А. — к.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики МНОИ, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Цурская Д. Д. — н.с. отдела лучевой диагностики МНОИ, ORCID: 0009-0008-7732-4093, Филичкина Е. М. — аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Ивлев О. Е. — аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-3663-6305, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедры лучевой диагностики МНОИ, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний МНОИ, ORCID: 0000-0002-8160-5612].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia.

breast density and calcifications. The data needed to assess the CVR were obtained from the medical records of patients receiving outpatient care. CVR was defined as low, moderate, high, and very high in accordance with the Russian Society of Cardiology guidelines.

Results. Quantitative assessment of parameters obtained during preventive mammography allows us to divide patients into five groups with different probability of high and very high CVR. Using univariate logistic regression, odds ratios were calculated for each group compared to the reference value (D0). In groups D1, D2, D3, and D4, the odds of having stage 3-4 CVR were greater than 2, 1, 3, 5, 4, 9, and 13, 8 times, respectively. Similar or alternative algorithms for assessing CVR based on preventive mammography data have not been described in the literature.

Conclusion. The development of a step-by-step cardiovascular risk assessment algorithm, potentially suitable for clinical practice, will significantly facilitate and accelerate identifying high cardiovascular risk in women over 40 years of age without the use of invasive diagnostic methods.

Keywords: mammography, cardiovascular disease, breast arterial calcification, breast density, cardiovascular risk.

Relationships and Activities. State assignment from Moscow State University as part of interdisciplinary research projects of Lomonosov Moscow State University, carried out in the interests of the Interdisciplinary Scientific and Educational Schools. Project № 23-SH05-08

"An Integral Method for Assessing Cardiovascular Risk Using Breast Imaging Data Based on Probabilistic-Statistical Models".

Plisyuk A. G. ORCID: 0000-0003-2015-4712, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Dolgushin G. O.* ORCID: 0000-0002-5981-3933, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Tsurskaya D. D. ORCID: 0009-0008-7732-4093, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Ivlev O. E. ORCID: 0000-0002-3663-6305, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author:
grdolgushin@yandex.ru

Received: 04/07-2025

Revision Received: 02/09-2025

Accepted: 05/11-2025

For citation: Plisyuk A. G., Yarovaya E. B., Dolgushin G. O., Mershina E. A., Tsurskaya D. D., Filichkina E. M., Ivlev O. E., Sinitsyn V. E., Orlova Ya. A. An algorithm for assessing cardiovascular risk in women 40 years and older based on digital mammogram analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4494. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4494. EDN: PZAXYK

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КМЖ — кальцинат молочных желез, МЖ — молочная железа, МИС — медицинская информационная система, ПМЖ — плотность молочных желез, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, АСР — American College of Radiology (Американский колледж радиологии), АUC — area under curve, OR — odds ratio (отношение шансов), SCORE2 — Systematic COronary Risk Evaluation (для лиц 40-69 лет).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Увеличение жировой составляющей в молочной железе (МЖ) может служить специфическим маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, независимо от индекса массы тела.
- Низкая плотность МЖ, наличие и распространенность кальциатов МЖ по данным профилактической маммографии ассоциированы с более высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) у женщин >40 лет.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые у женщин, представителей российской популяции, показано, что оценка ССР по данным профилактической маммографии может явиться основанием для определения дальнейшей маршрутизации пациенток в рамках диспансеризации.
- Сформированы пять групп риска сердечно-сосудистых заболеваний, статистически значимо различающихся по уровню ССР с учетом множественных сравнений.
- Разработан пошаговый алгоритм оценки ССР, потенциально пригодный для использования в клинической практике.

Key messages

What is already known about the subject?

- Increased breast fat may serve as a specific marker of cardiovascular risk in women, regardless of their body mass index.
- Low breast density and the presence and prevalence of breast calcifications based on screening mammography are associated with higher cardiovascular risk (CVR) in women over 40 years of age.

What might this study add?

- For the first time in women representing the Russian population, we demonstrated that CVR assessment based on screening mammography can serve as a basis for determining subsequent patient routing within outpatient screening.
- Five cardiovascular risk groups have been identified, each with significant differences in CVR levels, taking into account multiple comparisons.
- A step-by-step algorithm for CVR assessment has been developed, potentially suitable for use in clinical practice.

Введение

Процедура определения сердечно-сосудистого риска (ССР) является фундаментом для разработки стратегий по его профилактике среди населения. В 2021г опубликован инновационный инструмент — шкала SCORE 2 (Systematic COronary Risk Evaluation, для лиц 40-69 лет), предназначенная для оценки вероятности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в предстоящие 10 лет [1]. Валидация этой методики в Российской Федерации проводилась с использованием данных крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) — пациенты 40-69 лет без ССЗ в анамнезе. Исследование выявило высокую точность оценки риска для мужчин и его завышение у женщин [2], авторами была подчеркнута актуальность разработок по точному определению ССР женского населения.

Цифровая маммография, как ключевой метод раннего обнаружения рака молочной железы (МЖ), входит в первый этап диспансеризации для женщин 40-75 лет¹. Накопленные данные свидетельствуют о связи кальциноза артерий МЖ с атеросклерозом коронарных сосудов и повышенным риском ССЗ [3-7]. Исследования по связи других параметров маммографии, таких как плотность ткани молочной железы (ПМЖ), с ССР остаются единичными. Большинство из них указывают на то, что увеличенная жировая составляющая МЖ может служить специфическим маркером риска ССЗ у женщин, независимо от индекса массы тела [8, 9]. Данные о наличии связи несосудистых кальцинатов с сердечно-сосудистыми в доступной литературе отсутствуют.

В пилотном исследовании нами было показано, что низкая ПМЖ, наличие и распространенность сосудистых и несосудистых кальцинатов МЖ (КМЖ), по данным профилактической маммографии, были ассоциированы с более высоким ССР у женщин >40 лет [7].

Цель исследования — оценка количественных параметров цифровой маммографии и создание на их основе интегрированной системы оценки ССР у женщин >40 лет.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Протокол был одобрен ЛЭК МНОЦ МГУ (Протокол № 5, 16.10.2023). Проведен анализ 1068 архивированных маммограмм пациенток в возрасте от 40 лет до 75 лет, выполненных в рамках диспансеризации в 2019г в Универси-

¹ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=477456&ysclid=mhc8nv3vdp537009801>.

Таблица 1

Характеристика пациенток (n=1029), включенных в исследование

Показатель	M±SD	Me [Q1; Q3]
Возраст (лет)	61,6±10,6	62 [54; 70]
ИМТ (кг/м ²)	27,2±4,8	26,5 [23,8; 30,1]
Курение, n (%)	57 (5,5)	—
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	111 (10,8)	—
Артериальная гипертензия, n (%)	699 (67,9)	—
ССЗ*, n (%)	130 (12,6)	—
Глюкоза (ммоль/л)	5,3±0,9	5,2 [4,7; 5,7]
Общий холестерин (ммоль/л)	5,9±1,3	5,8 [5; 6,7]
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	124±12,9	120 [115; 130]

Примечание: * — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), определяемые в ходе исследования пациентов: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий. ИМТ — индекс массы тела.

тетской клинике МГУ. В окончательный анализ включены 1029 пациенток для которых были доступны данные, позволяющие оценить ССР (таблица 1). Было получено информированное добровольное согласие на включение в исследование.

Критерии включения в исследование:

1. Женский пол.
2. Возраст >40 лет.
3. Наличие данных в медицинской информационной системе (МИС), позволяющие оценить ССР.
4. Наличие архивированных маммограмм в МИС.
5. Информированное добровольное согласие на включение в исследование.

Критерии невключения:

1. Отсутствие в МИС архивированных маммограмм и/или данных, позволяющих оценить ССР.
2. Отсутствие у пациентки обеих МЖ.
3. Импланты МЖ.
4. Период беременности или лактации.
5. Гигантомастия.

Ранее было показано, что анализ изображений обеих МЖ дает сопоставимые результаты при оценке ССР [7]; в целях экономии ресурсов в настоящей работе представлены данные, полученные на основании анализа изображений только левой МЖ.

Исследуемые маммографические параметры: ПМЖ, наличие сосудистых и несосудистых кальцинатов, количество кальцинатов и количество квадрантов МЖ, в которых выявлены кальцинаты.

Маммография осуществлялась на аппарате General Electric Senographe Essential. Врач-рентгенолог анализировал снимки, выполненные в кранио-каудальной и медиолатеральной проекциях, для получения данных о ПМЖ и кальцинатах для каждой МЖ.

Оценка ПМЖ проводилась с использованием шкалы ПМЖ, разработанной Американским колледжем радиологии (англ.: ACR — American College of Radiology), согласно которой выделяют 4 типа МЖ²:

² American College of Radiology. ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). <https://www.acr.org/>.

Таблица 2

Сравнение параметров в зависимости от ССР

Показатель	ССР=1 или 2, n=379	ССР=3 или 4, n=650	p
Возраст (лет), M±SD	52,4±7	67,0±8,4	<0,001
ИМТ (кг/м ²), M±SD	25,7±4,5	27,9±4,8	<0,001
Курение, n (%)	12 (3,2)	45 (6,9)	0,011
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (0,8)	108 (16,6)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	89 (23,5)	610 (93,8)	<0,001
ССЗ, n (%)	0 (0)	130 (20,0)	—
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	4,9±0,5	5,4±1,0	<0,001
Общий холестерин (ммоль/л), M±SD	5,7±0,9	6,1±1,5	0,001
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), M±SD	119,2±10,8	126,6±13,2	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

А (1) — МЖ практически полностью жировой плотности (термин "плотность" в данном контексте означает степень ослабления рентгеновского излучения при прохождении через ткань МЖ).

В (2) — отдельные участки фибро-глангулярной (фиброзно-железистой) ткани низкой рентгенологической плотности.

С (3) — неоднородная (гетерогенная) плотная МЖ или отдельные участки МЖ, достаточно плотные, способные скрывать небольшие образования.

Д (4) — очень плотные МЖ. Маммография обладает низкой чувствительностью.

Далее в статье будем придерживаться числовых обозначений для состояния плотности МЖ.

Тип КМЖ оценивали на основании следующей классификации: 0 — отсутствие кальцинатов; 1 — только внесосудистые кальцинаты; 2 — только сосудистые кальцинаты; 3 — сосудистые и внесосудистые кальцинаты.

Кроме того, анализировалось количество вовлеченных квадрантов (0 — отсутствие вовлеченных квадрантов; 1 — один; 2 — два; 3 — три и четыре) и количество кальцинатов в квадранте по шкале (0 — отсутствие кальцинатов; 1 — единичные; 2 — множественные).

Проводилось определение абсолютного ССР по шкале SCORE2 у женщин, не имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, сахарного диабета 2 типа и хронической болезни почек. У женщин, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, сахарный диабет 2 типа и хроническое заболевание почек, уровень абсолютного ССР по шкале риска SCORE не определялся и расценивался как очень высокий вне зависимости от показателей шкал. Данные, необходимые для оценки ССР (возраст, статус курения, уровень общего холестерина, систолического артериального давления), были взяты из медицинских карт пациенток. Для женщин ≥ 70 лет использовалась дополнительная шкала SCORE2-OP (older persons). ССР определялся как низкий (1-я ст. риска), умеренный (2-я ст. риска), высокий (3-я ст. риска) и очень высокий (4-я ст. риска) в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [10]:

- SCORE1 (низкий риск): <2% (для женщин <50 лет), <5% (для женщин 50-69 лет), <7,5% (для женщин ≥ 70 лет);
- SCORE2 (умеренный риск): 2,5-7,5% (для женщин <50 лет), 5-10% (для женщин 50-69 лет), 7,5-15% (для женщин ≥ 70 лет);

- SCORE3-4 (высокий и очень высокий риск): $\geq 7,5\%$ (для женщин <50 лет), $\geq 10\%$ (для женщин 50-69 лет), $\geq 15\%$ (для женщин ≥ 70 лет).

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен в среде анализа данных R 4.4.1 с открытым исходным кодом. Качественные показатели были описаны абсолютными значениями и их долями в процентах, для непрерывных количественных показателей приведены среднее и стандартное отклонение (M±SD), а также медиана и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]) для более детальной характеристики типа распределения показателей. Сравнение дискретных показателей между двумя независимыми группами проведено при помощи точного двустороннего критерия Фишера для таблиц сопряженности 2×2, непрерывных показателей — при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для формирования кластеров по данным маммографии использовался один из современных методов машинного обучения UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) [11]. Разделение кластера пациенток с наличием поражений по данным цифровой маммографии по типу кальцинатов и числу вовлеченных квадрантов проводилось с помощью бинарной логистической регрессии. Отношения шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительный интервал (ДИ) для OR строились с помощью однофакторной логистической регрессии, где зависимая переменная принимает два значения: 0 при ССР=1 или ССР=2 и 1 при ССР=3 или ССР=4. За референс принималась самая "благоприятная" группа по данным маммографии, т.е. группа с высокой плотностью (ACR =3 или ACR =4) МЖ без кальцинатов или с высокой плотностью (ACR =3 или ACR =4) МЖ с наличием любых типов кальцинатов или их сочетаний в одном вовлеченном квадранте. OR для выделенных групп в таблице 4 приведено по отношению к референсу для левой МЖ. На основе модели логистической регрессии для всей выборки с бинарной зависимой переменной и предикторами: ПМЖ, тип кальцинатов, число вовлеченных квадрантов, выраженность в квадранте, для каждой из женщин была вычислена вероятность высокого и очень высокого ССР. Затем с привлечением этих данных проводился ROC-анализ. В статье приведены значения для AUC (площадь под кривой), 95% ДИ для AUC, и p-значение для ROC-кривой. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез был принят <0,05.

Результаты

Характеристика пациенток с низким и умеренным (1 и 2) и высоким и очень высоким (3 и 4) ССР представлена в таблице 2.

В результате анализа всех изучаемых параметров маммографии с помощью метода машинного обучения UMAP вначале было сформировано 3 кластера пациенток:

1. Высокая ПМЖ (ACR = 3 или ACR = 4) без кальцинатов.
2. Низкая ПМЖ (ACR = 1 или ACR = 2) без кальцинатов.
3. Наличие любых кальцинатов вне зависимости от ПМЖ.

Далее был проведен более детальный анализ в кластере с наличием кальцинатов. Разделение по типу кальцинатов и числу вовлеченных квадрантов основано на бинарной логистической регрессии, где зависимой переменной стал ССР, принимающий два значения 0 (низкий и умеренный риск) и 1 (высокий и очень высокий риск).

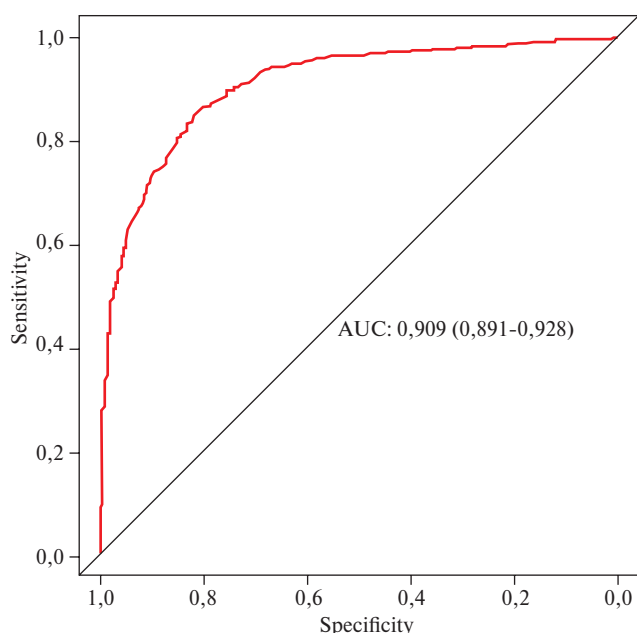


Рис. 1 ROC для логистической регрессии, $p < 0,001$.
Примечание: AUC — area under curve (площадь под кривой).

Таким образом, были сформированы пять групп (таблица 3), обладающих наилучшей статистической значимостью в различиях по группам обследованных с ССР = 0 и ССР = 1 с учетом множественных сравнений.

В каждой группе была рассчитана доля пациенток с высоким и очень высоким ССР (3-я и 4-я ст. ССР). Группа D0 включала наименьшее количество пациенток с высоким и очень высоким ССР и была принята за референсную. С помощью однофакторной логистической регрессии вычислялись OR для каждой из групп по сравнению с референсом (D0). В группах D1, D2, и D3 шанс наличия ССР 3-4 ст. был больше в 2,1, 3,5 и в 4,9 раза, соответственно. Установлено, что наиболее неблагоприятной

Таблица 3

Описание групп, сформированных с помощью методов машинного обучения

Группа	Описание
D4	Низкая ПМЖ (ACR = 1 или 2). Сочетание сосудистых и несосудистых кальцинатов. Любое число вовлеченных квадрантов.
D3	Низкая ПМЖ (ACR = 1 или 2). Наличие только сосудистых кальцинатов. Два или более вовлеченных квадранта.
D2	Низкая ПМЖ (ACR = 1 или 2). Наличие только сосудистых кальцинатов. Один вовлеченный квадрант. <i>или</i> Низкая ПМЖ (ACR = 1 или 2). Наличие только несосудистых кальцинатов. Любое число вовлеченных квадрантов.
D1	Низкая ПМЖ (ACR = 1 или 2). Отсутствие кальцинатов. <i>или</i> Высокая ПМЖ (ACR = 3 или 4). Наличие любых типов кальцинатов или их сочетаний. Два или более вовлеченных квадранта.
D0	Высокая ПМЖ (ACR = 3 или 4). Наличие любых типов кальцинатов или их сочетаний. Один вовлеченный квадрант. <i>или</i> Высокая ПМЖ (ACR = 3 или 4). Отсутствие кальцинатов.

Примечание: ПМЖ — плотность молочных желез, АСР — American college of radiology.

Таблица 4

Шанс наличия высокого (3) и очень высокого (4) ССР в группах по сравнению с референсом по данным регрессионного анализа

Группа	Число лиц в группе, n (%)	Число лиц с ССР 3 и 4 ст., n (%)	OR* (95% ДИ)
D4	115 (11,2)	103 (89,6)	13,8 (6,9-29,6)
D3	179 (17,4)	135 (75,4)	4,9 (3,1-8)
D2	224 (21,8)	153 (68,3)	3,5 (2,3-5,4)
D1	325 (31,6)	184 (56,6)	2,1 (1,4-3,1)
D0	186 (18,1)	71 (38,2)	1,0 (референс)

Примечание: * — OR приведено для логистической регрессии относительно группы D0; OR является статистически значимым, если 95% ДИ не содержит единицу. ДИ — доверительный интервал, ССР — сердечно-сосудистый риск, OR — odds ratio (отношение шансов).

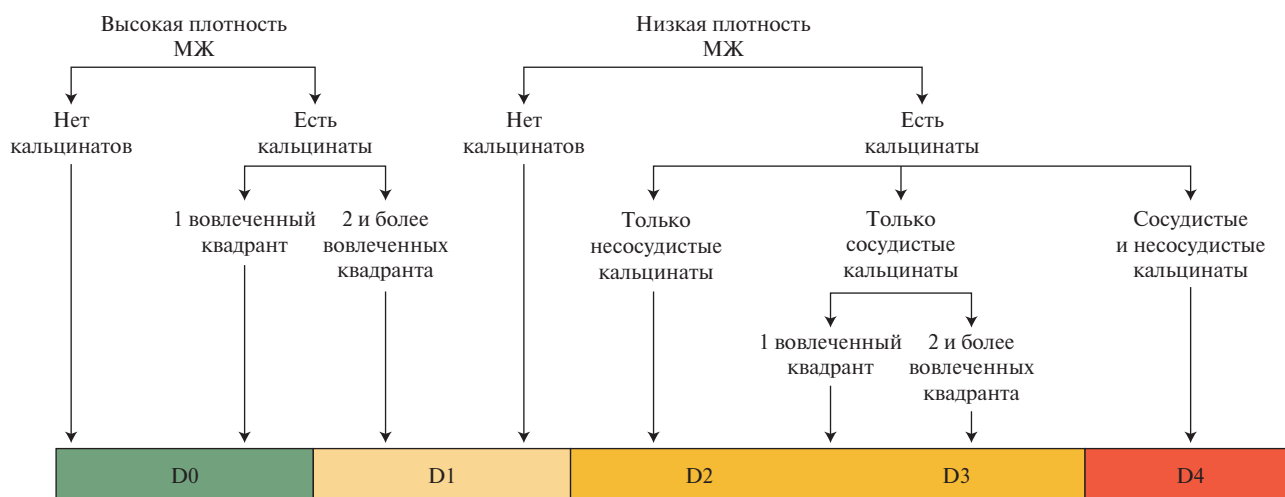


Рис. 2 Алгоритм для определения ССР по результатам анализа профилактической маммографии. Примечание: ССР — сердечно-сосудистый риск, МЖ — молочная железа. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений является группа D4 с низкой ПМЖ, а также сочетанием сосудистых и несосудистых кальцинатов, в которой шанс наличия высокого или очень высокого ССР был больше в 13,8 раза, чем в D0 и больше в 3,2 раза, чем в группе высокого риска (D3) (таблица 4).

Модель логистической регрессии, построенная на основе данных цифровой маммографии даже без учета возраста, имела высокую предсказательную способность и площадь под кривой AUC = 0,70 (95% ДИ: 0,66-0,73), $p < 0,001$. Добавление возраста в модель логистической регрессии увеличивало площадь AUC до 0,91 (95% ДИ: 0,89-0,93), $p < 0,001$ (рисунок 1).

На основании проведенного анализа параметров, получаемых при анализе данных цифровой маммографии, был разработан пошаговый алгоритм оценки ССР, потенциально пригодный для использования в клинической практике (рисунок 2).

Обсуждение

Итоговые данные показывают, что количественная оценка параметров, полученных при профилактической маммографии, позволяет разделить пациенток на группы с разной вероятностью наличия у них высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых событий. Пациентки, распределенные на основании предложенного алгоритма в группы D1, D2, D3 и D4, демонстрировали соответственно в 2,1, в 3,5, в 4,9 и в 13,8 раз большую вероятность иметь высокий или очень высокий ССР, чем пациентки в группе D0. В литературе не описаны аналогичные и альтернативные варианты алгоритмов для оценки ССР по данным профилактической маммографии, однако опу-

бликован ряд работ, свидетельствующих о повышении вероятности развития ССЗ в зависимости от различных параметров маммографии [12-14].

