

# Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Издается с 2017 года  
Выходит 2 раза в год

ТОМ 8 №1, 2024 январь-июнь

## Адрес для писем:

220006,  
г. Минск, ул. Ленинградская, 6, каб. 2  
Тел.: 363–88–92  
E-mail: emcardio@bsmu.by

Свидетельство  
о государственной регистрации  
средств массовой  
информации №1886  
от 08.08.2017 г., выданное  
Министерством информации  
Республики Беларусь

## Подписной индекс

в каталоге «Белпочты» – **00666**,  
в Интернет-каталоге  
«Пресса по подписке»  
(через электронный каталог  
на сайтах: [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)  
и [www.akc.ru](http://www.akc.ru)) – **75089**

## Подписано в печать

05.07.2024 г.

Бумага мелованная  
Печать офсетная  
Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>  
Усл. печ. л. 18,6  
Тираж 100 экз.  
Заказ

Отпечатано  
в ОАО «Полиграфкомбинат  
им. Я. Коласа»  
Ул. Корженевского, 20.  
220024, г. Минск  
ЛП № 02330/32 от 2.08.2018 г.  
Выд. Министерством информации  
Республики Беларусь

© **Белорусский  
государственный  
медицинский  
университет,  
2024**

## Учредитель

Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»  
220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83  
<https://www.bsmu.by>

## Главный редактор

**Митьковская Наталья Павловна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой кардиологии и внутренних  
болезней учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»,  
Директор государственного учреждения  
«Республиканский научно-практический центр  
«Кардиология»

## Ответственный секретарь

**Петрова Екатерина Борисовна**  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»

## Секретарь

**Ласкина Ольга Валерьевна**  
старший преподаватель кафедры кардиологии  
и внутренних болезней учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

### **Редакционная коллегия:**

Гелис Л.Г., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Григоренко Е.А., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Губкин С.В., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Данилова Л.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Дзядзько А.М., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Карпов И.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Козловский В.И., д-р мед. наук, проф. (Витебск, Беларусь)  
Копытов А.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Медведева Е.А., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Островский А.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Петрова М.Н., канд. филол. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Пристром А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Руденко Э.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Руденок В.В., председатель редколлегии, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Рузанов Д.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Саливончик Д.П., д-р мед. наук, проф. (Гомель, Беларусь)  
Сидорович Э.К., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Сикорский А.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Суджаева О.А., д-р мед. наук (Минск, Беларусь)  
Усс А.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Цапаева Н.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Янушко А.В., канд. мед. наук, доцент (Гродно, Беларусь)

### **Редакционный совет:**

#### **(Международный консультативный комитет)**

Абельская И.С., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Азимферей Леонард, д-р мед. наук, проф. (Тымзгу-Мумреш, Румыния)  
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)  
Бедельбаева Г.Г., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)  
Беляева Л.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Висмонт Ф.И., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Гурина Н.С., д-р биол. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Джунусбекова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)  
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)  
Дударенко С.В., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)  
Жебентяев А.И., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)  
Камилова У.К., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан)  
Кибира Сатоши, д-р мед. наук, проф. (Акита, Япония)  
Козиолова Н.А., д-р мед. наук, проф. (Пермь, Российская Федерация)

Костюк Вильям, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)  
Красный С.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Кубарко А.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Кульчицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Линн Томми, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)  
Мрочек А.Г., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Оганов Р.Г., акад. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)  
Островский Ю.П., председатель редсовета, акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Першаген Йоран, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)  
Пиневиц Д.Л., Министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)  
Ребров А.П., д-р мед. наук, проф. (Саратов, Российская Федерация)  
Руд Чарльз, д-р наук, проф. (Портленд, США)  
Руммо О.О., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Скугаревский О.А., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Снежицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Гродно, Беларусь)  
Тифи Патрик, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)  
Третьяк С.И., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Федорук А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Хирманов В.Н., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)  
Хишова О.М., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)  
Хрыщанович В.Я., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)  
Царенков В.М., д-р фарм. наук, проф. (Минск, Беларусь)

### **Издательская группа:**

Балыш Е. М., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Герасименко Д.С., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Корженевская Ю.А. (Минск, Беларусь)  
Мазаник Ю.Н. (Минск, Беларусь)  
Мартусевич Н.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Пинчук А.В., магистр фарм. наук (Минск, Беларусь)  
Плешко А.А. (Минск, Беларусь)  
Пыко А.А., канд. мед. наук (Стокгольм, Швеция)  
Рачок Л.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Рустамов М.Н., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Сахнова О.И., магистр филол. наук (Минск, Беларусь)  
Статкевич Т.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Шибeko Н.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Жук Л.И., редактор (Минск, Беларусь)

# Содержание

## ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Н.А. Шибeko ..... 2062

## МАСТЕР-КЛАСС

Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев

**МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (ЧАСТЬ 2): «ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОБЯЗАННОСТИ» СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ** ..... 2063

И.С. Романова, И.Н. Кожанова, О.Ф. Кардаш, С.А. Мацкевич, В.В. Сиренко, В.Я. Хрыщанович, Н.В. Климчук, Н.В. Кулешов, И.А. Козич, А.А. Пичугина, И.В. Смирнова, Т.А. Чак, А.А. Королева

**ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ** ..... 2073

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

А.С. Гарипов, И.В. Патеюк, В.И. Терехов

**ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ** ..... 2086

Д.С. Герасимёнок, С.И. Кузнецова, Н.П. Митьковская

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БЕССИМПТОМНОЙ ДЕПРЕССИИ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ** ..... 2098

Н.Ю. Григорьева, Е.В. Королева, М.О. Петрова, Е.В. Кондакова, И.С. Петелина

**ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА** ..... 2105

К.А. Курилович, К.С. Комиссаров, О.В. Красько

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА С УЧЕТОМ ОЦЕНКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ С 5-ОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** ..... 2113

Е.Б. Петрова, О.Н. Шишко, М.Г. Колядко, Т.В. Статкевич, С.В. Черняк, О.Н. Попель, Н. Ганаатпишесанани, А.А. Плешко, Н.П. Митьковская

**ВТОРИЧНАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ** ..... 2126

Н.П. Стриго, В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.П. Бурый, И.Л. Татарикая, Л.П. Сапун

**ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОТЯЖЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: НАХОДКИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ** ..... 2137

Н.Л. Цапаева, Э.А. Калилец, С.Ф. Золотухина, Р.Г. Бережной

**ДЕПРИВАЦИЯ СНА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И УМЕНЬШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЮ** ..... 2146

## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. Карпуть, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат, О.А. Горустович, Ю.И. Карпович, В.Р. Шулика, А.Ю. Рубинский, Т.А. Смирнова, М.Г. Колядко, М.А. Перепечай, А.С. Бабенко

**СВЯЗЬ УРОВНЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ** ..... 2151

## ИНТЕРЕСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.О. Кадочкин, Д.А. Пилант, К.В. Дроздовский, Е.К. Рудич

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ТРАКТА МАХАЙМА У ПАЦИЕНТА С АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДОЙ И АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ** ..... 2163

С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, А.А. Ефимова, Н.Н. Чакова

**ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (2023)** ..... 2168

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Циньци Ван, Л.Г. Шестакова, И.А. Колесник, Цзяньсюнь Дин, Тяньмэнь Сунь, Вэньлян Ли, Ю.П. Островский, Ю.Г. Алексеев

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕНОСЧИКОВ КИСЛОРОДА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ОРГАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ** ..... 2181

А.А. Пасюк, Н.А. Трушель

**ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПОЛУЛУННЫХ ЗАСЛОНОВ КЛАПАНА АОРТЫ И ЛЕГОЧНОГО СТОЛА** ..... 2187

Н.Н. Протьюк, А.В. Горюнов, Н.С. Дергач, Г.Д. Ситник, Н.В. Шпигун, С.С. Боричевский, В.А. Костюков, И.В. Патеюк

**ТРЕВОЖНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ** ..... 2193

В.Г. Цапаев

**ТРИ ВОПРОСА МЕДИЦИНСКОЙ ИНТЕЛЛИГЕНЦИИ: «ЧТО ДЕЛАТЬ С ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССОМ; КТО ВИНОВАТ В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СТАРЕНИИ И НУЖНО ЛИ ПРИНИМАТЬ АНТИОКСИДАНТЫ?»** ..... 2201

# Contents

## EDITOR'S ARTICLE

N.A. Shibeko..... 2062

## MASTER-CLASS

N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev

**MICROCIRCULATION (PART 2): «FUNCTIONAL RESPONSIBILITIES» OF MICROCIRCULATION SYSTEM** ..... 2063

I. Romanova, I. Kozhanova, O. Kardash, S. Mackevich, V. Sirenko, V. Hryshchanovich, N. Klimchuk, N. Kuleshov, I. Kozich, A. Pichugina, I. Smirnova, T. Chak, A. Koroleva