Вопрос о взаимосвязи ПМЖ и ССЗ считается наименее изученным. В научных базах было найдено всего несколько исследований, посвященных этой проблеме. Grassman F, et al. (2021) включили 57867 женщин и 49583 их сестер в проспективное когортное исследование KARMA (Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer), проведенное в Швеции. В исследовании изучалось влияние наиболее плотной МЖ на ССР и смертность от ССЗ. Анализ результатов показал, что у женщин с высоким уровнем ПМЖ, как и у их сестер, реже диагностировали ССЗ. И наоборот, женщины с низким уровнем ПМЖ имели более высокий риск развития ССЗ [15]. Таким образом, была подтверждена гипотеза о том, что наследственность является определяющим фактором, обуславливающим взаимосвязь между ПМЖ и ССЗ. В многоцентровом исследовании BRECARD (Breast Cancer Risk Assessment in Diabetes) (2021) среди пременопаузальных женщин в возрасте ≥ 40 лет без ССЗ и рака МЖ 10-летний риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий увеличился в 3,2 раза у женщин с высокой массой жировой ткани МЖ (тип А) по сравнению с женщинами с низким содержанием жира в МЖ (тип D), независимо от индекса массы тела [16]. В корейском исследовании (2023) оценивалась прогностическая роль маммографической ПМЖ в дополнение к Фремингемской шкале. В когортное исследование были включены 4268579 женщин в возрасте ≥ 40 лет, которые прошли маммографический скрининг в 2009-2010гг и находились под наблюдением до 2020г. В исследование было включено 135475 случаев ССЗ, включая ишемическую болезнь серд-

ца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий и сердечную недостаточность. Более низкий тип ПМЖ был связан с более высоким риском ССЗ. Добавление информации о ПМЖ к Фремингемской шкале риска привело к скромному, но статистически значимому улучшению прогностической точности, особенно у женщин с низким исходным риском ССЗ [9].

В настоящем исследовании более низкая ПМЖ, определенная при рутинной профилактической маммографии, также была ассоциирована с более высоким ССР у женщин >40 лет и включена в алгоритм в качестве параметра для дальнейшей стратификации.

Связь между наличием сосудистых кальцинатов в МЖ и увеличением риска развития ССЗ не вызывает сомнений ввиду общих механизмов развития атеросклеротического процесса, при котором происходит отложение солей кальция в интима артерий, а также увеличения жесткости стенки сосуда, что приводит к механическому нарушению дилатации артерий [17-21]. В 2012г был опубликован первый метаанализ, посвященный ассоциации между кальцинатами артерий МЖ и ССЗ, включавший 927 пациентов, а в 2015г был опубликован второй метаанализ, включавший данные 10 исследований, в которых была выявлена ассоциация сосудистых КМЖ с ИБС и инсультом [3, 4]. В 2020г метаанализ, включающий 31 исследование, также подтвердил связь между сосудистыми КМЖ и ИБС, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [5]. Последний метаанализ по этой теме был опубликован в 2022г и включал данные 18 исследований и 33494 женщин. Результаты показали, что сосудистые КМЖ являются независимым предиктором ИБС, а их выявление в рамках скрининговой маммографии может улучшить прогноз риска ИБС у женщин [6].

В настоящем исследовании был впервые проведен анализ связи ССР с количеством кальцинатов и количеством вовлеченных квадрантов МЖ по аналогии с учетом степени тяжести кальциноза артерий МЖ при диагностике рака МЖ. Показано, что эти количественные параметры напрямую связаны с ССР.

Гораздо большего внимания заслуживает вопрос о связи несосудистых КМЖ с увеличением риска развития ССЗ. К сожалению, на данный момент исследований, посвященных изучению этого вопроса, не опубликовано. Традиционно этот параметр использовался только при оценке риска рака МЖ [22-24]. Введение его в модель оценки ССР, наряду с данными о ПМЖ, количестве сосудистых кальцинатов и распространенности поражения, увеличило ее предсказательную ценность.

В настоящем исследовании сочетание сосудистых и несосудистых КМЖ является признаком

наивысшего ССР. Мы предполагаем, что сочетание сосудистых и несосудистых КМЖ служит маркером одновременного воздействия двух независимых патологических процессов, что приводит к кумулятивному повышению ССР. Сосудистые кальцинаты отражают системный атеросклероз. Их наличие указывает на склонность артерий к кальцификации, что является независимым фактором риска коронарных событий и жесткости сосудов [17, 18]. Несосудистые кальцинаты являются проявлением хронического локального воспаления и фибрирования тканей МЖ. Эти процессы ассоциированы с системным воспалением и эндокринно-метаболическими нарушениями. Сочетание обоих типов кальцинатов свидетельствует не просто о сумме двух рисков, а о существовании у пациента особенно агрессивного системного провоспалительного и прокальцифицирующего фона. Это состояние, при котором активный атеросклероз (сосудистый компонент) протекает на фоне хронического системного воспаления (несосудистый компонент), что взаимно усиливает оба процесса и приводит к наивысшему ССР.

Получение количественных данных о наличии и распространенности всех видов кальцинатов МЖ и ПМЖ при рутинной профилактической маммографии, т.е. без дополнительной лучевой нагрузки и минимальными дополнительными затратами на обработку изображений, и использование методов машинного обучения позволили создать модель оценки ССР у женщин. Построение простого пошагового алгоритма делает этот способ оценки ССР потенциально пригодным для клинического использования.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на базе одной медицинской организации, является одномоментным с ретроспективным анализом данных. Для подтверждения полученных данных проводится проспективное наблюдение за включенными пациентками с оценкой твердых конечных точек.

Заключение

Простой пошаговый алгоритм оценки ССР, потенциально пригодный для использования в клинической практике, может стать полезным инструментом для выявления наиболее уязвимых групп среди женщин в возрасте ≥ 40 лет. Оценка ССР по данным как профилактической, так и диагностической маммографии, является простым, незатратным способом выявления женщин группы риска ССЗ при проведении данного исследования, что должно способствовать повышению выявляемости ССЗ, а также служить дополнительным мотивирующим фактором для коррекции поведенческих и биологических факторов риска. Оценка точности реклассификации риска по сравнению со

шкалой SCORE, а также апробация алгоритма в реальной клинической практике являются задачами наших будущих исследований.

Отношения и деятельность. Государственное задание МГУ в рамках междисциплинарных научных проектов исследовательских коллективов МГУ

им. М. В. Ломоносова, выполняющихся в интересах Междисциплинарных научно-образовательных школ Московского университета. Проект № 23-Ш05-08 "Интегральный метод оценки сердечно-сосудистого риска с привлечением данных лучевой диагностики молочных желез на основе вероятностно-статистических моделей".

Литература/References

- Hageman S, Pennells L, Ojeda F, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. *C D, editor. PLoS One.* 2024;19(4):e0300974. doi:10.1371/journal.pone.0300974.
- Abi Rafeh N, Castellanos MR, Khoueiry G, et al. Association Between Coronary Artery Disease Diagnosed by Coronary Angiography and Breast Arterial Calcifications on Mammography: Meta-Analysis of the Data. *J Women's Heal.* 2012;21(10):1053-8. doi:10.1089/jwh.2011.3388.
- Jiang X, Clark M, Singh RK, et al. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease. *Menopause.* 2015;22(2):136-43. doi:10.1097/GME.0000000000000300.
- Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? — A systematic review and meta-analysis. *Baltzer PAT, editor. PLoS One.* 2020;15(7):e0236598. doi:10.1371/journal.pone.0236598.
- Osman M, Regner S, Osman K, et al. Association Between Breast Arterial Calcification on Mammography and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Women's Heal.* 2022;31(12):1719-26. doi:10.1089/jwh.2020.8733.
- Dolgushin GO, Plisyuk AG, Yarovaya EB, et al. A pilot study of the relationship between cardiovascular risk and routine mammography data in women. *Russ Cardiol Bull.* 2024;19(4):154. (In Russ.) Долгушин Г.О. Плисюк А.Г., Яровая Е.В. Пилотное исследование связи сердечно-сосудистого риска у женщин с параметрами маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации. *Кардиологический вестник* 2024;19(4):154. doi:10.17116/Cardiobulletin202419042154.
- Al-Mohaissen M, Alkhedeiri A, Al-Madani O, et al. Association of Mammographic Density and Benign Breast Calcifications Individually or Combined with Hypertension, Diabetes, and Hypercholesterolemia in Women ≥ 40 Years of Age: A Retrospective Study. *J Investig Med.* 2022;70(5):1308-15. doi:10.1136/jim-2021-002296.
- Tran TXM, Chang Y, Kim S, et al. Mammographic breast density and cardiovascular disease risk in women. *Atherosclerosis.* 2023;387:117392. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117392.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации* 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Healy J, McInnes L. Uniform manifold approximation and projection. *Nat Rev Methods Prim.* 2024;4(1):82. doi:10.1038/s43586-024-00363-x.
- Hendriks EJE, Beulens JWJ, Mali WPTM, et al. Breast Arterial Calcifications and Their Association With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):859-60. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.015.
- Karm D, Marks DS, Wein M, et al. Benign Arterial Calcification on Screening Mammogram: A Marker for Coronary Artery Disease? *J Women's Heal.* 2015;24(10):795-800. doi:10.1089/jwh.2014.4905.
- Şafak KY, Eratalay A, İliş ED, et al. The relationship of breast arterial calcification detected in mammographic examinations with cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, parity, and breastfeeding. *TURKISH J Med Sci.* 2016;46:641-5. doi:10.3906/sag-1502-126.
- Grassmann F, Yang H, Eriksson M, et al. Mammographic features are associated with cardiometabolic disease risk and mortality. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3361-70. doi:10.1093/eurheartj/ehab502.
- Sardu C, Gatta G, Pieretti G, et al. Pre-Menopausal Breast Fat Density Might Predict MACE During 10 Years of Follow-Up. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(2):426-38. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.028.
- Soylu AI, Soylu K, Aydin R, et al. Calcification of breast artery as detected by mammography: association with coronary and aortic calcification. *Turkish J Med Sci.* 2019;49(1):190-7. doi:10.3906/sag-1807-275.
- McLenachan S, Camilleri F, Smith M, et al. Breast arterial calcification on mammography and risk of coronary artery disease: a SCOT-HEART sub-study. *Clin Radiol.* 2019;74(6):421-8. doi:10.1016/j.crad.2019.01.014.
- Yoon YE, Kim KM, Lee W, et al. Breast arterial calcification is associated with the progression of coronary atherosclerosis in asymptomatic women: a preliminary retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2755. doi:10.1038/s41598-020-59606-y.
- Seifi B, Javadrashid R, Seifi F, et al. Breast artery calcification as a predictor of coronary artery calcification: a cross-sectional study. *Polish J Radiol.* 2020;85(1):369-74. doi:10.5114/pjr.2020.97932.
- Hendriks EJE, 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.
- Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, et al. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(3):179-90. doi:10.1016/j.diii.2017.01.001.
- Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, et al. Screening for Breast Cancer. *JAMA.* 2024;331(22):1918. doi:10.1001/jama.2024.5534.
- Bochkareva EV, Rozhkova NI, Butina EK, et al. Mammographic breast density and cardiovascular disease in women. A literature review. *Cardiovascular Therapy Prevention.* 2024;23(8):4064. (In Russ.) Бочкарева Е.В., Рожкова Н.И., Бутина Е.К. Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. *Обзор литературы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(8):4064. doi:10.15829/1728-8800-2024-4064.

Влияние температуры и давления атмосферного воздуха на артериальное давление и частоту сердечных сокращений

Шапошников Д. А.¹, Смирнова М. Д.², Ревич Б. А.¹, Фофанова Т. В.², Агеев Ф. Т.², Палеев Ф. Н.²

¹ФГБУН "Институт Народногохозяйственного Прогнозирования Российской академии наук". Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние волн жары, волн холода, экстремально низких и высоких значений атмосферного давления и суточных перепадов атмосферного давления на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у больных артериальной гипертензией (АГ) с использованием методики дистанционного мониторинга АД и ЧСС в различных регионах Российской Федерации.

Материал и методы. Анализ базы данных многоцентрового проспективного исследования "Оценка клинко-экономической эффективности дистанционного наблюдения больных артериальной гипертензией" проведен в рамках реализации стратегической инициативы социально-экономического развития России "Персональные медицинские помощники". В исследование включены больные АГ >18 лет, находящиеся на антигипертензивной терапии и проживающие в Тюмени (1374 человека), Новосибирске (428 человек) и Сургуте (548 человек). Измерения АД и ЧСС проводили утром и вечером. Наблюдение вели с 14.11.2023 по 23.12.2024. Изучение влияния метеофакторов на усредненные по пациентам суточные значения изучаемого физиологического показателя методом анализа временных рядов суточного разрешения проводили в два этапа. На первом этапе в каждом городе были вычислены "локальные эффекты", численно характеризующие влияние данного стресс-фактора на изучаемый физиологический показатель, использована линейная обобщенная регрессионная модель смертности. На втором этапе методом метаанализа случайных эффектов были получены совокупные оценки воздействия.

Результаты. Во время волн жары наблюдается снижение АД, причем амплитуда эффекта постепенно уменьшается с увеличением лага и сохраняет статистическую достоверность до 11-го дня. Во время волн холода наблюдается повышение АД, причем величина эффекта также снижается с увеличением лага и сохраняет статистическую достоверность до 3-го дня. По абсолютной величине эффект жары в 2-3 раза сильнее, чем эффект холода, и достигает

3,5 мм рт.ст. для систолического АД. Экстремально низкое атмосферное давление и особенно резкие перепады давления в течение суток являются факторами риска, т.е. ведут к повышению АД и ЧСС, однако абсолютная величина эффекта довольно мала, для систолического АД не >0,8 мм рт.ст.

Заключение. Результаты исследования подтвердили влияние метеофакторов на гемодинамику больных АГ, даже находящихся на антигипертензивной терапии. Дальнейшее изучение влияния метеофакторов на показатели АД и ЧСС имеет большую практическую значимость.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, экстремальные температуры воздуха, перепады атмосферного давления, метеозависимость.

Отношения и деятельность. Государственное задание, рег. № НИОКТР 124013000806-5 (Разработка алгоритма ведения больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией с использованием платформы "Персональные медицинские помощники").

Поступила 03/10-2025

Рецензия получена 15/10-2025

Принята к публикации 28/11-2025



Для цитирования: Шапошников Д. А., Смирнова М. Д., Ревич Б. А., Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т., Палеев Ф. Н. Влияние температуры и давления атмосферного воздуха на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4625. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4625. EDN: TXTKDK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: naliya1@yandex.ru

[Шапошников Д. А. — к. ф. - м. н., с. н. с. лаборатории прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения, ORCID: 0000-0001-9191-1974, Смирнова М. Д.* — д. м. н., с. н. с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Ревич Б. А. — д. м. н., профессор, зав. лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения, ORCID: 0000-0002-7528-6643, Фофанова Т. В. — д. м. н., с. н. с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Агеев Ф. Т. — д. м. н., профессор, г. н. с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Палеев Ф. Н. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора, ORCID: 0000-0001-9481-9639].

Адреса организаций авторов: ФГБУН "Институт Народногохозяйственного Прогнозирования Российской академии наук", Нахимовский проспект, д. 47, Москва, 117418, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Institute for Economic Forecasting of Russian Academy of Sciences, Nakhimovsky Prospect, 47, Moscow, 117418, Russia; Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Akademika Chazova str., 15a, Moscow, 121552, Russia.

Effect of atmospheric temperature and pressure on blood pressure and heart rate

Shaposhnikov D. A.¹, Smirnova M. D.², Revich B. A.¹, Fofanova T. V.², Ageyev F. T.², Paleyev F. N.²¹Institute of Economic Forecasting of Russian Academy of Sciences. Moscow; ²Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To assess the impact of heat waves, cold waves, extremely low and high atmospheric pressure, and 24-hour fluctuations in atmospheric pressure on blood pressure (BP) and heart rate (HR) in patients with hypertension (HTN) using remote BP and HR monitoring in various regions of the Russian Federation.

Material and methods. The analysis of the database of the multicenter prospective study "Assessment of the clinical and economic effectiveness of remote monitoring of patients with hypertension" was conducted as part of the implementation of strategic socio-economic initiative "Personal Medical Assistants". The study included patients with HRN over 18 years old, receiving antihypertensive therapy and living in Tyumen (n=1374), Novosibirsk (n=428) and Surgut (n=548). BP and HR were measured in the morning and evening. Follow-up was conducted from November 14, 2023, to December 23, 2024. The influence of meteorological factors on the averaged 24-hour values of the indicator studied was assessed in two stages using the method of time series analysis with 24-hour resolution. In the first stage, "local effects" were calculated in each city, numerically characterizing the influence of a given stress factor on the physiological indicator under study, using a linear generalized regression model of mortality. In the second stage, random-effects meta-analysis was used to obtain pooled effect estimates.

Results. During heat waves, there was a decrease in BP with the magnitude of the effect gradually decreasing with increasing lag and maintaining statistical significance until day 11. During cold waves, an increase in blood pressure was observed, with the magnitude of the effect also decreasing with increasing lag and maintaining statistical significance until day 3. In absolute terms, the effect of heat is 2-3 times greater than that of cold, reaching 3,5 mm Hg for systolic blood pressure. Extremely low atmospheric pressure and particularly sharp pressure fluctuations during the day are risk factors, leading to increased blood pressure and heart rate. However, the absolute

magnitude of the effect is quite small, not exceeding 0,8 mm Hg for systolic blood pressure.

Conclusion. The study results confirmed the influence of meteorological factors on the hemodynamics of hypertensive patients, even those receiving antihypertensive therapy. Further study of the influence of meteorological factors on blood pressure and heart rate is of great practical importance.

Keywords: hypertension, extreme air temperatures, changes in atmospheric pressure, meteorological dependence.

Relationships and Activities. State assignment, registration number NIOKTR 124013000806-5 (Development of an algorithm for managing patients with hypertension and comorbid pathology using the "Personal Medical Assistants" platform).

Shaposhnikov D. A. ORCID: 0000-0001-9191-1974, Smirnova M. D.* ORCID: 0000-0001-6515-3882, Revich B. A. ORCID: 0000-0002-7528-6643, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Ageyev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Paleyev F. N. ORCID: 0000-0001-9481-9639.

*Corresponding author: naliya1@yandex.ru

Received: 03/10-2025

Revision Received: 15/10-2025

Accepted: 28/11-2025

For citation: Shaposhnikov D. A., Smirnova M. D., Revich B. A., Fofanova T. V., Ageyev F. T., Paleyev F. N. Effect of atmospheric temperature and pressure on blood pressure and heart rate. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4625. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4625. EDN: TXTKDK

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДМиКАДиЧП — дистанционный мониторинг и контроль артериального давления и частоты пульса, САД — систолическое АД, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СМП — скорая медицинская помощь, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний (АГ страдают >40% населения Российской Федерации)¹ и самых главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти. Фактор потенциально модифицируемый, однако, несмотря на достижения современной медицины, контроль артериального давления (АД) по сей день остается сложной задачей. Одна из причин такого положения дел — влияние метеорологических факторов, в первую очередь, температуры воздуха и атмосферного давления. Ангиоспастические реакции с развитием быстрых подъемов АД в ответ на волны холода или

жары, резкие перепады температуры окружающей среды, скорости ветра, атмосферного давления могут развиваться даже у пациентов, находящихся на адекватной антигипертензивной терапии (АГТ), и, при отсутствии должного лечения, приводить к росту числа ССО. В то же время механизм метеопатических реакций до конца не ясен. Мало того, сам факт их существования часто отрицается. Это связано со значительными методологическими трудностями при изучении воздействий погодных аномалий на здоровье человека и, в частности, на состояние сердечно-сосудистой системы. Для оценки влияния метеорологических факторов на состояние гемодинамики необходим мониторинг колебаний АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение длительного времени. При этом оценка только офисного АД будет заведомо недостаточна. Таким методом невозможно зафиксировать

¹ NCD Risk factor collaboration. Evolution of hypertension over time. Hypertension Ranking. <https://ncdrisc.org/hypertension-ranking.html>.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Влияние физиологических механизмов адаптации к экстремальному холоду и жаре на гемодинамику достаточно хорошо изучено, однако о влиянии атмосферного давления известно гораздо меньше.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые изучена структура лагов между воздействием меняющихся метеоусловий и откликом показателей гемодинамики.
- Показано, что влияние экстремальных температур на гемодинамику более выражено, чем влияние экстремальных значений атмосферного давления.
- Резкие суточные перепады атмосферного давления и экстремально низкое атмосферное давление статистически связаны с повышением артериального давления, а высокое атмосферное давление не является фактором риска артериальной гипертонии.

Key messages

What is already known about the subject?

- The influence of physiological mechanisms of adaptation to extreme cold and heat on hemodynamics has been fairly well studied, but much less is known about the influence of atmospheric pressure.

What might this study add?

- The structure of lags between the impact of changing weather conditions and the response of hemodynamic parameters has been studied for the first time.
- We showed that the effect of extreme temperatures on hemodynamics is more pronounced than the effect of extreme atmospheric pressure.
- Sharp 24-hour changes in atmospheric pressure and extremely low atmospheric pressure are statistically associated with increased blood pressure, while high atmospheric pressure is not a risk factor for hypertension.

сировать колебания АД в ответ на резкие изменения метеорологической обстановки. Решением проблемы могло бы стать измерение АД и пульса в домашних условиях с ведением дневника самим пациентом (метод самоконтроля АД). Этот метод позволяет регистрировать показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС в утренние и вечерние часы на протяжении недель, месяцев и лет, что дает возможность соотнести полученные данные с сезоном и метеорологической обстановкой. При всей простоте, дешевизне и доступности методики, она имеет ряд ограничений, связанных с возможностью ошибки при измерении и неточности при заполнении дневника. Амбулаторное суточное мониторирование АД дает более объективную информацию и позволяет оценить полный 24-часовой профиль, однако, как и в случае измерения офисного АД, это одномоментное исследование. Организационно крайне сложно провести его у достаточно большой группы людей в дни погодных аномалий [1]. Методикой, позволяющей преодолеть ограничения вышеперечисленных методов исследования, может стать "Дистанционный мониторинг и контроль артериального давления и частоты пульса" (ДМиКАДиЧП), который позволяет проводить сбор и анализ данных автоматизированного многосуточного домашнего мониторирования динамики АД и ЧСС валидированными тонометрами с автоматической передачей показателей. Изучение влияния метеофакторов на колебания АД в условиях реальной практики с использованием ДМиКАДиЧП представляется акту-

альным как с научной, так и практической точек зрения. Анализ статистически значимых зависимостей между погодными аномалиями и показателями гемодинамики будет способствовать лучшему прогнозированию течения АГ и разработке методов профилактики ССО.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния волн жары, волн холода, экстремально низких и высоких значений атмосферного давления и суточных перепадов атмосферного давления на АД и ЧСС у больных АГ с использованием методики ДМиКАДиЧП в различных регионах Российской Федерации.

Материал и методы

Настоящее исследование анализирует базу данных многоцентрового проспективного, интервенционного, рандомизированного сравнительного исследования "Оценка клинико-экономической эффективности дистанционного наблюдения больных артериальной гипертензией", проведенного в рамках реализации стратегической инициативы социально-экономического развития России "Персональные медицинские помощники", с использованием информационной системы "Персональные медицинские помощники", создаваемой АО "ОПК" (ГК "Ростех"), экспертно-методологических информационных систем НМИЦ Минздрава России, медицинских информационных систем медицинских организаций, специализированных информационных систем дистанционного наблюдения российских разработчиков.

В исследование включались больные АГ >18 лет, находящиеся на диспансерном наблюдении, получающие медицинскую помощь в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, подписавшие информир-

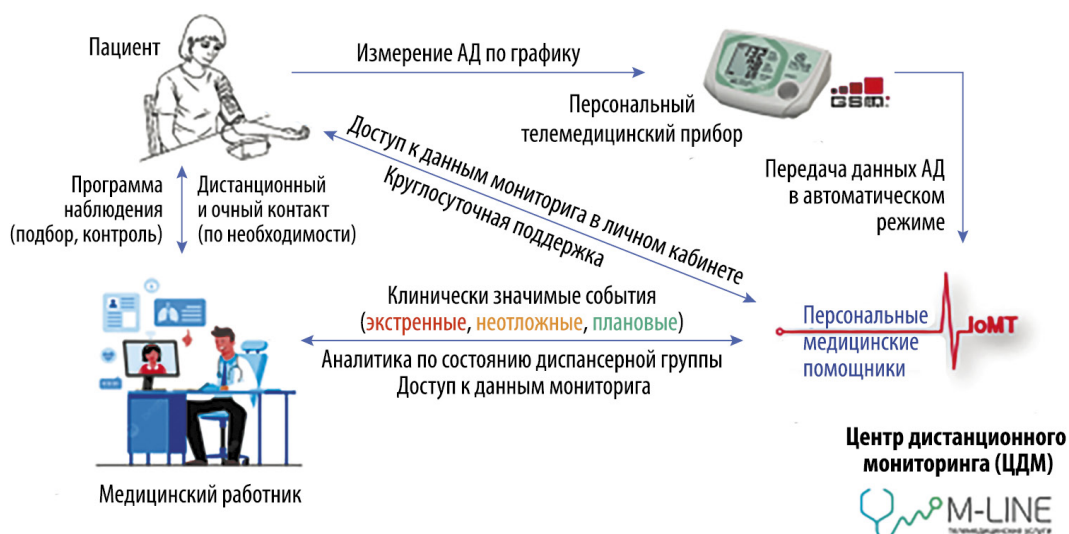


Рис. 1 Технологическая схема ДМиКАДиЧП.

Примечание: ДМиКАДиЧП — дистанционный мониторинг и контроль АД и частоты пульса.

рованное согласие на участие в исследовании. Обязательным условием было наличие технической возможности для дистанционного мониторинга АД. В исследование не включались пациенты с состояниями или заболеваниями, которые можно расценить как нестабильные (острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес. до исследования, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекционные заболевания). Также в исследование не включались пациенты, состояние которых затрудняло использование ДМиКАДиЧП (психические заболевания и когнитивные нарушения, препятствующие адекватному проведению мониторинга АД, выраженные нарушения ритма сердца, заболевания с поражением сосудов верхних конечностей и др.). В исследование не включались пациенты с большими различиями между значениями офисного АД, измеренного медперсоналом, и данными автоматического измерения АД, выявленными при контрольных измерениях: >10 мм для САД и >5 мм для ДАД.

Мы проанализировали данные всех включенных в базу больных, проживающих в трех городах, в которых проводилось исследование: Тюмень (1374 человека), Новосибирск (428 человек) и Сургут (548 человек). Наблюдение велось с 14.11.2023 по 23.12.2024.

Методика ДМиКАДиЧП [2]

Всем пациентам выдавались электронные тонометры с функцией автоматической передачи данных АД и ЧСС. Данные передаются в Платформу "Персональные медицинские помощники", которая их обрабатывает и передает в медицинские организации (рисунок 1). Пациенты были проинструктированы о правилах измерения АД согласно клиническим рекомендациям [3]. Проводилось не <2 измерений АД с интервалом в 1 мин и еще одно дополнительное измерение при разнице между первыми двумя >10 мм рт.ст. Анализировалось среднее значение последних двух измерений.

Анализ влияния волн жары и холода

Изучение влияния волн жары и холода на усредненные по пациентам суточные значения изучаемого физиологического показателя проводилось в два этапа. На первом этапе в каждом городе были вычислены "локальные

эффекты", численно характеризующие влияние волн жары и холода на изучаемый физиологический показатель. На втором этапе методом метаанализа случайных эффектов были получены совокупные оценки эффекта.

Для вычисления локальных эффектов волн жары и холода методом анализа временных рядов суточного разрезания, в каждом городе была проведена идентификация волн жары и холода. Отдельно изучали волны длительностью от пяти дней и от трех дней. Такие волны можно условно назвать "длинными" и "короткими". Данные о среднесуточных температурах воздуха доступны на вебсайте Всероссийского научно-исследовательского института гидрометеорологической информации (ВНИИГМИ) — <https://mete.ru> по номерам метеостанций Тюмень: 28367, Новосибирск: 29638, Сургут: 23849. Для идентификации волн жары и холода длительностью от ≥5 дней была использована температурная метрика: T_{04} — усредненное значение температуры в день события и 4 предыдущих дня. Событием в данном случае является измерение АД и ЧСС. Волнами жары являлись те дни периода исследования, когда $T_{04} > T_{95\%}$, и волнами холода дни с $T_{04} < T_{5\%}$. Здесь пороги жары и холода установлены на уровне 95-го и 5-го процентилей распределения среднесуточных температур за 20-летний "исторический" период 2005-2024гг. Аналогично, для идентификации волн жары и холода длительностью от ≥3 дней использовалась метрика T_{02} . Согласно принятым определениям, в каждом городе мы сконструировали 4 бинарных независимых переменных, которые маркируют "длинными" и "короткими" волны жары и холода: $heat5$, $cold5$, $heat3$, $cold3$. Например,

$$heat5 = \begin{cases} 1, & \text{если } T_{04} > T_{95\%} \\ 0, & \text{если } T_{04} \leq T_{95\%} \end{cases}.$$

Для вычисления эффекта волн жары или холода использовалась линейная обобщенная регрессионная модель с идентификатором дней, входящих в ансамбли волн. Например, для изучения "длинных" волн жары:

$$Y = \alpha + \beta_1 date + \beta_2 (date)^2 + \{i.month\} + \gamma heat5 + \varepsilon (1),$$

где Y — зависимая переменная, представляющая собой усредненное по всем участникам исследования в данном

городе значение изучаемого физиологического показателя в данную календарную дату. Шесть показателей — утренние и вечерние измерения САД/ДАД/ЧСС — изучались независимо друг от друга. Второе и третье слагаемые в уравнении (1) моделируют нелинейный секулярный тренд квадратичной функцией календарной даты (*date*). Для учета сезонных изменений используется набор факторных переменных, маркирующих месяцы {*i.month*}. Также пробовали моделировать сезонность кубическим сплайном номера дня в году, как в модели (2) (см. ниже), но такого учета сезонности оказалось недостаточно для выявления эффекта волн холода. Исследовали наличие возможного лага между температурной волной и откликом показателя здоровья. Основываясь на результатах предыдущих исследований, для жары исследовались лаги от 0 до 2 дней, а для холода — от 0 до 6 дней [4, 5]. Моделирование проводилось в среде *Stata 18*.²

Анализ влияния атмосферного давления

Данные об атмосферном давлении для Тюмени и Новосибирска взяты из базы данных восьми срочных наблюдений на метеостанциях — <https://meteo.ru>. Поскольку для Сургута данные на этом сайте отсутствуют, аналогичные данные были получены с сайта — <https://pogoda1.ru>.

Изучение влияния атмосферного давления на усредненные суточные значения изучаемого физиологического показателя проводилось в два этапа. На первом этапе в каждом городе были вычислены "локальные эффекты", численно характеризующие влияние атмосферного давления на изучаемый физиологический показатель. На втором этапе методом метаанализа случайных эффектов были получены совокупные оценки риска.

Для характеристики дозовых нагрузок были использованы процентиля многолетних (за 20 лет) распределений среднесуточных показателей атмосферного давления в каждом городе. Низкое давление характеризовалось альтернативно либо значениями <5-го, либо <10-го перцентилей (переменные *low5* и *low10*), соответственно и число дней в исследуемой выборке при использовании 10-го перцентилей почти удваивалось. Использование альтернативных определений позволило исследовать устойчивость результатов расчета риска к выбору экспозиционной переменной. Аналогично, высокое давление характеризовалось либо значениями >90-го, либо 95-го перцентилей (переменные *high90* и *high95*). Такой же подход был использован и в отношении *суточных перепадов давления*. Скачок вниз (*drop*) считался экстремальным, если разница давлений между текущим и предыдущим днем была меньше либо 5-го, либо 10-го перцентилей многолетнего распределения суточных перепадов давления в данном городе (переменные *drop5* и *drop10*). Скачок вверх (*jump*) считался экстремальным, если разница давлений между текущим и предыдущим днем была больше либо 90-го, либо 95-го перцентилей этого распределения (переменные *jump90* и *jump95*). Таким образом, в каждом городе было сконструировано всего 8 независимых бинарных переменных, маркирующих дни с экстремальными значениями атмосферного давления *P* и его суточных перепадов. Например,

$$low5 = \begin{cases} 1, & \text{если } P < P_{5\%} \\ 0, & \text{если } P \geq P_{5\%} \end{cases}$$

Ожидалось, что абсолютная величина эффекта, вообще говоря, должна быть больше для выборки дней *low5*, чем для *low10*, поскольку для выборки *low5* условия более "экстремальные". Аналогично, абсолютная величина эффекта должна быть больше для выборки *high95*, чем для выборки *high90*.

Первый этап вычислений использовал линейную обобщенную регрессионную модель. Например, модель для оценки влияния низкого давления (переменной *low5*):

$$Y = \alpha + \beta_1 date + \beta_2 (date)^2 + \text{spline}(DOY, 5 \text{ knots}) + \gamma_{cold} cold3 + \gamma_{heat} heat3 + \gamma low5 + \varepsilon$$

Сезонный тренд моделируется ограниченным кубическим сплайном переменной *DOY*, численно равной номеру дня в году, этот сплайн имел 5 внутренних узлов. Влияние атмосферного давления в модели (2) зависит от ковариатов *cold3* и *heat3*, описывающих влияние волн холода и жары длительностью от трех дней, поскольку наши исследования показали, что именно такие волны сильнее влияют на исследуемые физиологические показатели. Регрессионный коэффициент γ численно равен разнице между наблюдаемым и ожидаемым (согласно нулевой гипотезе об отсутствии влияния) значением зависимой переменной *Y* в дни с экстремально низким атмосферным давлением. В рамках модели (2) исследовались возможные лаги между воздействием и эффектом от нуля до двух дней.

Источник финансирования: госзадание, рег. № НИОКТР 124013000806-5 (Разработка алгоритма ведения больных артериальной гипертонией с коморбидной патологией с использованием платформы "Персональные медицинские помощники").

Результаты

Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Влияние волн жары и холода

Таблица 2 содержит данные о температурных порогах и количестве дней в ансамблях волн холода и жары в трех изученных городах. Показаны наиболее вероятные лаги статистически достоверных эффектов волн холода и жары на АД и ЧСС (таблица 3).

Из таблицы 3 следует два вывода:

- Влияние волн холода на ДАД не доказано.
- При вычислении совокупного эффекта волн холода на САД целесообразно рассматривать лаги 0 и 1 день, в остальных случаях можно ограничиться рассмотрением только нулевого лага, поскольку, как показывают данные таблицы 3, наиболее сильный эффект, вероятнее всего, является мгновенным.

Наиболее типичную структуру лагов между воздействием жары и холода на АД, на примере вечернего измерения САД в г. Тюмени иллюстрирует рисунок 2.

Во время волн жары наблюдается снижение АД, причем амплитуда эффекта постепенно уменьшается с увеличением лага и сохраняет статистическую достоверность до 11-го дня. Во время волн холода наблюдается повышение АД, причем величина

² StataCorp. 2023. Stata 18. Statistical software. StataCorp LLC.

эффекта также снижается с увеличением лага и сохраняет статистическую достоверность до 3-го дня включительно. Видно, что по абсолютной величине эффект жары в 2,8 раза сильнее, чем эффект холода, и достигает 3,5 мм рт.ст. (рисунок 2).

Исходя из результатов таблицы 3, совокупные эффекты были вычислены отдельно для лагов 0 и 1 день. Если обозначить эффекты в отдельных городах как x , y и z , а совокупный эффект как M , то: $M_{lag0} = M(x_{lag0}; y_{lag0}; z_{lag0})$; $M_{lag1} = M(x_{lag1}; y_{lag1}; z_{lag1})$.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики участников исследования

Показатель	Значение
Возраст, лет, $M \pm SD$	$58,0 \pm 11,8$
Пол (% мужчин)	33,8
Курение, %	12,4
Ишемическая болезнь сердца, %	19,6
Сахарный диабет 2 типа, %	21,3
Инсульт в анамнезе, %	4,9

Примечание: $M \pm SD$ — среднее \pm стандартное отклонение.

Расчеты показали, что для всех показателей эффект в тот же день (по абсолютной величине) превышает эффект на следующий день после воздействия жары или холода, поэтому рисунок 3 изображает эффект с нулевым лагом.

Из рисунка 3 следует несколько выводов:

- Влияние жары и холода разнонаправлено: во время волн жары АД понижается, а ЧСС повышается. Во время волн холода, наоборот, АД повышается, а ЧСС понижается, причем все эти эффекты статистически значимы.

- По абсолютной величине влияние волн жары сильнее, чем волн холода. Разница может достигать двух раз. Например, во время волн жары длительностью от трех дней показатель "САД_вечер" снижается на 2,94 (95% доверительный интервал: 2,33-3,56) мм рт.ст., а во время волн холода такой же длительности повышается на 1,47 (95% доверительный интервал: 0,79-2,15) мм рт.ст. Обратите внимание, что эти значения отличаются от изображенных на рисунке 2, потому что рисунок 2 относится к Тюмени, а рисунок 3 показывает совокупную оценку в трех городах. Этот же вывод справедлив в отношении ЧСС.

Таблица 2

Температурные пороги и количество дней в ансамблях волн холода и жары длиной от трех и от пяти дней (N3 и N5)

Город	Т _{порог} , °C	Тюмень		Новосибирск		Сургут			
		N3	N5	N3	N5	N3	N5		
Холод	-20,8	16	17	-23,5	17	13	-27,2	6	6
Жара	21,7	16	15	21,6	30	30	20,7	23	15

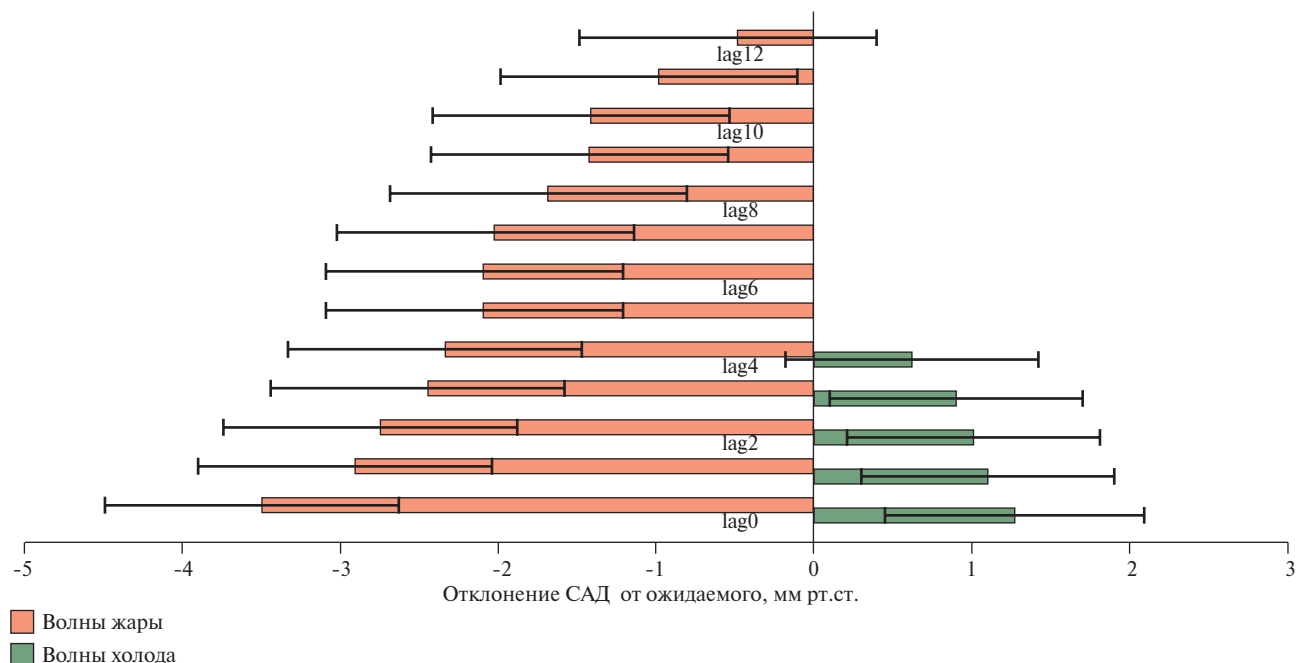


Рис. 2 Структура лагов для влияния волн жары и холода длительностью от трех дней на САД в Тюмени. Среднее значение эффекта и 95% ДИ.

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Наиболее вероятные лаги статистически достоверных эффектов волн холода и жары длиной от трех и от пяти дней на АД и ЧСС в трех городах

Показатель	Тюмень	Ново- сибирск	Сургут	Показатель	Тюмень	Ново- сибирск	Сургут	Показатель	Тюмень	Ново- сибирск	Сургут
Холод											
САД_утро (cold3)	0			ДАД_утро (cold3)				ЧСС_утро (cold3)	0	0	
САД_утро (cold5)				ДАД_утро (cold5)				ЧСС_утро (cold5)	0	0	
САД_вечер (cold3)	0	0	1	ДАД_вечер (cold3)				ЧСС_вечер (cold3)	0	0	
САД_вечер (cold5)	1	1	0	ДАД_вечер (cold5)				ЧСС_вечер (cold5)		0	
Жара											
САД_утро (heat3)	0	0	0	ДАД_утро (heat3)	0	0	0	ЧСС_утро (heat3)	0	0	
САД_утро (heat5)	0	2	0	ДАД_утро (heat5)	1	2		ЧСС_утро (heat5)	0		
САД_вечер (heat3)	0	0	0	ДАД_вечер (heat3)	0	2	0	ЧСС_вечер (heat3)	0	0	
САД_вечер (heat5)	0	0	0	ДАД_вечер (heat5)	0	0	0	ЧСС_вечер (heat5)	0		

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений. Пустая клетка означает, что достоверный эффект не был установлен при изученных лагах.

Таблица 4

Пороговые значения атмосферного давления (атм. давл.) и перепадов давления (мм рт.ст.), числа дней (N) в исследуемых выборках

Воздействие		Низкое атм. давл.		Высокое атм. давл.		Падение атм. давл.		Подъем атм. давл.	
Критерий		$P < P_{5\%}$	$P < P_{10\%}$	$P > P_{90\%}$	$P > P_{95\%}$	$\Delta P < \Delta P_{5\%}$	$\Delta P < \Delta P_{10\%}$	$\Delta P > \Delta P_{90\%}$	$\Delta P > \Delta P_{95\%}$
Тюмень	Порог, мм рт.ст.	749,1	752,1	774,2	777,9	-9,0	-6,7	6,8	9,5
	N	37	72	41	22	25	46	45	25
Новосибирск	Порог, мм рт.ст.	751,7	753,8	777,3	781,1	-9,4	-7,1	7,5	10,3
	N	24	55	44	24	25	39	43	25
Сургут	Порог, мм рт.ст.	747	750	771	773,1	-7,0	-5,0	5,3	8,0
	N	18	36	39	19	18	37	38	24

- Влияние волн жары и холода на САД сильнее, чем на ДАД. Как уже отмечалось выше, влияние волн холода на ДАД вообще не доказано.

- Влияние волн холода и жары на вечерние показатели сильнее, чем на утренние.

- Влияние волн холода и жары длительностью от трех дней сильнее, чем длительностью от пяти дней. Это может быть связано с эффектом насыщения или адаптации к волне экстремальных температур, но может быть связано и с приемом корректирующих препаратов.

Влияние атмосферного давления

Таблица 4 содержит данные о пороговых значениях атмосферного давления и его суточных перепадов, а также числа дней (N) в исследованных выборках в каждом городе. Таблица 5 представляет результаты оценки совокупных эффектов атмосферного давления, которые были получены на основе локальных оценок в трех изученных городах.

Таким образом, всего было оценено 144 эффекта, некоторые из которых не являются независимыми:

6 (зависимых переменных) $\times 8$ (независимых переменных) $\times 3$ (альтернативных лага) = 144.

Поскольку при тестировании нулевой гипотезы использовался двусторонний z-тест при уровне значимости $p=0,05$, можно ожидать, что 5% из этих 144 эффектов (~8) должны быть значимыми только в результате случайного разброса, причем такие эффекты должны поровну распределяться между положительными и отрицательными. Действительно, в таблице 5 видим 4 отрицательных статистически значимых эффекта, которые можно объяснить дисперсией зависимой переменной. Однако этим нельзя объяснить 21 положительный статистически значимый эффект в этой таблице. Таким образом, можно сделать вывод, что экстремальные значения атмосферного давления действительно являются

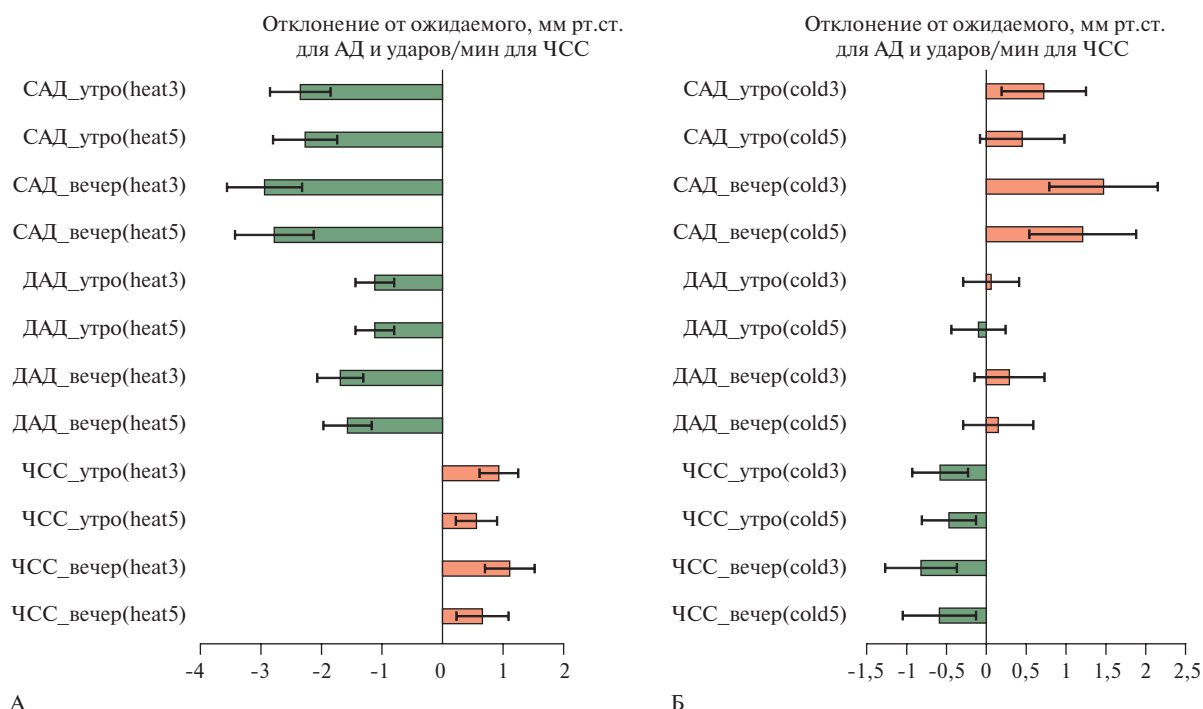


Рис. 3 Результаты метаанализа: совокупная оценка влияния волн жары (А) и холода (Б) на САД, ДАД и ЧСС в трех городах: А. Индексы heat3 и heat5 обозначают волны жары длительностью от трех и от пяти дней; Б. Индексы cold3 и cold5 обозначают волны холода длительностью от трех и от пяти дней. Красным цветом выделено повышение, а зеленым — понижение показателя. Ожидаемое — среднее значение показателя в отсутствие волны жары или холода в те же календарные даты. Показано среднее значение величины эффекта и 95% ДИ.

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

факторами риска, т.е. приводят к повышению АД и ЧСС.

Для изучения структуры лагов подсчитаем количество установленных положительных статистически значимых эффектов с различными лагами в таблице 5:

- lag0 — 7, из них 5 связано с подъемом атмосферного давления,
- lag1 — 9, из них 6 связано с падением атмосферного давления,
- lag2 — 5, из них 4 связано с низким атмосферным давлением.

Таким образом, резкий подъем атмосферного давления, вероятнее всего, действует на изучаемые физиологические показатели с нулевым лагом, падение атмосферного давления — с лагом в один день, а низкое атмосферное давление — с лагом в два дня.

Подсчитаем количество положительных статистически значимых эффектов отдельно для САД, ДАД и ЧСС: САД — 6; ДАД — 7; ЧСС — 8.

Эти количества примерно одинаковы, так что экстремальные значения атмосферного давления в нашем исследовании с равной вероятностью приводят к повышению САД, ДАД и ЧСС (здесь речь не идет об абсолютных величинах рисков, а скорее о вероятности обнаружить эффект в условиях нашего эксперимента).

Теперь подсчитаем количество положительных статистически значимых эффектов отдельно для низкого и высокого атмосферного давления, резких падений и подъемов атмосферного давления: низкое атмосферное давление — 5; высокое атмосферное давление — 1; падение атмосферного давления — 8; подъем атмосферного давления — 7.

Из этих подсчетов можно сделать вывод, что высокое атмосферное давление, скорее всего, вовсе не является фактором риска, в отличие от низкого атмосферного давления и перепадов давления. Относительно влияния на утренние и вечерние показатели можно заметить, что в таблице 5 из 21 положительного статистически значимого эффекта 10 установлены для утренних и 11 для вечерних показателей, так что здесь не наблюдаем каких-либо различий. Абсолютная величина эффекта довольно мала, для САД не >0,8 мм рт.ст., для ДАД не >0,6 мм рт.ст., а для ЧСС — 0,4 уд./мин.

Поскольку наибольшее количество положительных и статистически значимых эффектов было установлено для падений атмосферного давления, то рисунок 4 показывает влияние этого фактора риска. Восемь из двенадцати эффектов на рисунке 4 положительны и статистически достоверны, что подтверждает опасность резких падений атмосферного давления для здоровья. Если рассматривать

Результаты метаанализа влияния атмосферного давления

Показатель здоровья	Воздействие	μ (95% ДИ) z p	Наиболее вероятный лаг (только для значимых эффектов)
САД_утро	<i>low5</i>	-0,404* (-0,761; -0,047) -2,217 0,027	0
	<i>low10</i>	-0,579* (-0,838; -0,320) -4,386 0,000	0
	<i>high90</i>	0,374* (0,017; 0,731) 2,055 0,040	1
	<i>high95</i>	-0,591 (-2,222; 1,040) -0,711 0,477	
	<i>drop5</i>	-0,250 (-0,662; 0,162) -1,191 0,234	
	<i>drop10</i>	-0,250 (-1,091; 0,592) -0,582 0,561	
	<i>jump90</i>	0,505* (0,190; 0,819) 3,144 0,002	0
	<i>jump95</i>	0,565* (0,158; 0,971) 2,721 0,007	0
САД_вечер	<i>low5</i>	0,214 (-0,238; 0,665) 0,927 0,354	
	<i>low10</i>	-0,438* (-0,763; -0,113) -2,642 0,008	2
	<i>high90</i>	0,368 (-0,063; 0,799) 1,674 0,094	
	<i>high95</i>	0,538 (-0,050; 1,125) 1,794 0,073	
	<i>drop5</i>	0,797* (0,291; 1,303) 3,086 0,002	1
	<i>drop10</i>	0,519* (0,132; 0,906) 2,630 0,009	1
	<i>jump90</i>	0,335 (-0,069; 0,739) 1,627 0,104	
	<i>jump95</i>	0,673* (0,155; 1,190) 2,547 0,011	0
ДАД_утро	<i>low5</i>	0,261* (0,037; 0,486) 2,283 0,022	2
	<i>low10</i>	0,151 (-0,022; 0,324) 1,716 0,086	
	<i>high90</i>	0,168 (-0,064; 0,400) 1,416 0,157	
	<i>high95</i>	0,266 (-0,025; 0,556) 1,791 0,073	
	<i>drop5</i>	0,221 (-0,037; 0,478) 1,680 0,093	
	<i>drop10</i>	0,140 (-0,057; 0,338) 1,392 0,164	
	<i>jump90</i>	0,225* (0,026; 0,423) 2,219 0,026	0
	<i>jump95</i>	0,365* (0,110; 0,620) 2,805 0,005	1
ДАД_вечер	<i>low5</i>	0,399* (0,114; 0,684) 2,746 0,006	1
	<i>low10</i>	0,428 (-0,122; 0,978) 1,526 0,127	
	<i>high90</i>	0,137 (-0,746; 1,019) 0,303 0,762	
	<i>high95</i>	0,133 (-0,640; 0,905) 0,337 0,736	
	<i>drop5</i>	0,593* (0,277; 0,909) 3,673 0,000	1
	<i>drop10</i>	0,560* (0,319; 0,801) 4,556 0,000	1
	<i>jump90</i>	0,219 (-0,343; 0,782) 0,764 0,445	
	<i>jump95</i>	0,482* (0,173; 0,791) 3,054 0,002	0
ЧСС_утро	<i>low5</i>	0,259* (0,036; 0,481) 2,278 0,023	2
	<i>low10</i>	0,261* (0,092; 0,430) 3,029 0,002	2
	<i>high90</i>	-0,197 (-0,428; 0,035) -1,664 0,096	
	<i>high95</i>	-0,419* (-0,747; -0,091) -2,504 0,012	0
	<i>drop5</i>	0,433* (0,168; 0,699) 3,198 0,001	0
	<i>drop10</i>	0,325* (0,122; 0,528) 3,144 0,002	0
	<i>jump90</i>	0,188 (-0,020; 0,397) 1,773 0,076	
	<i>jump95</i>	0,139 (-0,128; 0,405) 1,021 0,307	
ЧСС_вечер	<i>low5</i>	0,398 (-0,331; 1,127) 1,071 0,284	
	<i>low10</i>	0,216* (-0,000; 0,432) 1,961 0,050	2
	<i>high90</i>	-0,247 (-0,543; 0,050) -1,631 0,103	
	<i>high95</i>	-0,355 (-0,789; 0,080) -1,599 0,110	
	<i>drop5</i>	0,331* (0,000; 0,662) 1,961 0,050	1
	<i>drop10</i>	0,371* (0,119; 0,623) 2,890 0,004	1
	<i>jump90</i>	0,180 (-0,077; 0,437) 1,370 0,171	
	<i>jump95</i>	0,360* (0,032; 0,689) 2,151 0,031	2

Примечания: величина эффекта μ — разница между наблюдаемым и ожидаемым значением показателя здоровья при данном воздействии, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, *low5* — атмосферное давление <5-го перцентиля, *low10* — атмосферное давление <10-го перцентиля, *high90* — атмосферное давление >90-го перцентиля, *high95* — атмосферное давление >95-го перцентиля, *drop5* — суточный перепад атмосферного давления <5-го перцентиля, *drop10* — суточный перепад атмосферного давления <10-го перцентиля, *jump90* — суточный перепад атмосферного давления >90-го перцентиля, *jump95* — суточный перепад атмосферного давления >95-го перцентиля, указаны только лаги для достоверных эффектов, поскольку в противном случае нельзя отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии влияния и вопрос о наиболее вероятном лаге теряет смысл.

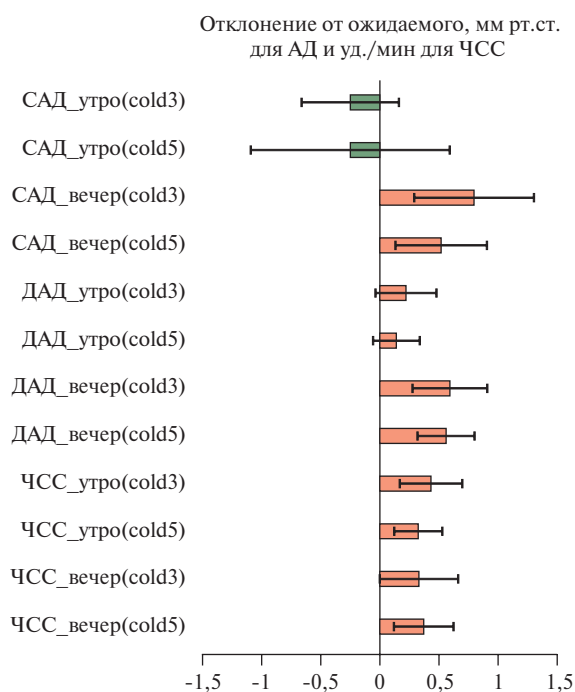


Рис. 4 Результаты метаанализа: совокупная оценка влияния резких падений атмосферного давления на САД, ДАД и ЧСС в трех городах. Ожидаемое — среднее значение показателя в отсутствие перепадов атмосферного давления в те же календарные даты. Индексы *drop5* и *drop10* характеризуют интенсивность воздействия — разность давлений между текущими и предыдущими сутками должна быть меньше соответствующего перцентили многолетнего распределения этой величины: $\Delta P < \Delta P_{5\%}$ и $\Delta P < \Delta P_{10\%}$. Красным цветом выделено повышение, а зеленым — понижение показателя. Рисунок показывает среднее значение величины эффекта и 95% ДИ.

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

положительные эффекты, то, за исключением показателя "ЧСС вечер", величина эффекта больше для воздействия *drop5*, чем для *drop10*, поскольку в первом случае воздействие сильнее.

Сравнение рисунков 3 и 4 показывает, что влияние температурных волн сильнее по абсолютной величине, чем влияние атмосферного давления. Так, наибольший эффект перепадов атмосферного давления равен $\sim 0,8$ мм рт.ст. (для показателя "САД вечер"), в то время как для этого же показателя эффект волн жары достигает почти -3 мм рт.ст. (этот эффект отрицателен). Наименее чувствительным к падению атмосферного давления является показатель "ДАД_утро". Как уже отмечено выше, уменьшение среднего значения показателя "САД_утро" на рисунке 4 в дни с резкими падениями атмосферного давления, вероятно, объясняется случайным разбросом, и этот эффект не является значимым.

Обсуждение

Зависимость состояния здоровья от погодных условий была подмечена еще в далекой древности, тем не менее, проблема и сегодня остается недостаточно изученной. Как показал опрос [6], к метеозависимым относят себя подавляющее число больных АГ. Почти в половине случаев метеозависимость проявляется в отношении колебаний АД: повышением (45%) или, значительно реже, избыточным снижением (14%). Чаще всего метеопатические реакции провоцируют резкие колебания атмосферного давления и температуры воздуха (об этом заявили 68,2% опрошенных), на втором месте — жара и стабильно высокое атмосферное давление. Представленные в данной статье результаты позволили объективно подтвердить эти утверждения.

Начнем с влияния температуры. Как и ожидалось, волны холода ассоциируются с повышением АД, однако только систолического. Эффект отмечается непосредственно в момент волны холода и сохраняет статистическую достоверность до 3-го дня после нее. Аналогичные тенденции отмечались и в предыдущих работах [7, 8]. Такой эффект вполне объясним с точки зрения физиологии. В ряде исследований с участием больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 10] было продемонстрировано уменьшение активности парасимпатической системы в холодное время года с соответствующим усилением симпатических влияний. Симпатическая нервная система, главный "локомотив" срочной адаптации к холоду и к другим метеорологическим воздействиям, отвечает за несократительный термогенез и уменьшение теплоотдачи посредством регуляции кровотока. Обратной стороной этого процесса может быть гипертензивное, проаритмогенное, протромботическое и провоспалительное действие, а также развитие эндотелиальной дисфункции. Результатом может стать увеличение риска развития ССО. Так, по данным европейского проекта Всемирной организации здравоохранения [11], снижение температуры атмосферного воздуха на 1°C ниже порогового уровня ассоциируется с ростом смертей от сердечно-сосудистых заболеваний на 1,72% и от цереброваскулярных болезней на 1,25%. Можно ожидать, что влияние на гемодинамику будет более выражено в первые дни волны холода, в дальнейшем это влияние нивелируется за счет включения долгосрочных адаптационных механизмов, как биологических, так и поведенческих, включая, по всей видимости, и коррекцию терапии.

Во время волн жары наблюдается обратная картина: АД снижается, а ЧСС повышается. Причем, в отличие от волны холода, жара влияет и на САД, и на ДАД, амплитуда эффекта в ~ 3 раза больше и, постепенно уменьшаясь, сохраняет свою статистическую значимость до 11-го дня, а не до 3-го. По

данным наших предыдущих исследований, реакция сердечно-сосудистой системы больных неосложненной АГ на воздействие волн жары аналогична физиологической адаптивной реакции, по крайней мере на первом этапе, и характеризуется снижением АД и уменьшением жесткости сосудистой стенки [12-14]. Эти реакции, по всей видимости, связаны с улучшением эндотелиальной функции сосудов, обусловленной активацией NO-синтазы под воздействием термической стимуляции. Важно, что избыточное снижение АД во время волны жары ассоциируется с большим риском ССО [14], что необходимо учитывать при коррекции терапии. Разнонаправленная динамика АД и ЧСС во время температурных волн ожидаема и объясняется необходимостью поддержания стабильной гемодинамики. Расширение кожных сосудов обеспечивает перераспределение тепла тела, направляя теплую кровь от центра тела к коже, поддерживая конвективную и радиационную потерю тепла, в то время как внутреннее потоотделение обеспечивает повышенный потенциал испарения с поверхности кожи. Значительное увеличение кожного кровотока после расширения кожных сосудов во время теплового воздействия может привести к значительному увеличению нагрузки на сердечно-сосудистую систему [15]. Низкое периферическое сопротивление требует более высокого сердечного выброса для поддержания среднего АД. Но при сохранении ударного объема в вертикальном положении требуется значительное увеличение ЧСС [16]. Кроме того, если потерянная организмом жидкость не восполняется должным образом, кумулятивный дефицит воды в организме (гипогидратация, дегидратация) может усугубить нагрузку на сердечно-сосудистую систему за счет уменьшения объема плазмы, а затем и общего объема крови [17].

Более сильное влияние жары на гемодинамические показатели может быть связано с тем, что жители сибирских городов и особенно их жилища исторически лучше адаптированы к морозу, чем к жаре. По данным Saeki K, et al. (2014) [18], на величину амбулаторного АД в зимний период влияла температура внутри помещения, но не снаружи. Таким образом, наличие центрального отопления сглаживает влияние волны холода. Интересно, что влияние волн холода и жары на вечерние, т.е. после пребывания на открытом воздухе, показатели сильнее, чем на утренние. Также важно, что влияние коротких волн жары значительнее, чем длинных. Иными словами, сердечно-сосудистая система наиболее активно участвует именно в краткосрочной адаптации как к холоду, о чем мы писали выше, так и к жаре.

Второй задачей нашего исследования было оценить влияние атмосферного давления. Работ, касающихся этого вопроса, значительно меньше. В доступной литературе удалось найти несколько

работ, демонстрирующих рост числа вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и экстренных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в периоды резких перепадов атмосферного давления. Причем в работе, проведенной в Новосибирске, что представляет для нас особый интерес, выявлена тесная корреляция атмосферного давления и частоты вызовов СМП по причине инфарктов миокарда, гипертонических кризов, инсультов при резком изменении атмосферного давления в сочетании с магнитной бурей [14]. АД является физиологическим параметром, наиболее чувствительным к колебаниям атмосферного давления [7, 19-21]. При анализе экстренных госпитализаций в одну из московских больниц выявлено увеличение их числа при экстремальных значениях атмосферного давления. Рост числа госпитализаций ассоциировался с отклонением атмосферного давления от среднего на 15 мм рт.ст., понижением атмосферного давления <735 мм рт.ст. (и особенно <720 мм рт.ст.), а также с резким изменением атмосферного давления независимо от направленности, но динамика АД в этом исследовании не изучалась [22]. В настоящем исследовании выявлено влияние значительно меньших отклонений атмосферного давления от условной нормы на значения АД и ЧСС. Показано хотя и небольшое в абсолютных числах, но статистически значимое негативное влияние низкого атмосферного давления и резких скачков атмосферного давления. Высокое атмосферное давление, по всей видимости, не оказывало воздействия на гемодинамику. Наибольший риск повышения АД ассоциировался с резкими падениями атмосферного давления. Причем эффект "дозозависимый", т.е. он более выражен при более сильных падениях атмосферного давления.

Полученные нами результаты подтверждают, что сосудистый тонус способен быстро измениться в результате реакции вегетативной нервной системы на воздействие не только температуры, но и других метеорологических факторов, включая резкие колебания атмосферного давления. Однако влияние температурных волн сильнее. Так, наибольший эффект перепадов атмосферного давления для показателя "САД вечер" равен ~0,8 мм рт.ст., в то время как для этого же показателя эффект волн жары достигает почти -3 мм рт.ст. Аналогичные выводы были сделаны Беляевой В.А. (2016) [7] при анализе корреляционных связей между метеопараметрами и частотой вызовов СМП.

Основным ограничением настоящего исследования является короткий период исследования. Нам были доступны временные ряды суточного разрешения за период ~13 мес. Обычно в публикациях такого рода изучаются многолетние временные ряды, что повышает статистическую достоверность

регрессионных коэффициентов в разработанных нами моделях смертности (1)-(2). Если нам станут доступны более длинные временные ряды суточных значений АД и ЧСС, то представляется целесообразным сделать реанализ полученных результатов с учетом новых данных. Точность нашего исследования также может возрасти при учете в моделях смертности других метеорологических факторов (влажность воздуха, скорость ветра), которые могут влиять на изучаемые физиологические показатели, а также некоторых нерегулярных сезонных событий, таких как эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. При этом регулярные сезонные факторы — такие как сезон отпусков летом или снижение уровня физической активности зимой — уже учитываются примененным алгоритмом сезонного сглаживания, например, *spline (DOY)* в модели (2).

Заключение

Получено подтверждение влияния метеофакторов на гемодинамику больных АГ, даже нахо-

дящихся на АГТ. Таким образом, АГТ сглаживает метеозависимость, но не устраняет ее полностью. Факторами риска, ведущими к повышению АД, показали себя волны холода, низкое атмосферное давление и его резкие колебания. Также низкое атмосферное давление и его резкие колебания статистически связаны с увеличением ЧСС. Волны жары ведут к снижению АД и росту ЧСС. Дальнейшее изучение влияния метеофакторов на показатели АД и ЧСС имеет большую практическую значимость. Представляется перспективным использование для этой цели метода ДМиКАДиЧП, поскольку он позволяет объективно оценивать АД и ЧСС в условиях реальной жизни.

Отношения и деятельность. Государственное задание, рег. № НИОКТР 124013000806-5 (Разработка алгоритма ведения больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией с использованием платформы "Персональные медицинские помощники").

Литература/References

- Gorbulnov VM, Smirnova MI, Volkov DA. Problems in the assessment of seasonal blood pressure variability. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2017;20(5):83-9. (In Russ.) Горбунов В. М., Смирнова М. И., Волков Д. А. Проблемы оценки сезонной вариабельности артериального давления. *Профилактическая медицина*. 2017;20(5):83-9. doi:10.17116/profmed201720583-89.
- Rogoza AN, Koncevaia AV, Drozdova LYu, et al. Temporary guidelines for remote monitoring of arterial hypertensive patients using medical products and Russian information systems designed for monitoring of the patient's health status v.2.0 (in the framework of implementation of the Federal project "Personal Medical Assistants"). М.: Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center Of Cardiology Named After Academician E. I. Chazov Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation? Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 2023. 110 p. (In Russ.) Рогоза А. Н., Концевая А. В., Дроздова Л. Ю. и др. Временные методические рекомендации по дистанционному наблюдению больных артериальной гипертензией с применением медицинских изделий и российских информационных систем, предназначенных для мониторинга состояния здоровья пациента версия 2.0 (в рамках реализации федерального проекта "персональные медицинские помощники") М.: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова" Минздрава России, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова., 2023. 110 с.
- 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.
- Revich BA, Shaposhnikov DA. Features of the impact of cold and heat waves on mortality in cities with a sharply continental climate. *Siberian Medical Review*. 2017;(2):84-90. (In Russ.) Ревич Б. А., Шапошников Д. А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(2):84-90. doi:10.20333/2500136-2017-2-84-90.
- Shaposhnikov DA, Revich BA. Impact of heat waves and cold spells on mortality in cities located in the Russian Arctic macro-region. *Human Ecology*. 2023;30(4):287-300. (In Russ.) Шапошников Д. А., Ревич Б. А. Оценка зависимости избыточной смертности населения в городах Арктического макрорегиона от температурных волн. *Экология человека*. 2023;30(4):287-300. doi:10.17816/humeco111013.
- Smirnova MD, Barinova IV, Ageev FT, et al. Meteosensitivity in patients with arterial hypertension: manifestations and predictors. *Russ Cardiol Bull*. 2018;13(4):23-9. (In Russ.) Смирнова М. Д., Барина И. В., Агеев Ф. Т. и др. Метеочувствительность у больных артериальной гипертензией: проявления и предикторы. *Кардиологический вестник*. 2018;13(4):23-9. doi:10.17116/Cardiobulletin20181304123.
- Belyaeva VA. The impact of meteo-factors on increase of arterial blood pressure. *Health Risk Analysis*. 2016;(4):17-22. (In Russ.) Беляева В. А. Влияние метеофакторов на частоту повышения артериального давления. *Анализ риска здоровью*. 2016;(4):17-22. doi:10.21668/health.risk/2016.4.02
- Modesti PA, Morabito M, Massetti L, et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013;61(4):908-14. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00315.
- Kozlovskaya IL, Bulkina OS, Karpov YuA, et al. Seasonal and air temperature effects in patients with stable ischemic heart disease. *Journal doctor.ru*. 2016;(2):5-11. (In Russ.) Козловская И. Л., Булкина О. С., Карпов Ю. А. и др. Влияние времени года и температуры воздуха на состояние пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру*. 2016;(2):5-11.
- Wasserman EB, Zareba W, Utell MJ. Acute changes in Ambient Temperature are Associated with Adverse Changes in Cardiac

- Rhythm. *Air Qual Atmos Health*. 2014;7(3):357-67. doi:10.1007/s11869-014-0244-0.
11. Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, et al. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE Project. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1397-408. doi:10.1093/aje/kwn266.
 12. Gora EP. *Human Ecology*. М.: Дрофа, 2007. 145 p. (In Russ.) Гора Е.П. Экология человека. М: Дрофа, 2007. 145 с. ISBN: 978-5-358-00773-4.
 13. Rodnenkov OV, Rogoza AN, Ryabykina GV, et al. Human thermal regulation mechanisms under heat stress. In: Ageev FT, Smirnova MD, Rodnenkov OV. *Heat and cardiovascular system*. Moscow: Practica, 2015, 184 p. (In Russ.) Родненков О.В., Рогоза А.Н., Рябыкина Г.В. и др. Механизмы терморегуляции человека во время жары. В кн. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Родненков О.В. Жара и сердечно-сосудистая система. М.: Практика, 2015. 184 с. ISBN: 9785898161453.
 14. Smirnova MD, Ageev FT, Svirida ON, et al. Health effects of hot summer weather in patients with intermediate and high cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(4):56-61. (In Russ.) Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):56-61. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-56-61.
 15. Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res*.1983;52:367-79. doi:10.1161/01.res.52.4.367.
 16. Minson CT, Wladkowski SL, Cardell AF, et al. Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. *J Appl Physiol*. 1998;84:1323-32. doi:10.1152/jappl.1998.84.4.1323.
 17. Sawka MN, Young AJ, Francesconi RP, et al. Thermoregulatory and blood responses during exercise at graded hypohydration levels. *J Appl Physiol*. 1985;59:1394-401. doi:10.1152/jappl.1985.59.5.1394.
 18. Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, et al. Stronger association of indoor temperature than outdoor temperature with blood pressure in colder months. *J Hypertens*. 2014;32(8):1582-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000232.
 19. Hasnulin VI, Voevoda MI, Artamonova MV, et al. Dependence of an ambulance call frequency to the patients with hypertensive crisis, myocardial infarction, acute cerebrovascular from the air temperature, atmospheric pressure and geomagnetic disturbances combined action in Novosibirsk. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;4. (In Russ.) Хаснулин В.И. Воевода М.И., Артамонова М.В. и др. Зависимость частоты вызовов скорой помощи к пациентам с гипертоническими кризами, инфарктами миокарда, острыми нарушениями мозгового кровообращения от сочетанного действия температуры воздуха, атмосферного давления и геомагнитных возмущений в Новосибирске. Современные проблемы науки и образования. 2015;4. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21289>.
 20. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006;47(2):155-61. doi:10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4.
 21. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Breus TK, et al. How geomagnetic activity and weather influence arterial hypertensive patients. *Clinical Medicine*. 2007;85(1):31-5. (In Russ.) Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Бреус Т.К. и др. К вопросам влияния геомагнитной и метеорологической активности на больных артериальной гипертонией. Клиническая медицина. 2007;85(1): 31-5.
 22. Kulichkov SN, Bush GA, Alekhin AI, et al. On the influence of air pressure fluctuations on hospitalizations of patients with cardiovascular diseases. *Russ Meteorol Hydrol*. 2024;2:29-37. (In Russ.) Куличков С.Н., Буш Г.А, Алехин А.И. и др. К вопросу о влиянии флуктуаций атмосферного давления на госпитализацию больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Метеорология и Гидрология. 2024;2:29-37. doi:10.52002/0130-2906-2024-2-29-37.

Опыт создания коллекции культур микроорганизмов и биологических образцов референс-центра ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России

Мелкумян А. Р., Спивак М. В., Шафикова А. А., Ачкасов С. И.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России. Москва, Россия

В статье рассматриваются ключевые аспекты структурной организации и функционирования биобанка, включая основные этапы процессинга биологических образцов. Особое внимание уделено реализации научных проектов с использованием консервированного биологического материала и коллекций штаммов микроорганизмов. Описаны принципы формирования коллекции штаммов микроорганизмов и биологического материала в криобанке, как подразделения референс-центра по верификации результатов микробиологических исследований по профилю "колопроктология", созданного на базе ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России.

Представлен опыт взаимодействия референс-центра с медицинскими организациями субъектов Российской Федерации в рамках системы мониторинга биологических рисков. Описана система криобанкирования образцов по приоритетным направлениям биомедицинских исследований.

Полученные результаты демонстрируют значимость интегрированного подхода к биобанкированию в целях повышения эффективности научных и клинических разработок.

Ключевые слова: криоконсервация, антибиотикорезистентность, воспалительные заболевания кишечника, анаэробные инфекции.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/10-2025

Рецензия получена 29/10-2025

Принята к публикации 26/11-2025



Для цитирования: Мелкумян А. Р., Спивак М. В., Шафикова А. А., Ачкасов С. И. Опыт создания коллекции культур микроорганизмов и биологических образцов референс-центра ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4633. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4633. EDN: LTGQJN

Experience in creating a collection of microbial cultures and biological specimens at the reference center of the A. N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Melkumyan A. R., Spivak M. V., Shafikova A. A., Achkasov S. I.

A. N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology. Moscow, Russia

This article examines key aspects of the structural organization and functioning of a biobank, including the main stages of biological sample processing. Particular attention is paid to the implementation of research projects using preserved biological material and microbial strain collections. The article describes collection of microorganism strains and biological material in a cryobank, a division of the reference center for the verification of microbiological research results in coloproctology, established at the A. N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology. This article presents the experience of a reference center collaborating with medical facilities in Russian regions within the biological risk monitoring system. A cryobanking system for samples in priority areas of biomedical research is described.

The obtained results demonstrate the importance of an integrated approach to biobanking for improving the effectiveness of scientific and clinical developments.

Keywords: cryopreservation, antibiotic resistance, inflammatory bowel disease, anaerobic infections.

Relationships and Activities: none.

Melkumyan A. R.* ORCID: 0000-0002-5494-415X, Spivak M. V. ORCID: 0009-0009-8798-5917, Shafikova A. A. ORCID: 0009-0000-8669-1014, Achkasov S. I. ORCID: 0000-0001-9294-5447.

*Corresponding author: alinamelkumyan@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alinamelkumyan@yandex.ru

[Мелкумян А. Р.* — к.м.н., руководитель референс-центра, ORCID: 0000-0002-5494-415X, Спивак М. В. — специалист референс-центра, ORCID: 0009-0009-8798-5917, Шафикова А. А. — ведущий специалист референс-центра, ORCID: 0009-0000-8669-1014, Ачкасов С. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9294-5447].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России, ул. Салыма Адия, д. 2, Москва, 123423, Россия.

Addresses of the authors' institutions: A. N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of the Russian Federation, Salyama Adiya Street 2, Moscow, 123423, Russia.

Received: 08/10-2025

Revision Received: 29/10-2025

Accepted: 26/11-2025

For citation: Melkumyan A. R., Spivak M. V., Shafikova A. A., Achkasov S. I. Experience in creating a collection of microbial cultures and

biological specimens at the reference center of the A. N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4633. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4633. EDN: LTGQJN

АМП — антимикробные препараты, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛИС АКЛ — лабораторная информационная система "Акросс-Клиническая Лаборатория".

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Показана роль биобанка в работе медицинского исследовательского центра.
- Описаны методы формирования коллекции патогенных, условно-патогенных и пробиотических микроорганизмов.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены результаты создания коллекции культур микроорганизмов, выделенных из биоматериалов, полученных от пациентов колопроктологического профиля с воспалительным заболеванием кишечника, болезнью Крона, несостоятельностью анастомозов и других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Key messages

What is already known about the subject?

- The role of a biobank in medical research center functioning is demonstrated.
- Methods for forming a collection of pathogenic, opportunistic, and probiotic microorganisms are described.

What might this study add?

- The results of creating a collection of microbial cultures isolated from biomaterials obtained from proctological patients with inflammatory bowel disease, Crohn's disease, anastomotic leakage, and other gastrointestinal diseases are presented.

Введение

Коллекции культур микроорганизмов играют важную роль в изучении микробиологических аспектов инфекционных и неинфекционных заболеваний человека [1, 2]. Они являются основой для мониторинга антибиотикорезистентности, оценки изменчивости клинически значимых микроорганизмов, разработки новых диагностических тестов и медицинских изделий, а также для исследований функциональных свойств микробиоты. Особое значение имеет формирование коллекций, отражающих структуру локальных микробных популяций, что позволяет своевременно реагировать на изменение циркуляции патогенов в регионах и расширяет возможности эпидемиологического надзора [3]. Сохранность штаммов микроорганизмов осуществляется комплексом мероприятий по обеспечению коллекционной деятельности, которая в Российской Федерации возложена на Государственные коллекции патогенных микроорганизмов [4, 5].

Биобанкирование является одним из ключевых направлений современной биомедицинской науки, обеспечивая сохранение, систематизацию и использование биологических ресурсов для фундаментальных и прикладных исследований [6]. Развитие технологий хранения биоматериала создало условия для долгосрочного накопления данных, необходимых для изучения этиологии, патогенеза

и эпидемиологии широкого спектра заболеваний. Криоконсервация, как центральный компонент биобанкирования, позволяет стабильно сохранять жизнеспособность микроорганизмов и клеток в течение длительного времени, с установленными протоколами при сверхнизких температурах, обеспечивая их доступность для научных проектов, верификационных процедур и клинических разработок [7, 8].

Для области колопроктологии создание специализированных биобанков является особенно актуальным. Микробиота толстой кишки и облигатно-анаэробные бактерии играют существенную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), развитии осложнений после хирургических вмешательств, формировании несостоятельности анастомоза, возникновении длительно незаживающих ран и инфекций промежности [9]. Наличие клинически релевантных, стандартизированных штаммов микроорганизмов позволяет исследовать механизмы нарушений микробного баланса, оценивать влияние микробиоты на течение хронических заболеваний, а также разрабатывать новые подходы к терапии и профилактике [10].

В последние годы наблюдается рост интереса к ретроспективным микробиологическим исследованиям, связанным с анализом эволюции штаммов, изучением генетических детерминант антибиотикорезистентности, оценкой изменений микробиоты под влиянием терапии [11, 12]. Эти за-



1	Алтайский край	23	Курганская область	45	Республика Марий Эл
2	Амурская область	24	Курская область	46	Республика Мордовия
3	Архангельская область	25	Ленинградская область	47	Республика Саха (Якутия)
4	Астраханская область	26	Магаданская область	48	Республика Татарстан (Татарстан)
5	Белгородская область	27	Московская область	49	Республика Хакасия
6	Брянская область	28	Мурманская область	50	Ростовская область
7	Владимирская область	29	Нижегородская область	51	Самарская область
8	Волгоградская область	30	Новгородская область	52	Саратовская область
9	Вологодская область	31	Новосибирская область	53	Сахалинская область
10	г. Москва	32	Омская область	54	Смоленская область
11	г. Санкт-Петербург	33	Оренбургская область	55	Ставропольский край
12	г. Севастополь	34	Пензенская область	56	Тверская область
13	Забайкальский край	35	Пермский край	57	Тюменская область
14	Ивановская область	36	Приморский край	58	Удмуртская Республика
15	Иркутская область	37	Псковская область	59	Ульяновская область
16	Кабардино-Балкарская Республика	38	Республика Адыгея	60	Ханты-Мансийский автономный округ — Югра
17	Калининградская область	39	Республика Алтай	61	Чеченская Республика
18	Калужская область	40	Республика Башкортостан	62	Чувашская Республика — Чувашия
19	Камчатский край	41	Республика Бурятия	63	Ямало-Ненецкий автономный округ
20	Кемеровская область — Кузбасс	42	Республика Калмыкия	64	Ярославская область
21	Кировская область	43	Республика Карелия		
22	Краснодарский край	44	Республика Коми		

Рис. 1 Субъекты Российской Федерации, предоставляющие штаммы для мониторинга.

дачи невозможно реализовать без системного хранения депонированных изолятов. В Российской Федерации нормативную функцию по сохранению патогенных микроорганизмов выполняют государственные коллекции, однако специализированные клинические коллекции также приобретают важное значение, обеспечивая отраслевую направленность исследований.

Цель работы — описание методологии формирования банка микроорганизмов и биоматериала пациентов колопроктологического профиля на базе референс-центра ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России.

В статье представлен опыт работы с биоматериалом при анаэробных инфекциях, ВЗК и опухолевых процессах, описаны принципы криоконсервации, систематизации и паспортизации штаммов. Приведенные подходы могут быть использованы для организации аналогичных коллекций в других медицинских учреждениях, участвующих в мониторинге биологических рисков и развитии медицинской микробиологии.

В структуре референс-центра по верификации результатов микробиологических исследований по

профилю "колопроктология" Министерства здравоохранения Российской Федерации, созданного на базе ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России функционирует криобанк, который является коллекционным центром, где создаются коллекции чистых культур микроорганизмов, коллекции выделенных дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)-штаммов микроорганизмов и коллекции клинических биоматериалов от пациентов с заболеваниями толстой и прямой кишки.

Сбор биологического материала от пациентов с колоректальными заболеваниями осуществляется в отделениях хирургического, терапевтического и поликлинического профиля ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России медицинскими сотрудниками или путем самовзятия пациентами (например, кал). В референс-центр также направляются культуры микроорганизмов и биологические материалы из 91 медицинской организации 73 субъектов Российской Федерации, с которыми ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России заключили договора сотрудничества по мониторингу биологических угроз (рисунок 1).

Система мониторинга биологических рисков

В рамках функционирования референс-центра реализуется многоуровневая система мониторинга биологических рисков, направленная на выявление и отслеживание динамики распространённости клинически значимых микроорганизмов, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью. В задачи системы входит:

- получение культур микроорганизмов и биоматериалов от медицинских организаций — участников мониторинга;
- выделение чистых культур и формирование коллекций;
- регулярный анализ антибиотикорезистентности штаммов с использованием унифицированных методов;
- оценка географических особенностей распространения резистентных к антимикробным препаратам (АМП) форм;
- ежегодная передача аналитических данных в заинтересованные подразделения Минздрава России.

В коллекции изучаются и хранятся штаммы микроорганизмов, выделенные из биоматериалов, квалифицированные как "материал из предполагаемого очага инфекции", а также микроорганизмы — представители микробиоты кишечника, выделенные из просветной и пристеночной микробиоты от пациентов с заболеваниями толстой кишки.

Для транспортировки биологического материала в референс-центр применяются стерильные коммерческие транспортные системы, рекомендованные производителем для сохранения аэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также стерильные контейнеры для сбора биоматериала для исследования микробиоты кишечника.

Видовая идентификация микроорганизмов, выделенных из биологических материалов или штаммов, поступивших в референс-центр, проводится методом MALDI-TOF-MS (Матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия) анализа. Депонированию подлежат верифицированные до вида штаммы микроорганизмов, полученные при первичном росте на плотных питательных средах с идентификацией в автоматическом или ручном режиме с уровнем достоверности идентификации score $\geq 2,0$, что свидетельствует о точной видовой идентификации. Все штаммы микроорганизмов, которые подвергаются длительному хранению, изучаются по различным темам научных проектов.

При криоконсервации выделенного микроорганизма проводится идентификация и/или верификация (при поступлении штамма в референс-центр), а также изучение фенотипических свойств, определение чувствительности к АМП и дезинфицирующим средствам, определение патогенности

для некоторых видов микроорганизмов, тестирование на наличие генов антибиотикорезистентности. Микроорганизму присваивается код штамма, заполняется паспорт штамма и формируется запись в электронной базе данных на основе программного продукта лабораторной информационной системы "Акросс-Клиническая Лаборатория" (ЛИС АКЛ). Пробирки с культурой распределяются по штативам для заморозки.

В основном разделение происходит по родам, например: *Enterococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, если штаммов одного вида выделяется достаточно много, то используется штатив только для одного вида, например, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*. Все данные по пробе и штамму, а также информация о местоположении конкретного изолята, его номер и видовое название вносятся в ЛИС АКЛ с заполнением формы "Архив штаммов" для формирования базы данных штаммов микроорганизмов и статистической обработки данных (рисунок 2).

Хранение культур микроорганизмов проводится в криопробирках коммерческого производства. Удобство консервации в криопробирках коммерческого производства, в состав которых входит жидкая питательная среда и бусинки, на поверхности которых адсорбируются микроорганизмы, заключается в том, что при необходимости высева культуры достается одна бусина и производится посев на плотную или жидкую питательную среду, без потери оставшейся порции микробных клеток. Хранение штаммов микроорганизмов осуществляется в криосреде при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$; хранение ДНК возбудителей в морозильной камере при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Штаммы облигатно-анаэробных микроорганизмов депонируются и хранятся дополнительно в специальной криосреде, которая позволяет сохранять облигатно-анаэробные микроорганизмы без потери их жизнеспособности, согласно разработанной в референс-центре инструкции.

Все культуры замораживаются в трех повторениях и хранятся в разных морозильных камерах, которые поддерживают постоянную температуру $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, с целью сохранения штамма в случае выхода из строя морозильного оборудования. Каждые 3 года проводится пересев культур для поддержания жизнеспособности.

Для хранения образцов фекалий (кала), проба в количестве 1-2 г (1-2 мл жидкий кал) одноразовыми лопатками переносится в специальный стерильный флакон. Если образцы фекалий были оформленными, то готовится фекальная суспензия (при водянистой консистенции фекалий суспензию не готовят). Для приготовления фекальной суспензии в соответствующее пробам количество микроцентрифужных пробирок (объемом 1,5 мл) вносится 0,8 мл фосфатного буфера (или стерильного изотонического раствора натрия хлорида). В каждую пробирку отдельным наконечником с фильтром (или однора-

Рис. 2 Карточка микроорганизма.

зовыми лопатками) вносятся 0,1 г (0,1 мл) фекалий и тщательно ресуспендируются на вортексе до образования гомогенной суспензии. Для длительного хранения в каждую пробирку с суспензией в качестве криопротектора добавляется стерильный глицерин в конечной концентрации 10-15%. Подготовленные таким образом пробы замораживаются при температуре ≤ -70 °C после тщательной гомогенизации и экспозиции с глицерином в течение 30-40 мин.

Хранение образцов отделяемого ран, пунктатов, содержимого абсцессов и т.д. проводится по следующему протоколу: биоматериал с зонда-тампона (тупфера) помещается в подготовленные микропробирки с фосфатным буфером (или стерильным изотоническим раствором натрия хлорида). При необходимости наконечник зонда-тампона (тупфера) срезается стерильными ножницами и оставляется в микропробирке. Далее биологические образцы замораживаются при температуре ≤ -70 °C.

Образцы биоптатов измельчаются стерильным скальпелем (или ножницами) с последующей гомогенизацией с добавлением изотонического раствора хлорида натрия объемом 0,5-1 мл. Далее добавляется глицерин в конечной концентрации 10-15%. Подготовленные таким образом биообразцы замораживаются при температуре ≤ -70 °C только после экспозиции с глицерином в течение 30-40 мин.

В настоящее время сформированы несколько направлений по научным проектам, по которым проводится банкирование биологических материалов, чистых культур микроорганизмов и выделенных ДНК:

— аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, обладающие множественной резистентностью к АМП;

— облигатно-анаэробные микроорганизмы, обладающие множественной резистентностью к АМП;

— штаммы лактобактерий, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных возбудителей;

— штаммы, выделенные из отделяемого и биоптатов длительно незаживающих ран;

— штаммы, выделенные из отделяемого и биоптатов кишечных анастомозов, свищей и абсцессов;

— штаммы, выделенные из пристеночной и просветной микробиоты пациентов с ВЗК;

— токсин-продуцирующие штаммы *Clostridioides difficile*;

— штаммы микробиоты кишечника, обладающие пробиотическими свойствами.

Коллекция микроорганизмов и биологических образцов биобанка ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России создана в 2021г. В настоящее время в коллекцию входят >7500 культур микроорганизмов, включая >1100 штаммов *E. coli*, >1200 пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий, ~2300 изолятов облигатно-анаэробных бактерий и ~700 образцов биологического материала, полученных от пациентов с колопроктологическими заболеваниями, такими как болезнь Крона, язвенный колит, хронические анальные трещины, синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак и др. Ежемесячно в референс-центре депонируется >200 штаммов микроорганизмов. Начиная с 2023г, ведется паспортизация всех депонированных штаммов. На сегодняшний день паспортизированы 3869 штаммов. В 2025г было депонировано 5 штаммов высокоактивных лактобактерий в Уникальную научную установку "Коллекция микроорганизмов III и IV групп патогенности НИИ вакцин

и сывороток им. И.И. Мечникова". Происходит патентирование этих культур.

Коллекция содержит 985 штаммов факультативно-анаэробных микроорганизмов из группы ESKAPE-патогенов (устойчивые к антибиотикам бактериальные микроорганизмы, которые вызывают внутрибольничные инфекции: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) с множественной резистентностью к АМП, выделенных от пациентов с колопроктологическими заболеваниями, в т.ч. и ВЗК. Культуры антибиотикорезистентных штаммов, получены из различных регионов Российской Федерации в рамках соглашения медицинских организаций с референс-центром. В коллекцию входят штаммы энтеробактерий, обладающие генами карбапенемаз (*KPC*, *OXA-48*, *NDM*, *VIM*, *IMP*), а также метициллин-резистентные штаммы стафилококков и ванкомицин-резистентные штаммы энтерококков. Среди штаммов облигатно-анаэробных бактерий депонированы культуры, обладающие множественной резистентностью к различным группам АМП (ампициллин/сульбактам, пиперациллин-тазобактам, имипенем, меропенем, клиндамицин, метронидазол, ванкомицин).

Развитие микробиологических биобанков является одним из ключевых направлений современной биомедицинской науки, что отражено в международных стратегиях по стандартизации и интеграции биоресурсных коллекций. В последние годы биобанкирование микроорганизмов перестало рассматриваться лишь как инструмент сохранения штаммов и превратилось в самостоятельную область, обеспечивающую воспроизводимость исследований, поддержку крупных научных проектов и формирование долгосрочных эпидемиологических наблюдений. Переход к биоспецифическим и клинически ориентированным коллекциям, соответствующим требованиям ISO 20387 и ISO 23494, усилил значимость структур, обеспечивающих контролируемое хранение, высокоточное документирование и аналитическую обработку микробиологических данных [13, 14].

Представленная в работе коллекция биобанка ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих" формировалась с учётом этих требований и занимает особое место среди отечественных и зарубежных биоресурсных центров. Её уникальность заключается в узкой клинической специализации, ориентированной на заболевания толстой и прямой кишки, что не имеет прямых аналогов в российских коллекциях и слабо представлено в международных реестрах. Особую ценность представляет масштабная коллекция облигатно-анаэробных микроорганизмов, традиционно недостаточно охваченная мировыми биобанками из-за сложности выделения, культивирования и длительного хранения таких культур. Большая часть анаэробных

штаммов, депонированных в данной коллекции, имеет клиническую значимость для патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, осложнений после хирургических вмешательств и несостоятельности кишечных анастомозов, что делает их востребованным ресурсом для фундаментальных и трансляционных исследований [15].

Сравнение с зарубежным опытом показывает, что формирование высоко характеризованных коллекций, содержащих данные о генетических детерминантах антибиотикорезистентности, фенотипических свойствах штаммов и особенностях их циркуляции, является глобальным трендом. Такие подходы реализованы в европейских микробных биобанках и микробиомных хранилищах США, которые активно используются для разработки новых диагностических технологий и поиска функциональных пробиотиков [16, 17]. Коллекция биобанка НМИЦ колопроктологии соответствует этим тенденциям: значительную её часть составляют штаммы с подтверждённой множественной лекарственной устойчивостью, включая представителей группы ESKAPE, продуценты карбапенемаз, а также резистентные облигатные анаэробы. Широкая география поступления материала из 73 субъектов Российской Федерации формирует уникальную базу для изучения региональных особенностей антибиотикорезистентности и динамики её распространения.

Не менее важным является участие биобанка в системе мониторинга биологических рисков. Стандартизированное депонирование штаммов, их систематическая паспортизация и возможность ретроспективного анализа обеспечивают высокий уровень аналитической ценности коллекции. Хранение материала в течение длительного времени позволяет отслеживать эволюцию клинически значимых микроорганизмов, выявлять новые механизмы устойчивости, проводить сравнительные исследования и своевременно реагировать на эпидемиологические угрозы. Такой подход соответствует мировым требованиям к функционированию биобанков, нацеленным на повышение биологической безопасности и поддержание готовности к реагированию на новые инфекционные вызовы [13, 14].

Помимо эпидемиологического значения, коллекция активно используется в научной деятельности ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих". Штаммы из биобанка применяются в исследованиях, посвящённых роли микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, изучению факторов нарушения репаративных процессов после оперативных вмешательств, разработке новых диагностических методик и выделению перспективных пробиотических культур. Такой трансляционный характер использования биобанка соответствует современному международному тренду превращения коллекций микроорганизмов в многофункциональ-

ные исследовательские платформы, интегрирующие клинические, микробиологические и молекулярно-генетические данные [1, 7]. Таким образом, созданная коллекция биобанка НМИЦ колопроктологии не только соответствует мировым стандартам, но во многом обладает уникальными характеристиками, дополняющими глобальные биоресурсные инициативы. Её вклад в развитие клинической микробиологии, эпиднадзора и фундаментальных исследований делает её важным инструментом биомедицинской науки, а дальнейшее расширение и интеграция с международными платформами позволит существенно укрепить позиции России в области биобанкирования и исследований микробиоты.

Заключение

Биобанк ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих" Минздрава России обладает уникальной коллекцией микроорганизмов, в т.ч. штаммов, резистентных к антибиотикам широкого спектра в отношении возбудителей анаэробных инфекций. Проводится контроль качества сохраняемых микроорганизмов и внесение всех данных по характе-

ристике культуры в ЛИС АКЛ. Сохраненные культуры микроорганизмов, выделенные ДНК и другие биологические материалы используются в научных проектах ФГБУ "НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих" Минздрава России, в работе по мониторингу распространения антимикробной резистентности, которая ведется в референс-центре, а также при разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения пациентов с колопроктологическими заболеваниями.

Коллекционная деятельность, связанная с использованием штаммов микроорганизмов — это направление научной деятельности по обеспечению биологической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации, которое успешно реализуется и гармонично развивается. Вместе с этим некоторые аспекты этой важной функции требуют дальнейшего совершенствования.

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

Литература/References

- Ryan MJ, Schloter M, Berg G, et al. Development of microbiome biobanks — challenges and opportunities. *Trends Microbiol.* 2021; 29(2):89-92. doi:10.1016/j.tim.2021.01.009.
- Kosobokova EN, Kalinina NA, Baryshnikova MA, et al. Bioresource collections: algorithms for development and functioning; basic and applied significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):3654. (In Russ.) Кособокова Е. Н., Калинина Н. А., Барышникова М. А. и др. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования, фундаментальная и прикладная значимость. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(11):3654. doi:10.15829/1728-8800-2023-3654.
- Jaroszewska E, Nasiłowska J, Sokolowska B. Microbial Culture Collections and Microbiological Biobanks in the Context of New ISO Standards. *Adv Microbiol.* 2023;62(1):55-60. doi: 10.2478/am-2023-0005.
- Onishchenko GG, Kutyrev VV, Osin AV. Collection activities in the sphere of pathogenic microorganisms usage for the provision of biological safety in the Russian Federation. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie.* 2016;(1):37-46. (In Russ.) Онищенко Г. Г., Кутырев В. В., Осин А. В. Коллекционная деятельность в области использования патогенных микроорганизмов в обеспечении биологической безопасности Российской Федерации. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2016;(1): 37-46.
- Gracheva IV, Osin AV, Kutyrev VV. Principles of Formation of Collection Funds of Microorganism Strains. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2021;2:16-23. (In Russ.) Грачева И. В., Осин А. В., Кутырев В. В. Принципы формирования коллекционных фондов штаммов микроорганизмов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021;2:16-23. doi:10.21055/0370-1069-2021-2-16-23.
- Kinkorova J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: overview. *EPMA J.* 2016;7(1):4. doi:10.1186/s13167-016-0053-7.
- Rush A, Catchpole DR, Reaiche-Miller G, et al. What do biomedical researchers want from biobanks? Results of an online survey. *Biopreserv Biobank.* 2022;20(3):271-82. doi:10.1089/bio.2021.0084.
- Vaught J. Biobanking comes of age: the transition to biospecimen science. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56(1):211-28. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010715-103246.
- Lianos GD, Frountzas M, Kyrochristou ID, et al. What Is the Role of the Gut Microbiota in Anastomotic Leakage After Colorectal Resection? A Scoping Review of Clinical and Experimental Studies. *J Clin Med.* 2024;13(22):6634. doi:10.3390/jcm13226634.
- Khan A, Kim S, Hong ST. Gut Microbes Libraries: A Key Resource for Current Gut Microbiome Research. *J Bacteriol Virol.* 2025; 55(1):1-9. doi:10.4167/jbv.2025.55.1.001.
- Zika E, Paci D, Braun A, et al. A European survey on biobanks: trends and issues. *Public Health Genomics.* 2011;14(2):96-103. doi:10.1159/000296278.
- Qiu Y, Fan D, Wang J, et al. High throughput construction of species characterized bacterial biobank for functional bacteria screening: demonstration with GABA-producing bacteria. *Front Microbiol.* 2025;16:1545877. doi:10.3389/fmicb.2025.1545877.
- Mouttham L, Garrison SJ, Archer DL, et al. A biobank's journey: Implementation of a quality management system and accreditation to ISO 20387. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(3):163-70. doi:10.1089/bio.2020.0068.
- Wittner R, Holub P, Mascia C, et al. Towards a Common Standard for Data and Specimen Provenance in Life Sciences. *Learn Health Syst.* 2023;18;8(1):e10365. doi:10.1002/lrh2.10365.
- Clavel T, Faber F, Groussin M, et al. Enabling next-generation anaerobic cultivation through biotechnology to advance functional microbiome research. *Nat Biotechnol.* 2025;1-11. doi:10.1038/s41587-025-02660-6.
- Dagher G. Quality matters: International standards for biobanking. *Cell Prolif.* 2022;55(8):e13282. doi:10.1111/cpr.13282.
- Lewandowska I, Grzech K, Krzyszton-Russjan J. Importance of Human Faecal Biobanking: From Collection to Storage. *Adv Microbiol.* 2024;63(4):181-9. doi:10.2478/am-2024-0015.

Впервые выявленные диффузный идиопатический скелетный гиперостоз и кальциноз артерий молочной железы у женщины с умеренным сердечно-сосудистым риском. Клинический случай

Бутина Е. К.¹, Бочкарева Е. В.¹, Демидова Н. А.², Ким И. В.¹, Молчанова О. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет). Москва, Россия

Введение. Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз (ДИСГ) представляет собой избыточное образование костной ткани и окостенение связочного аппарата, ассоциируется с мужским полом, возрастом, метаболическими факторами (ожирением, сахарным диабетом), кальцификацией грудного отдела аорты, повышенным риском ишемической болезни сердца. Кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ) в настоящее время рассматривается как маркер сердечно-сосудистого риска у женщин, т.к. в многочисленных исследованиях продемонстрирована связь КАМЖ с ишемической болезнью сердца, ишемическим инсультом, сердечно-сосудистой смертностью. Распространенность ДИСГ и КАМЖ составляет ~10%, поэтому сочетание двух патологических состояний у пациентки представляет клинический интерес.

Краткое описание. У женщины 49 лет во время диспансеризации при рентгенографии легких был заподозрен ДИСГ, а также впервые выявлен КАМЖ умеренной степени тяжести. Через 3 года пациентка приглашена для участия в научной программе. При осмотре отсутствуют ограничения подвижности во всех отделах позвоночника. Имеется ожирение 2 ст. При рентгенографии грудного отдела позвоночника определяется обызвествление передней продольной связки с особенностями, характерными для ДИСГ. При магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения — отсутствие распространения процесса окостенения на другие отделы позвоночника, кроме грудного. В анализах крови отсутствуют признаки воспаления, нарушения кальциевого обмена, дислипидемия 2 а, отрицательный анализ на HLAB27, что также свидетельствует в пользу ДИСГ. При повторной маммографии отмечено прогрессирование степени тяжести КАМЖ.

Дискуссия. При обнаружении КАМЖ и ДИСГ необходимо учитывать, что оба эти состояния ассоциируются со значимым увели-

чением риска сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому важно уделять внимание имеющимся у пациента факторам риска и направлять усилия на их коррекцию и выявление бессимптомных форм других хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, кальциноз артерий молочной железы, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, клинический случай.

Отношения и деятельность. Статья выполнена в рамках госзадания "Автоматическое определение кальциноза артерий молочной железы на цифровых маммограммах для выявления женщин с вероятностью сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний при проведении маммографии", госрегистрация № 124013100901-6.

Поступила 15/11-2025

Рецензия получена 29/11-2025

Принята к публикации 11/12-2025



Для цитирования: Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Демидова Н. А., Ким И. В., Молчанова О. В., Драпкина О. М. Впервые выявленные диффузный идиопатический скелетный гиперостоз и кальциноз артерий молочной железы у женщины с умеренным сердечно-сосудистым риском. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4699. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4699. EDN: DAMHMC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ebutina@gnicpm.ru

[Бутина Е. К.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории "Медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения", ORCID: 0000-0003-2960-7044, Бочкарева Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории "Медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения", ORCID: 0000-0003-0836-7539, Демидова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова, ORCID: 0000-0001-6890-8777, Ким И. В. — к.м.н., н.с. лаборатории "Медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения", ORCID: 0000-0001-5122-4723, Молчанова О. В. — к.м.н., в.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-3623-5752, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГАУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117513, Russia.

First-ever identification of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and calcification of the mammary arteries in a woman with moderate cardiovascular risk: a case report

Butina E. K.¹, Bochkareva E. V.¹, Demidova N. A.², Kim I. V.¹, Molchanova O. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Introduction. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) is excessive bone formation and ligamentous ossification associated with male sex, age, metabolic factors (obesity, diabetes), thoracic aortic calcification, and an increased risk of coronary artery disease. Breast arterial calcification (BAC) is currently considered a marker of cardiovascular risk in women, as numerous studies have demonstrated an association between BAC and coronary artery disease, ischemic stroke, and cardiovascular mortality. The prevalence of both DISH and BAC is approximately 10%, so the combination of these two pathological conditions in this patient is of clinical interest.

Brief description. A 49-year-old woman was diagnosed with suspected DISH during a routine chest X-ray, and moderate BAC was also detected for the first time. Three years later, the patient was invited to participate in a research program. On examination, there are no limitations in mobility in any part of the spine. There was class 2 obesity. Thoracic spine radiography reveals calcification of the anterior longitudinal ligament with features characteristic of DISH. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine and sacroiliac joint reveals no extension of the ossification process to other spine parts except the thoracic region. Blood tests reveal no signs of inflammation, calcium metabolism disorders, dyslipidemia 2a, and a negative HLA-B27 test, which also supports the diagnosis of DISH. Repeat mammography revealed the BAC progression.

Discussion. When both DISH and BAC are detected, it is important to consider that both these conditions are associated with a significant increase in cardiovascular disease risk. Therefore, it is important to pay attention to the patient's existing risk factors and focus efforts on their correction and the identification of asymptomatic forms of other noncommunicable diseases.

Keywords: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, breast arterial calcification, cardiovascular risk factors, case report.

Relationships and Activities. This article was written as part of the state contract "Automated Detection of Mammary Artery Calcification on Digital Mammograms to Identify Women with Probable Cardiovascular and Other Chronic Non-Communicable Diseases During Mammography," state registration № 124013100901-6.

Butina E. K.* ORCID: 0000-0003-2960-7044, Bochkareva E. V. ORCID: 0000-0003-0836-7539, Demidova N. A. ORCID: 0000-0001-6890-8777, Kim I. V. ORCID: 0000-0001-5122-4723, Molchanova O. V. ORCID: 0000-0003-3623-5752, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
ebutina@gnicpm.ru

Received: 15/11-2025

Revision Received: 29/11-2025

Accepted: 11/12-2025

For citation: Butina E. K., Bochkareva E. V., Demidova N. A., Kim I. V., Molchanova O. V., Drapkina O. M. First-ever identification of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and calcification of the mammary arteries in a woman with moderate cardiovascular risk: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4699. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4699. EDN: DAMHMC

ДИСГ — диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы, КИМ — комплекс интима-медиа, МЖ — молочная железа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСА — общая сонная артерия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

- Кальциноз артерий молочной железы и диффузный идиопатический скелетный гиперостоз имеют общие факторы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями — возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемию.
- Оба состояния связаны с кальцификацией тканей, однако механизмы развития этих патологических состояний, по-видимому, различны.
- И кальциноз артерий молочной железы, и диффузный идиопатический скелетный гиперостоз ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, что требует направить усилия на выявление бессимптомных форм других хронических неинфекционных заболеваний.

Key messages

- Breast arterial calcification and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis share common risk factors with cardiovascular disease — age, hypertension, type 2 diabetes, and hyperlipidemia.
- Both conditions are associated with tissue calcification; however, the mechanisms underlying these pathological conditions appear to be different.
- Both breast arterial calcification and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis are associated with an increased risk of cardiovascular disease, which requires efforts to identify asymptomatic forms of other noncommunicable diseases.

Введение

Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз (ДИСГ), также известный, как болезнь Форестье, представляет собой избыточное образование костной ткани и окостенение связочного аппарата, в первую очередь, позвоночника. Распространенность ДИСГ, по данным разных источников, колеблется от 2,9 до 9,4%, однако встречаются работы, где выявляемость заболевания достигает 42%, что, возможно, связано с использованием различных диагностических критериев и исследованием в разных популяциях [1-3]. ДИСГ крайне редко встречается у людей <40 лет, чаще выявляется у мужчин, и его частота увеличивается с возрастом [2, 3]. Заболевание было описано еще в прошлом веке, тем не менее, причины возникновения до сих пор не ясны. В литературе обсуждаются различные генетические особенности, ассоциированные с ДИСГ [4], а также метаболические и сосудистые факторы — пациенты с ДИСГ достоверно чаще страдают ожирением [5], сахарным диабетом (СД) [6]. Заболевание ассоциируется с артериальной гипертензией [6], склерозом аортального клапана [7], кальцификацией грудного отдела аорты [2], повышенным риском развития ишемической болезни сердца, рассчитанным по Фреммингемской шкале [5]. В отношении ассоциации ДИСГ и коронарного кальция были получены противоречивые результаты. Oudkerk SF, et al. [6] продемонстрировали, что у пациентов с ДИСГ имеется достоверно более высокий риск кальцификации коронарных артерий, определяемый с помощью индекса Агатстона при компьютерной томографии, в более позднем исследовании такой независимой связи не обнаружено [8]. Также у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с наличием ДИСГ риск возникновения ишемического инсульта был в 1,5 раза выше, при этом связи с инфарктом миокарда и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не выявлено [9].

В литературе активно обсуждается вопрос о поиске новых дополнительных маркеров ССР у женщин, способных улучшить предсказательную ценность прогностических шкал, что будет способствовать более раннему началу профилактических мероприятий при необходимости. Одним из таких маркеров, который предлагается использовать, является кальциноз артерий молочной железы (МЖ) (КАМЖ), представляющий собой кальциноз медиальной стенки в мелких и средних артериях, легко определяемый при маммографии и не являющийся, несмотря на связь с возрастом, атрибутом здорового старения. Выполненные исследования продемонстрировали ассоциацию КАМЖ с наличием ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смертностью [10, 11].

Таким образом, выявление у женщин как ДИСГ, так и КАМЖ имеет значение не только для ревмато-

логов и рентгенологов, но и может быть важным сигналом для оценки риска бессимптомных ССЗ.

Цель публикации данного клинического случая — демонстрация случайного выявления ДИСГ и КАМЖ у пациентки с умеренным ССР при диспансеризации.

Клинический случай

Пациентка К., 49 лет, проходила диспансеризацию на базе консультативно-диагностического центра ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в апреле 2022г. Жалоб не предъявляла. Из анамнеза: данные за ССЗ отсутствуют, физическую нагрузку переносит удовлетворительно, артериальное давление не повышается. Лекарственные препараты, биологически активные добавки не принимает. Сопутствующие заболевания отрицает. Вредные привычки: никогда не курила, употребление алкоголя умеренное, по праздникам. Физическая активность <30 мин/сут., работа сидячая, за компьютером. Диеты не придерживается. Менструация с 14-15 лет. Беременностей — 5, роды — 2. Наследственность по ССЗ и ревматологическим заболеваниям не отягощена. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Положение активное, при осмотре и пальпации суставов экзудативных изменений не выявлено, кожа обычной окраски, движения в суставах в полном объеме. Движения в грудном, шейном и поясничном отделах позвоночника не ограничены. По органам и системам без особенностей. Артериальное давление — 120/75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 69 уд./мин. Рост — 164 см, вес — 90 кг, индекс массы тела — 35,2 кг/м².

Обследование в рамках диспансеризации в апреле 2022г

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях. На рентгенограммах свежих очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. Легочный рисунок несколько усилен и обогащен в прикорневых зонах. Корни легких структурны, не расширены. В переднем косто-диафрагмальном синусе слева массивные плевральные наслоения, остальные плевральные синусы свободны. Диафрагма четкая, обычно расположена. Аорта без особенностей. Выраженный деформирующий спондилез грудного отдела позвоночника. Болезнь Форестье? Были рекомендованы консультация терапевта, невролога и ортопеда при наличии клинических данных.

Маммография: на маммограммах, выполненных в стандартных кранио-каудальной и медио-латеральной проекциях, кожа и подкожная клетчатка не изменены. На фоне частичной жировой инволюции определяется сочетание жировой и небольшого количества фиброзированной железистой ткани, на фоне которой нельзя исключить наличия

мелких кист, узловых образований не выявлено. Тень единичного мелкого кальцината в левой МЖ.

Степень тяжести КАМЖ определяли по 12-балльной шкале с учетом числа кальцинированных артерий, плотности и протяженности кальциноза [12]. В правой МЖ определяется участок кальциноза в 1 артерии (1 балл), с поражением только 1 стенки и наличием видимого просвета артерии (1 балл), и протяженностью $<1/3$ длины артерии (1 балл). В левой МЖ участок кальциноза определяется также в 1 артерии (1 балл), с кальцификацией обеих стенок (2 балла) и протяженностью между $1/3$ и $2/3$ длины артерии (2 балла). Сумма баллов для правой МЖ составляет 3 и соответствует легкой степени кальциноза, для левой — 5 баллов по 12-балльной шкале и соответствует умеренной степени кальциноза. К сожалению, по техническим причинам (замена оборудования) предоставить маммограммы не представляется возможным.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий — толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) в типичном для измерения месте — 0,5-0,6 мм, дифференцировка сосудистой стенки на слои не нарушена, экзогенность не повышена. Контур ровный. Слева в области бифуркации ОСА по задней стенке визуализируется локальное утолщение КИМ до 1,0-1,1 мм. Сосудистая геометрия позвоночных артерий значимо не изменена. Заключение: эхографические признаки начальных структурных изменений артерий дуги аорты. Внутрипросветные образования не визуализированы.

Консультация терапевта: суммарный ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) — 0,35%, низкий. 10-летняя вероятность основных патологических переломов по шкале FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) — 4,9%, перелома бедренной кости — 0,2%.

Консультация невролога: неврологический статус — сознание ясное, менингеальных знаков нет. Глотание, фонация, артикуляция не нарушены. Тонус мышц не изменен, сухожильные рефлексы живые, симметричны. Патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности нет. В позе Ромберга устойчива. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Заключение: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Общий анализ крови: гемоглобин — 137 (117-140) г/л, эритроциты — $4,83 (3,80-5,10) \times 10^{12}/л$, гематокрит — 44,5 (35-45)%, лейкоциты — $6,3 (4,0-9,0) \times 10^9/л$, нейтрофилы — 45,2 (40,0-74,0)%, палочкоядерные — 1 (1-6)%, сегментоядерные — 46 (47-72)%, тромбоциты — $316 (150-400) \times 10^9/л$, лимфоциты — 41 (19-37)%, эозинофилы — 3 (0-6)%, скорость оседания эритроцитов — 12 (2-15) мм/час. В биохимическом анализе крови: глюкоза — 5,60 (3,89-6,10) ммоль/л, креатинин — 74,0 (50,4-98,1) мкмоль/л, мочевиная кислота — 5,9 (2,6-6,0) мг/дл, скорость клубочковой филь-

трации по формуле СКД-EPI — 98 мл/мин (100 мл/мин/ $1,73 м^2$), кальций общий — 2,37 (2,1-2,55) ммоль/л, фосфор неорганический — 1,15 (0,74-1,52) ммоль/л, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом — 4,46 (<5) мг/л, инсулин — 9,9 (2,0-25,0) мкМЕ/мл, тироксин свободный — 11,46 (9,00-19,00) пмоль/л, тиреотропный гормон — 1,062 (0,350-4,940) мкМЕ/мл. Липидограмма: общий холестерин (ХС) — 5,7 ($<5,0$) ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 4,9 ($<3,0$) ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,31 ($>1,2$) ммоль/л, триглицериды — 1,02 ($<1,7$) ммоль/л, аполипопротеин АI — 166,2 (110,0-190,0) мг/дл, аполипопротеин В — 117,5 (75,0-155,0) мг/дл, липопротеин(а) — 4,0 (0,0-30,0) мг/дл. Были рекомендованы консультация терапевта, невролога и ортопеда/ревматолога для верификации диагноза, однако на тот момент пациентка в медицинские учреждения не обращалась и дополнительные обследования не проходила.

Через 2 года пациентка была приглашена для участия в научной программе.

На момент осмотра предъявляла жалобы на длительные боли в ягодичной области слева, возникающие при длительном положении сидя, интенсивностью 8-9 баллов по визуально-аналоговой шкале боли. Вышеописанные симптомы с апреля 2025г на фоне стрессовой ситуации, подъема тяжестей, неловкого движения. Обращалась к неврологу. Принимала цефекоксид в дозе 200 мг/сут., толперизон 150 мг/сут., со слов пациентки с частичным эффектом. Через неделю отмечала возобновление боли, но менее выраженное. В настоящее время лекарственные препараты и биологически активные добавки не принимает. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Положение активное, суставы не изменены в объеме, пальпация безболезненна, экссудативные изменения не выявлены, активные и пассивные движения в суставах в полном объеме. Изменение походки и осанки не наблюдается. Движения в грудном, шейном и поясничном отделах позвоночника не ограничены. Тест козелок — стена 12 см, проба Шобера +6 см, экскурсия грудной клетки 4 см. По органам и системам без особенностей. Артериальное давление — 132/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 76 уд./мин. Рост — 164 см, вес — 100 кг, индекс массы тела — $37,2 кг/м^2$. Риск сердечно-сосудистых осложнений по SCORE — 1,0%, умеренный.

Консультация невролога: движения активные в полном объеме. Асимметрия таза. Мышечный тонус повышен в ягодичных мышцах с двух сторон, болезненность при пальпации в проекции грушевидной мышцы. Сила удовлетворительная. Сухожильные рефлексы: рук D=S — живые, коленные D=S — живые, ахилловы D=S — живые. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы

выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Рекомендовано: этерококсиб в дозе 90 мг 1 раз/сут. утром в течение 10 дней; толперизон в дозе 150 мг на ночь в течение 1 мес., консультация ревматолога. Заключение: дорсопатия. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. Люмбаишалгия слева.

Рентгенография грудного отдела позвоночника.

Высота межпозвонковых дисков неравномерно снижена на уровне Th2-Th12. Умеренный субхондральный склероз замыкательных пластинок суставных поверхностей Th2-Th12 с краевыми остеофитами, особенно в области передних краев. Значительно обызвествлена передняя продольная связка на уровне Th5-Th12 (частично с образованием скоб), больше справа. Усилен кифоз в грудном отделе — угол наклона 32 градуса, легкая передне-клиновидная диспластическая деформация тел Th6-Th10. Небольшие грыжи Шморля в Th8, Th9. Костная структура грудных позвонков не изменена. Заключение: дегенеративно-дистрофические изменения — остеохондроз, деформирующий спондилез (болезнь Форестье?). Нарушение статики: кифоз I ст. (рисунок 1).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника. МР-картина дегенеративных изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника: дорзальные протрузии L3/4, L4/5, L5/S1 дисков, дорзальная экструзия L5/S1 диска, с признаками контактного воздействия на S1 корешок слева. МР-признаки спондилоартроза. Нарушение статики (рисунок 2).

МРТ крестцово-подвздошного сочленения. Суставные щели крестцово-подвздошных сочленений симметричные, не сужены. Небольшие краевые остеофиты боковых отделов суставных поверхностей. Признаков отека костного мозга суставных поверхностей и видимых костей таза не выявлено. Крестцовые отверстия и проходящие в них спинномозговые нервы — без особенностей. Область крестцовых сплетений — без особенностей. Мышцы (ягодичные, грушевидные, внутренние и наружные запирающие, подвздошные и поясничные) — симметричны, структурно не изменены. Увеличенных лимфатических узлов не определяется. Окружающие мягкие ткани не изменены. На уровне сканирования: отмечается грубая деформация фасеток справа на уровне L5/S1 сегмента, с участками кистовидной перестройки субхондральных отделов, минимально выраженный отек верхнего суставного отростка S1 позвонка. Заключение: МР-признаков воспалительных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях не выявлено (рисунок 3).

Маммография. На маммограммах, выполненных в стандартных кранио-каудальной и медиолатеральной проекциях, по сравнению с 2022г отмечалось увеличение степени тяжести КАМЖ:

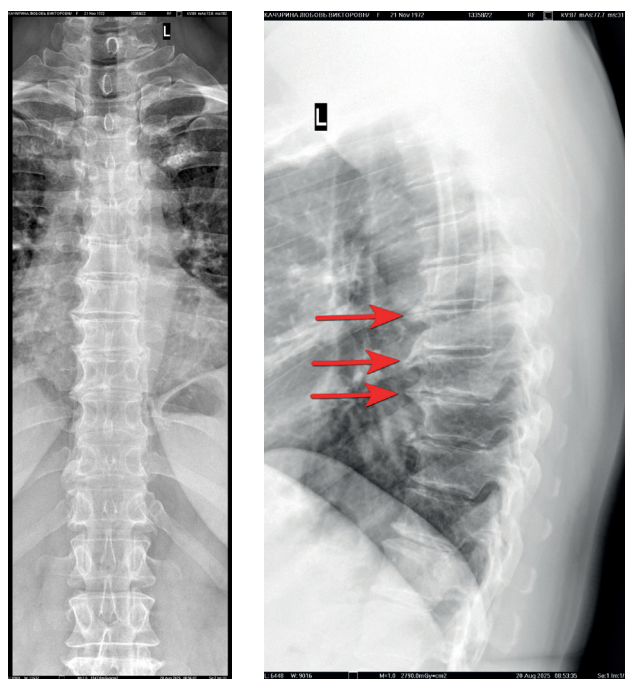


Рис. 1 Рентгенография грудного отдела позвоночника (стрелками указано окостенение передней продольной связки, частично с образованием скоб): А — прямая проекция, Б — боковая проекция.



Рис. 2 МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (отсутствие окостенения передней продольной связки на уровне поясничных позвонков, дорзальные протрузии L3/4, L4/5, L5/S1 дисков).

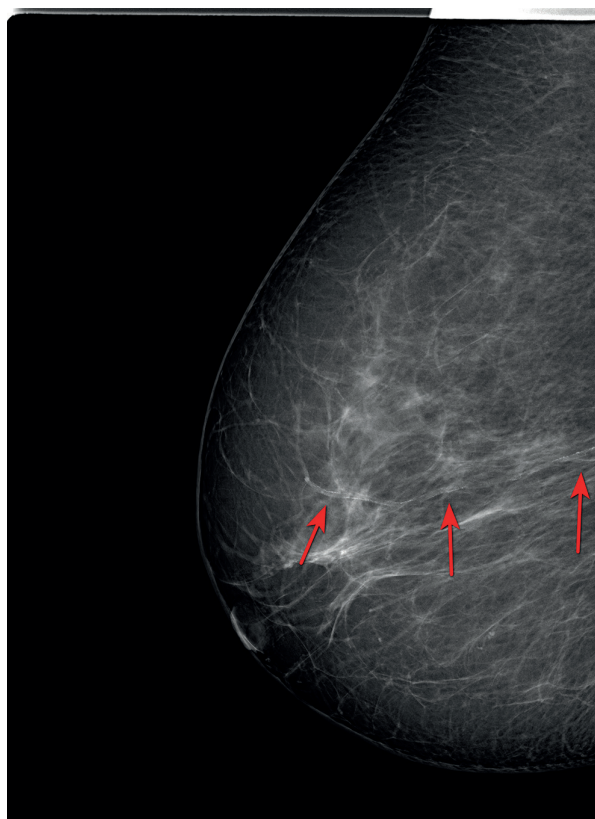


Рис. 3 МРТ крестцово-подвздошного сочленения (отсутствуют воспалительные изменения).

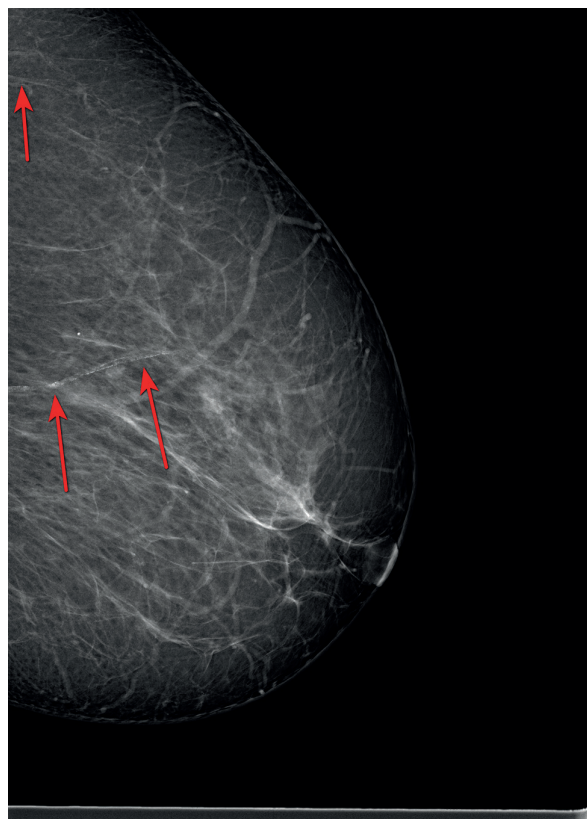
в правой МЖ определяется участок кальциноза в 1 артерии (1 балл), с поражением обеих стенок сосуда и помутнением просвета (2 балла), и протяжённостью $>2/3$ длины артерии (3 балла). В левой МЖ участки кальциноза определяется в 2 артериях (2 балла), с кальцификацией обеих стенок (2 балла) и протяжённостью $>2/3$ длины артерии (3 балла). Сумма баллов для правой МЖ составляет 6 и соответствует умеренной степени кальциноза, для левой — 7 баллов по 12-бальной шкале и соответствует тяжелой степени (рисунок 4).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Толщина КИМ ОСА в типичном для измерения месте — 0,8-0,9 мм, дифференцировка сосудистой стенки на слои не нарушена. Слева в области бифуркации ОСА по задней стенке визуализируется локальное утолщение КИМ до 1,0 мм, справа в области бифуркации ОСА по заднемедиальной стенке визуализируется утолщение до 1,3-1,4 мм. Сосудистая геометрия позвоночных артерий значимо не изменена. Заключение: признаки начальных структурных изменений артерий дуги аорты. Внутрипросветные образования не визуализированы.

Дуплексное исследование артерий нижних конечностей. Эхогенность стенок поверхностной бедренной артерии диффузно изменена, местами с гиперэхогенными включениями в структуре КИМ.



А



Б

Рис. 4 Маммограммы пациентки К в медиа-латеральной (косой) проекции (стрелками указан КАМЖ).
Примечание: А — правая МЖ, Б — левая МЖ.

Тип кровотока магистральный. Локальных гемодинамических перепадов не выявлено. В общем анализе крови незначительное повышение гемоглобина 142,00 (117,00-140,00) г/л, остальные показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови глюкоза — 6,2 (3,89-6,10) ммоль/л. Липидограмма: общий ХС — 5,98 (<5,0) ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 3,92 (<3,0) ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,46 (>1,2) ммоль/л, триглицериды — 1,28 (<1,7) ммоль/л. Остальные показатели по сравнению с результатами анализов от 2022г без существенных отклонений. Определение аллели гена *HLAB27* — не обнаружено. Клинический диагноз: диффузный идиопатический скелетный гиперостоз на уровне грудного отдела позвоночника. Спондилоартроз грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Кифоз грудного отдела позвоночника 1 ст. Мышечно-тонический синдром ягодичных мышц. Люмбоишиалгия слева. Сопутствующие заболевания: дислипидемия 2а типа. Ожирение 2 ст.

Пациентке даны рекомендации по соблюдению гипохолестериновой диеты, затем будет оцениваться липидный профиль повторно и приниматься решение о необходимости назначения липид-снижающей терапии. Учитывая жалобы пациентки (боль в ягодичной области), осмотр (повышение мышечного тонуса ягодичных мышц), результаты обследования, рекомендован курс нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксанты курсом, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия.

Обсуждение

Выявление ДИСГ на ранних стадиях — чаще всего случайная находка, которая не сопровождается какими-либо жалобами со стороны пациента. В далеко зашедших случаях может проявляться значительным ограничением подвижности позвоночника и суставов, дисфагией. При этом выраженность рентгенологических изменений может не соответствовать тяжести клинических проявлений [4].

В настоящее время клинические рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания отсутствуют. Чаще ДИСГ рассматривается в рамках дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как анкилозирующий спондилит, деформирующий спондилез и другие дегенеративные заболевания позвоночника. Основными методами для верификации диагноза являются рентгенография позвоночника, компьютерная томография и МРТ.

К диагностическим критериям ДИСГ при рентгенографии относят [13]:

— оссификацию передней продольной связки позвоночника, распространяющуюся, по крайней мере, на 4 соседних позвонка,

— минимально выраженные дегенеративные изменения межпозвонковых дисков,

— отсутствие анкилозирования фасеточных (межпозвонковых) и крестцово-подвздошных суставов,

— наличие энтезопатий — воспалительного поражения сухожилий в местах их прикрепления в области гребней подвздошных костей, седалищных бугров, большого вертела, локтевого отростка, пяточного бугра, надколенника.

Тем менее, в настоящее время критерии ДИСГ продолжают обсуждаться. Некоторые авторы считают, что вышеперечисленные критерии относятся к поздней стадии заболевания [14]. Основным критерием диагностики ДИСГ, который используют все исследователи, было обызвествление продольной связки с образованием мостиков в передней части нескольких позвонков [15]. При этом заболевание чаще начинается в грудном отделе позвоночника, менее выражено слева [14]. Высказывается предположение, что более выраженные изменения передней продольной связки позвоночника справа связаны с пульсацией аорты, препятствующей обызвествлению [14].

В представленном клиническом случае у пациентки при рентгенографии грудного отдела позвоночника определяется обызвествление передней продольной связки позвоночника, распространяющаяся более чем на 4 соседних позвонка, более выраженное справа, грубые остеофиты с образованием скоб, дегенеративные изменения межпозвонковых дисков выражены не сильно — такие изменения относятся к диагностическим критериям этого заболевания.

Результаты дополнительных исследований — МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, МРТ крестцово-подвздошного сочленения — свидетельствуют об отсутствии распространения процессов окостенения на другие отделы позвоночника, кроме нижне-грудного отдела. Результаты физикального осмотра — проба Шобера, экскурсия грудной клетки, тест козелок-стена свидетельствуют об отсутствии ограничении подвижности разных отделов позвоночника.

Помимо рентгенологической картины, характерной для болезни Форестье, у пациентки имеется ожирение 2 ст., в анализах крови определяется дислипидемия 2а типа, отсутствуют лабораторные признаки воспаления, нарушения кальциевого обмена, анализ крови на наличие *HLAB27* отрицательный — все это свидетельствует в пользу невоспалительного характера гиперостоза. Такие лабораторные и клинические показатели согласуются с литературными данными. Так, в исследование Pini SF, et al. [16] было включено 1545 женщин в постменопаузе (средний возраст 62±9 лет), среди них — 8,2% имели ДИСГ, и у них достоверно чаще встречались

ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия и СД 2 типа ($p < 0,05$), однако по уровню липидов достоверных различий не получено [5].

У пациентки выявлены начальные проявления ДИСГ, локализующиеся в нижне-грудном отделе позвоночника. Боль в ягодичной области связана с люмбоишалгией на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, которая купировалась после курса эторикоксиба и толперизона по схеме невролога.

Кроме ДИСГ, во время диспансеризации у пациентки на маммограмме был выявлен КАМЖ, который так же, как и ДИСГ, имеет общие с ССЗ факторы риска — возраст, артериальную гипертензию, СД, гиперлипидемию [10, 11]. Помимо связи с ССЗ, наличие КАМЖ может указывать на такие заболевания, как СД, хроническая болезнь почек, остеопороз [10, 17, 18]. У пациентки за 3 года увеличилась степень тяжести кальциноза артерий в обеих МЖ, достигнув в левой тяжелой степени. В литературе имеется данные, что прогностическая значимость КАМЖ зависит от степени его выраженности и тяжелый кальциноз имеет более сильную связь с ССЗ, чем легкий [10], поэтому требуется незамедлительно начать проведение профилактических мероприятий.

В доступной литературе не найдены работы о связи ДИСГ и КАМЖ. И хотя оба состояния связаны с кальцификацией тканей, по-видимому, механизмы развития этих патологических состояний различны. У пациентов с ДИСГ помимо избыточного окостенения скелета чаще выявляется сосудистая кальцификация — кальциноз грудного отдела аорты; авторы высказывают гипотезу, что ДИСГ и кальциноз грудного отдела аорты — это разные стадии развития одного и того же патологического процесса [2], при этом указывается, что отложение кальция происходит именно в медиальной оболочке аорты [19].

Возможными причинами развития медиального кальциноза артерий являются остеогенная трансдифференцировка сосудистых гладкомышечных клеток, накопление фосфата кальция с образованием кристаллов гидроксиапатита и другие процессы, аналогичные образованию костной ткани [20]. Работы последних лет указывают, что нарушения минерального обмена могут лежать в основе формирования медиального кальциноза как в артериях МЖ, так и в других сосудистых бассейнах [20].

Литература/References

- Kim S-K, Choi B-R, Kim C, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea. *J Rheumatol*. 2004; 31(10):2032-5.
- Harlianto NI, Westerink J, Hol ME, et al. for the UCC-SMART Study Group. Patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis have an increased burden of thoracic aortic calcifications. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2):rkac060. doi:10.1093/rap/rkac060.
- Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: The MrOS study. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:131-8. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.01.001.
- Dąbrowski M, Kubaszewski Ł. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis of Cervical Spine with Dysphagia-Molecular and Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4255. doi:10.3390/ijms22084255.

Ограничения исследования. В настоящее время пациентка отказалась от проведения рентгенографии крестцово-подвздошного сочленения и рентген-денситометрии поясничного отдела позвоночника во избежание излишней лучевой нагрузки. Мы не смогли предоставить маммограммы от 2022г в связи с техническими проблемами (замена оборудования), но степень тяжести КАМЖ в 2022 и 2025гг оценивалась одним и тем же врачом. Анализ крови на паратгормон не проводился, но был рекомендован пациентке.

Заключение

В клиническом случае продемонстрировано сочетание двух параллельно развивающихся форм кальциноза — ДИСГ и КАМЖ, что, вероятно, указывает на общность развития этих процессов и может дать новый толчок к изучению возможных причин кальцификации и пониманию развития сосудистого кальциноза в целом.

Можно также предположить, что наличие КАМЖ на маммограмме является не только маркером повышенного ССР, но и системных заболеваний, сопровождающихся кальцификацией соединительной ткани, что требует дополнительного изучения.

В настоящее время способа замедлить как кальцификацию скелета при ДИСГ, так и развитие сосудистого кальциноза не существует. Тем не менее, необходимо учитывать, что оба состояния ассоциируются со значимым увеличением риска ССЗ, поэтому важно уделять внимание имеющимся у пациента факторам риска и направить усилия на их коррекцию и выявление бессимптомных форм других хронических неинфекционных заболеваний.

Информированное согласие. У пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Отношения и деятельность. Статья выполнена в рамках госзадания ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России "Автоматическое определение кальциноза артерий молочной железы на цифровых маммограммах для выявления женщин с вероятностью сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний при проведении маммографии", госрегистрация № 124013100901-6.

5. Mader R, Novofestovski I, Adawi M, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:361-5. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.01.010.
6. Oudkerk SF, Hoesein FAAM, Mali WPTHM, et al. Subjects with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis have an increased burden of coronary artery disease: An evaluation in the COPDGene cohort. *Atherosclerosis.* 2019;287:24-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.030.
7. Orden AO, David JM, Díaz RP, et al. Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and aortic valve sclerosis. *Medicina (B Aires).* 2014;74(3):205-9.
8. Lantsman CD, Brodov Y, Matetzky S, et al. No correlation between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and coronary artery disease on computed tomography using two different scoring systems. *Acta Radiol.* 2023;64(2):508-14. doi:10.1177/02841851221090890.
9. Harlianto NI, Oosterhof N, Foppen W, et al. for the UCC-SMART-Study group. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with incident stroke in patients with increased cardiovascular risk. *Rheumatology.* 2022;61:2867-74. doi:10.1093/rheumatology/keab835.
10. 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.
11. 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.
12. Margolies L, Salvatore M, Hecht HS, et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:350-60. doi:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
13. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis.* 1985;11(2):325-51.
14. Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a lack of consensus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):1123-34.
15. Mader R, Buskila D, Verlaan J-J, et al. Developing new classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: back to square one. *Rheumatology.* 2013;52(2):326e30.
16. Pini SF, Pariente E, Olmos JM, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and trabecular bone score (TBS) in postmenopausal women: The Camargo cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;61:152217. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152217.
17. Van Berkel B, van Ongeval Ch, van Craenenbroeck AH, et al. Prevalence, progression and implications of breast artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):295-302. doi:10.1093/ckj/sfab178.
18. Atci N, Elverici E, Kurt RK, et al. Association of breast arterial calcification and osteoporosis in Turkish women. *Pak J Med Sci.* 2015;31(2):444-7. doi:10.12669/pjms.312.6120.
19. Desai MY, Cremer PC, Schoenhagen P. Thoracic aortic calcification: diagnostic, prognostic, and management considerations. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1012-26. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.023.
20. 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.

Транзиторный подъем сегмента ST при эндоваскулярном закрытии открытого овального окна: клинический случай

Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Мусаев А. С., Щелкова Г. В.

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

Введение. Частота осложнений эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО) считается невысокой, но для большинства из них она точно не установлена. Наиболее серьезными интраоперационными осложнениями являются повреждение стенок сердца и сосудов с развитием кровотечения, неправильное расположение окклюдера, тромбоэмболия, воздушная эмболия. Сообщения о тяжелых и потенциально летальных осложнениях единичны, в связи с чем их рассмотрение, а также определение тактики лечения является актуальным.

Краткое описание. Пациентка К., 36 лет, перенесла ишемический инсульт. При обследовании выявлено ООО со значительным шунтированием. С целью профилактики повторных ишемических событий рекомендовано эндоваскулярное закрытие ООО. Во время операции зарегистрирован подъем сегмента ST в отведениях II и III. На селективной коронарной ангиографии: дистальные отделы заднебоковой и задней нисходящей артерии не контрастируются. Интракоронарно введен нитроглицерин, что привело к восстановлению кровотока в артерии. После стабилизации состояния пациентки эндоваскулярное закрытие ООО было успешно завершено, окклюдер имплантирован.

Дискуссия. Возможными причинами интраоперационного подъема сегмента ST являются воздушная эмболия пузырьками воздуха, оставшимися в системе доставки после промывания, ме-

ханическое раздражение межпредсердной перегородки. Меры профилактики включают тщательное промывание системы доставки и выбор размера окклюдера в соответствии с анатомическими особенностями сердца.

Ключевые слова: ишемический инсульт, эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, осложнение, подъем сегмента ST, воздушная эмболия, профилактика, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/08-2025

Рецензия получена 28/08-2025

Принята к публикации 02/09-2025



Для цитирования: Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Мусаев А. С., Щелкова Г. В. Транзиторный подъем сегмента ST при эндоваскулярном закрытии открытого овального окна: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4541. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4541. EDN: FBFSNE

Transient ST-segment elevation in endovascular patent *foramen ovale* closure: a case report

Tereshchenko A. S., Merkulov E. V., Musaev A. S., Shchelkova G. V.
Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Introduction. The complication rate of endovascular patent *foramen ovale* (PFO) closure is considered low. However, for most of complications, the rate has not been precisely determined. The most serious intraoperative complications include damage to the heart wall and vessels with bleeding, malpositioned occlude device, thromboembolism, and air embolism. Reports of severe and potentially fatal complications are rare, making their consideration and the determination of treatment strategies crucial.

Brief description. Patient K. aged 36 years had an ischemic stroke. Examination revealed a PFO with significant bypass grafting. Endovascular closure of the PFO was recommended to prevent recurrent ischemic events. During surgery, ST segment elevation was recorded in leads II and III. Selective coronary angiography revealed no contrast enhancement in the distal posterolateral and posterior descending

arteries. Intracoronary nitroglycerin was administered, which restored flow in the artery. After the patient's condition stabilized, endovascular closure of the PFO was successfully completed, and an occluder was implanted.

Discussion. Possible causes of intraoperative ST segment elevation include gas embolism from air bubbles remaining in the delivery system after flushing, and mechanical irritation of the interatrial septum. Preventive measures include thorough flushing of the delivery system and selection of the occluder size based on heart anatomy.

Keywords: ischemic stroke, endovascular patent *foramen ovale* closure, complication, ST segment elevation, air embolism, prevention, case report.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: adnamm99@mail.ru

[Терещенко А. С. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-4198-0522, Меркулов Е. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575, Мусаев А. С.* — аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1864-4296, Щелкова Г. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9053-6030].

Адреса организаций авторов: ФГБУ НИИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, ул. акад. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, akad Chasova str., 15A, Moscow, 121552, Russia.

Tereshchenko A. S. ORCID: 0000-0002-4198-0522, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575, Musaev A. S.* ORCID: 0000-0003-1864-4296, Shchelkova G. V. ORCID: 0000-0002-9053-6030.

*Corresponding author: adnam99@mail.ru

For citation: Tereshchenko A. S., Merkulov E. V., Musaev A. S., Shchelkova G. V. Transient ST-segment elevation in endovascular patent *foramen ovale* closure: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4541. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4541. EDN: FBFSNE

Received: 11/08-2025

Revision Received: 28/08-2025

Accepted: 02/09-2025

ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, КАГ — коронароангиография, МПП — межпредсердная перегородка, ООО — открытое овальное окно, ПКА — правая коронарная артерия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, RoPE — Risk of Paradoxical Embolism Score (шкала риска парадоксальной эмболии).

Ключевые моменты

- Открытое овальное окно может становиться причиной развития ишемического инсульта.
- Серьезные осложнения эндоваскулярного закрытия открытого овального окна развиваются редко, в связи с чем их точная частота не установлена, а тактика лечения не разработана.
- Клинический случай демонстрирует интраоперационный подъем сегмента ST, который мог быть вызван воздушной эмболией.
- В качестве профилактики предлагается тщательно промывать систему доставки до исчезновения пузырьков воздуха.

Key messages

- A patent *foramen ovale* can cause ischemic stroke.
- Serious complications of endovascular closure of a patent *foramen ovale* are rare, therefore their exact rate is unknown, and treatment strategies have not been developed.
- A case demonstrates intraoperative ST segment elevation, which could have been caused by an air embolism.
- As a preventative measure, the delivery system should be flushed until air bubbles disappear.

Введение

Открытое овальное окно (ООО) относится к малым anomalies развития сердца и выявляется у ~20-35% взрослого населения [1]. Чаще всего ООО не проявляется клинически, но при парадоксальной эмболии приводит к развитию ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, мигрени с аурой и др. [2, 3]. С целью профилактики повторных ишемических событий назначается пожизненная антиромбоцитарная терапия или выполняется эндоваскулярное закрытие ООО [4].

Эффективность операции продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований и метаанализов, а частота осложнений при эндоваскулярном закрытии ООО считается невысокой [5-7]. Среди интраоперационных осложнений наиболее серьезными являются повреждение стенки предсердий и сосудов с развитием кровотечения, неправильное расположение окклюдера, тромбоэмболия, воздушная эмболия [3]. Сообщения о тяжелых и потенциально летальных осложнениях единичны, в связи с чем их рассмотрение, а также определение тактики лечения является актуальным.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациентка К., 36 лет, 24.05.2025 перенесла ишемический инсульт в правом каротидном бассейне с левосторонним гемипарезом.

При обследовании обнаружено ООО — на чреспищеводной эхокардиографии пузырьковая проба положительная, >20 пузырьков, что свидетельствует о значительном шунтировании крови справа налево. На сегодняшний день основными показаниями для эндоваскулярного закрытия ООО являются перенесенный криптогенный инсульт, транзиторная ишемическая атака, а также наличие у пациента изнурительной мигрени, при которой не было пользы от традиционной медикаментозной терапии. Риск парадоксальной эмболии по шкале RoPE (Risk of Paradoxical Embolism Score) у данной больной составил 7 баллов, что свидетельствует о том, что перенесенный инсульт с высокой долей вероятности (~90%) связан с ООО. 14.07.2025 пациентка поступила для эндоваскулярного закрытия ООО в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

Результаты физикального осмотра. При осмотре состояние удовлетворительное. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений — 62 уд./мин. Грубая неврологическая симптоматика отсутствует.

Предварительный диагноз. Диагноз: Q21.8 Малая аномалия развития сердца: ООО.

Временная шкала: рисунок 1.

Диагностическая оценка. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 89 уд./мин, отклонение электрической

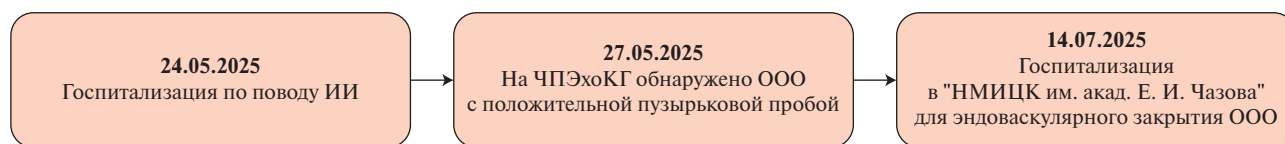


Рис. 1 Временная шкала.

Примечание: ИИ — ишемический инсульт, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ООО — открытое овальное окно.

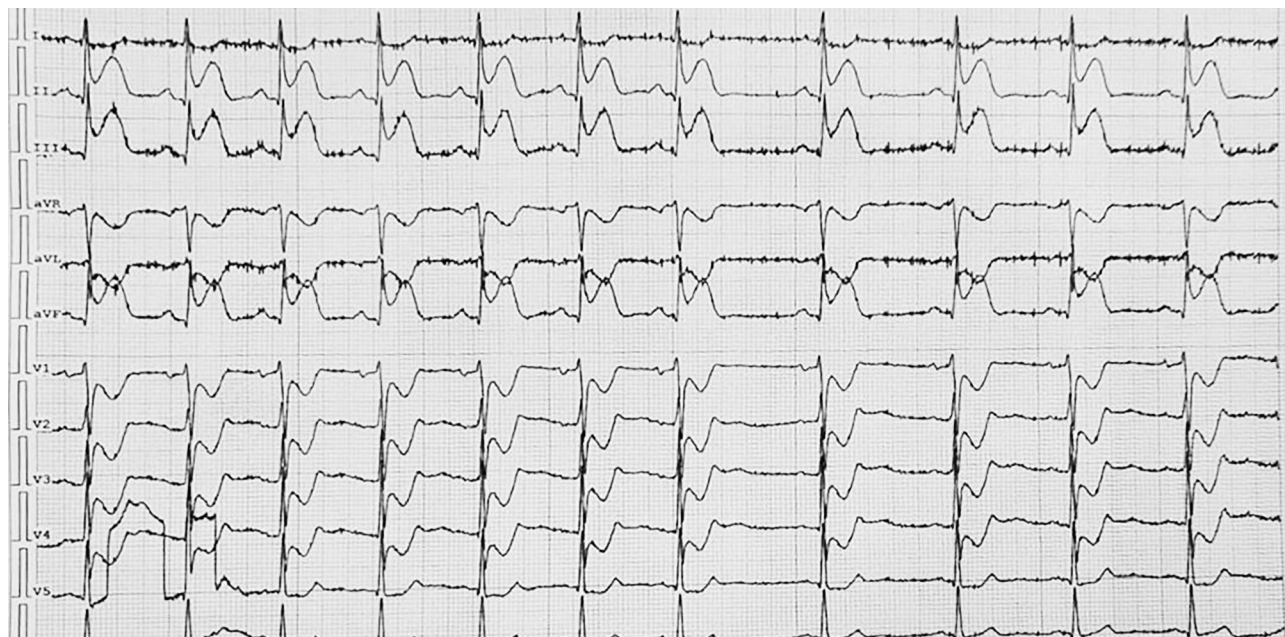


Рис. 2 Подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF на ЭКГ.

Таблица 1

Шкала риска парадоксальной эмболии (RoPE)

Характеристики	Баллы
Шкала RoPE	
В анамнезе НЕТ артериальной гипертензии	1
В анамнезе НЕТ сахарного диабета	1
НЕТ перенесённого ранее инсульта/ТИА	1
Пациент НЕ курит	1
При визуализации — кортикальный инсульт	1
Возраст (годы)	
• 18-29	5
• 30-39	4
• 40-49	3
• 50-59	2
• 60-69	1
• ≥70	0

Примечание: шкала RoPE связана с вероятностью того, что ООО, обнаруженное при развитии криптогенного инсульта, было патогенетически связано с инсультом, скорее чем случайные находки. ТИА — транзиторная ишемическая атака.

оси сердца влево. На чреспищеводной эхокардиографии подтверждено наличие ООО диаметром 2 мм, длина тоннеля 8 мм, выбухание межпредсердной перегородки (МПП) в полость правого предсердия на 6-8 мм. Балл по шкале RoPE составил 7

(таблица 1). Шкала ранжирована от 0 до 10, где значения 0-3 показывают незначительную вероятность того, что инсульт вызван ООО, а значение ≥7 соответствует ~90% вероятности того, что инсульт вызван ООО.

Клинический диагноз. Клинический диагноз: Q21.8 Малая аномалия развития сердца: ООО.

Медицинские вмешательства. Эндоваскулярное закрытие ООО выполнялось под местной анестезией раствором лидокаина 2% — 20 мл. В правую общую бедренную вену был установлен интродьюсер 6,0 Fr, по которому под контролем рентгеноскопии через ООО в левое предсердие заведен диагностический катетер MP2 — 6 Fr. Через диагностический катетер в верхнюю левую легочную вену заведен жесткий проводник SuperStiff. По нему в левое предсердие заведена система доставки Occlutech Delivery Set 9F (Occlutech, США) и окклюдер Figulla Flex II UNI 28,5 мм (Occlutech, США).

Во время раскрытия левопредсердного диска окклюдера пациентка почувствовала резкое недомогание с выраженным болевым синдромом загрудинной локализации. На кардиомониторе регистрировалась гипотония (до 60/30 мм рт.ст.) и брадикардия (38 уд./мин), на ЭКГ подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF (рисунок 2).

При интраоперационной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечается отсутствие сократимости правого желудочка, признаков гемопноады нет. У пациентки отмечалась остановка кровообращения, незамедлительно начат непрямой массаж сердца. На фоне реанимационных мероприятий, которые длились в течение 7 мин, под местной анестезией (р-р лидокаина 2% — 20 мл) пунктирована правая общая бедренная артерия и установлен интродьюсер 6F. В устье ствола левой коронарной артерии установлен диагностический катетер JL-4 6F и выполнена селективная коронарная ангиография (КАГ), по результатам которой артерии интактны. Далее в устье правой коронарной артерии (ПКА) был установлен диагностический катетер JR-4 6F и выполнена селективная КАГ, по данным которой дистальные отделы заднебоковой и задней нисходящей артерии не контрастируются (рисунок 3).

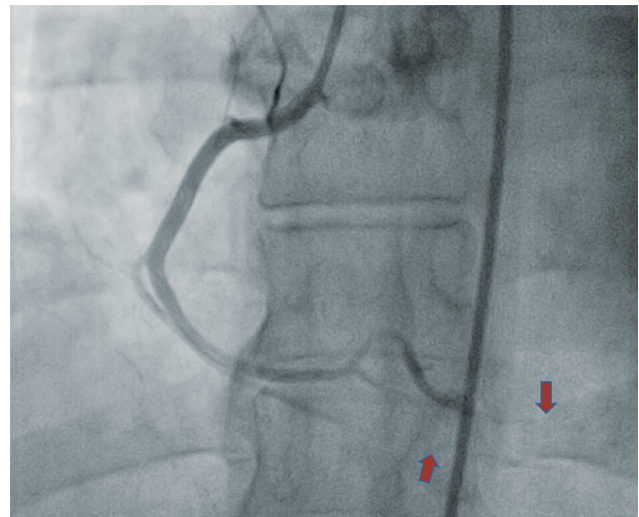


Рис. 3 КАГ. Отсутствие контрастирования в дистальных отделах ПКА, степень кровотока TIMI 0-1.

Интракоронарно введен нитроглицерин в дозировке 250 мкг. При повторной ангиографии ПКА через 2 мин артерия проходима на всем протяжении (рисунок 4). Спонтанное восстановление сердечной деятельности. Прекращение реанимационных мероприятий, на кардиомониторе отмечается снижение сегмента ST во II, III и AVF отведениях, через несколько минут регистрировалось возвращение ЭКГ к исходной, сознание ясное, в месте и по времени пациентка ориентирована правильно.

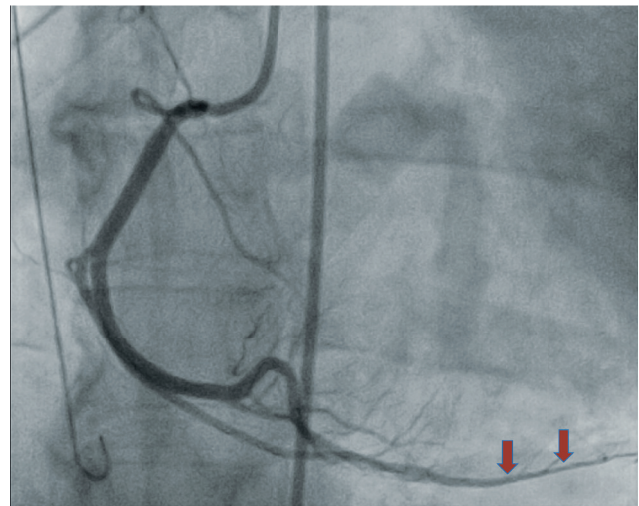


Рис. 4 Селективная КАГ. Дистальные отделы ПКА контрастируются полностью, степень кровотока TIMI 3.

После стабилизации общего состояния и гемодинамики по жесткому проводнику повторно заведена система доставки и имплантирован окклюдер Figulla Flex II UNI 28,5 мм (Occlutech, США). По результатам интраоперационного ЭхоКГ-исследования устройство расположено анатомически правильно, плотно фиксировано на МПП, кровоток по периметру и через устройство отсутствует (рисунок 5).



Рис. 5 Положение имплантированного окклюдера.

Динамика и исходы. Уровень тропонинов интраоперационно, а также в послеоперационном периоде лабораторно не измерялся. Пациентка 2 сут. провела в палате интенсивной терапии под наблюдением. Была консультирована неврологом: сознание ясное, в месте, времени ориентирована правильно. Общемозговых и менингеальных знаков нет, данных за острое нарушение мозгового кровообращения выявлено не было. На контрольной ЭхоКГ перед выпиской: в проекции МПП тень окклюдера без признаков резидуального сброса. Камеры сердца не увеличены, стенки не утолщены. Зон нарушения локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Глобальная сократимость левого желудочка удовлетворительная. Назначена двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. на 6 мес.) для профилактики тромбоэмболических осложнений. Выписана через 5 дней в удовлетворительном

состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Обсуждение

Подъем сегмента ST во время эндоваскулярного вмешательства является редким осложнением, точная частота которого не установлена. De la Torre JM, et al. (2002) [8] опубликовали анализ 8 операций по эндоваскулярному закрытию дефекта МПП (ДМПП) с применением окклюдера Amplatzer. В 6 случаях был зафиксирован транзиторный подъем сегмента ST во II и III отведениях. Авторы предполагают, что одной из причин данного осложнения могла быть воздушная эмболия, развившаяся при попадании пузырьков воздуха, оставшихся в интродьюсере после его промывания. Также допускается, что подъем сегмента ST мог быть спровоцирован механическим воздействием устройства на МПП и возможными исходными патологическими изменениями миокарда. Чаще всего поражается ПКА, связывают это с тем, что ее устье по сравнению с устьем левой коронарной артерии расположено выше при положении пациента лежа на спине.

Vijayvergiya R, et al. (2016) описали [9] клинический случай подъема сегмента ST в нижних отведениях при эндоваскулярном закрытии ДМПП во время раскрытия левопредсердного диска окклюдера Amplatzer. В данной работе авторы описывают окклюзию ПКА в среднем сегменте, а также воздушный эмбол дистальнее места окклюзии. Причиной воздушной эмболии авторы считают пузырьки воздуха, оставшиеся в системе доставки.

Случай подъема сегмента ST во время радиочастотной абляции был опубликован Guragai N, et al.

(2020) [10]. На КАГ наблюдался выраженный спазм ПКА, огибающей артерии, передней нисходящей артерии и артерии тупого края. Предполагается, что причинами осложнения могло быть раздражение стенок сердца в области коронарного синуса с распространением возбуждения на коронарные артерии.

Анализируя мировую литературу, а также наш клинический случай, можно сделать вывод о том, что транзиторное повышение сегмента ST при эндоваскулярном закрытии ООС могли спровоцировать пузырьки воздуха, оставшиеся в системе доставки окклюдера, но нельзя забывать о том, что сам окклюдер может вызывать изменения на ЭКГ за счет механического раздражения структур сердца.

Заключение

Представляется важным повышение осведомленности специалистов, выполняющих эндоваскулярное закрытие ООС и ДМПП, о возможных серьезных осложнениях манипуляции и подходах к их купированию. При интраоперационном подъеме сегмента ST тактика лечения заключается в восстановлении коронарного кровотока, поддержании гемодинамики, а также обеспечении высокого уровня сатурации кислорода. Меры профилактики включают тщательное промывание системы доставки с целью удаления пузырьков воздуха и выбор размера окклюдера в соответствии с анатомическими особенностями сердца для предотвращения дополнительного механического раздражения.

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

Литература/References

1. Sposato LA, Albin CSW, Elkind MSV, et al. Patent Foramen Ovale Management for Secondary Stroke Prevention: State-of-the-Art Appraisal of Current Evidence. *Stroke*. 2024;55(1):236-47. doi:10.1161/STROKEAHA.123.040546.
2. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019;11(4):14-21. (In Russ.). Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. doi:10.14412/2074-2711-2019-4-14-21.
3. Tereshenko AS, Merkulov EV, Arutyunyan GK. The patent foramen ovale. Harmless anomaly or a silent risk? M: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 2024. p. 128. (In Russ.) Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Арутюнян Г. К. Открытое овальное окно: безопасная находка или скрытая угроза? М.: Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова, 2024. p. 128. ISBN: 978-5-93856-767-2.
4. Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022;1(4):100039. doi:10.1016/j.jscai.2022.100039.
5. Schulze V, Lin Y, Karathanos A, et al. Patent foramen ovale closure or medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(9):745-55. doi:10.1007/s00392-018-1224-4.
6. Zhang QQ, Lu JJ, Yan MY, et al. The Efficacy of Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure on Migraine: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6643266. doi:10.1155/2021/6643266.
7. Varotto L, Bregolin G, Paccanaro M, et al. Network meta-analysis on patent foramen ovale: is a stroke or atrial fibrillation worse? *Neurol Sci*. 2021;42(1):101-9. doi:10.1007/s10072-020-04922-4.
8. De la Torre Hernandez JM, Fernandez-Valls M, Vazquez de Prada JA, et al. Transient ST Elevation: a Finding that May Be Frequent in Percutaneous Atrial Septal Defect Closure in Adults. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):686-8. Spanish. doi:10.1016/s0300-8932(02)76679-7.
9. Vijayvergiya R, Shrivastava S. Coronary air embolism during transcatheter closure of atrial septal defect. *Indian Heart J*. 2016;68(2):S79-80. doi:10.1016/j.ihj.2016.01.007.
10. Guragai N, Rampal U, Vasudev R, et al. Coronary vasospasm complicating atrial fibrillation ablation: a case report and review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(4):346-9. doi:10.1080/20009666.2020.1774252.