**PREVENTION OF VENOUS THROMBOSIS IN SURGICAL PRACTICE**..... 2073

## ORIGINAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS

A. Harypau, I. Patsiyak, V. Terehov

**MYOCARDIAL PERFUSION AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH LONG-TERM VENTRICULAR PACING IN THE LONG PERIOD** ..... 2087

D.S. Herasimonak, S.I. Kuznetsova, N.P. Mitkovskaya

**RISK STRATIFICATION OF POSTOPERATIVE ASYMPTOMATIC ST-SEGMENT DEPRESSION IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS** ..... 2098

N.Y. Grigorieva, E.V. Koroleva, M.O. Petrova, E.V. Kondakova, I.S. Petelina

**MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION AND CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASES** ..... 2105

K.A. Kurylovich, K.S. Komissarov, O.V. Krasko

**DEATH RISK STRATIFICATION IN PATIENTS AGED 60 YEARS AND OLDER WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE USING FRAILTY ASSESSMENT AND COMORBIDITY EVALUATION** ..... 2113

E.B. Petrova, O.N. Shishko, M.G. Kaliadka, T.V. Statkevich, S.V. Chernyak, A.N. Popel, N. Ghanaatpishehsanani, A.A. Pleshko, N.P. Mitkovskaya

**SECONDARY DISLIPIDEMIA AND ARTERIAL STIFFNESS IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS**..... 2125

N. Strygo, V. Stelmashok, O. Polonetsky, A. Zatsepin, A. Zakharevich, A. Buryi, I. Tataritskaya, L. Sapun

**CHARACTERISTICS OF VESSEL WALL REMODELING AFTER ENDOVASCULAR CORRECTION OF LONG CORONARY LESIONS: OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS**..... 2138

N.L. Tsapaeva, E.A. Kalilets, S.F. Zolotuhina, R.G. Berazhnoi

**SLEEP DEPRIVATION IN SERVICEMEN AS A FACTOR REDUCING PERFORMANCE AND DETERIORATING THE EFFECTIVENESS OF JOB TASK EXECUTION** ..... 2146

## FUNDAMENTAL STUDIES

Irina A. Karputs, Victor A. Snezhitskiy, Mikhail N. Kurbat, Volga A. Harustovich, Yulia I. Karpovich, Valiantsina R. Shulika, Alexander Y. Rubinskij, Tatiana A. Smirnova, Maryna H. Kaliadka, Mariya A. Perapechai, Andrei S. Babenka

**ASSOCIATION OF TEST LEVELS OF CARDIAC DAMAGE AND METALLOPROTEINASES WITH THE DEVELOPMENT OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST MALIGNANCIES 12 MONTHS AFTER THE END OF CHEMOTHERAPY**..... 2152

## AN INTERESTING CLINICAL CASE

V. Kadochkin, D. Pilant, K. Drozdovski, E. Rudich

**A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL HEART CONDUCTION SYSTEM PACING AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF MAHEIM TRACT IN A PATIENT WITH ATRIOVENTRICULAR BLOCK AND ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY** ..... 2163

S. Komissarova, N. Rineiska, A. Efimova, N. Chakova

**REVISED EUROPEAN TASK FORCE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (2023)**..... 2168

## REVIEWS AND LECTURES

Qinqi Wang, Liana Shestakova, Irina Kolesnik, Jianxun Ding, Tianmeng Sun, Wenliang Li, Youry Ostrovsky, Yury Aliakseyeu

**PRACTICAL APPLICATIONS OF HEMOGLOBIN-BASED OXYGEN CARRIERS IN ORGAN TRANSPLANTATION** ..... 2181

H.A. Pasiuk, N.A. Trushel

**VARIANT ANATOMY OF THE SEMILUNAR LEAFLETS OF THE AORTIC AND PULMONARY VALVES BASED** ..... 2187

N. Protko, A. Goryunov, N. Dergach, G.D. Sitnik, N. Shpigun, S. Borichevsky, V.Kostyukov, I. Pateyuk

**ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN CARDIAC PATIENTS**..... 2193

Vadim. G. Tsapaev

**THREE QUESTIONS FROM THE MEDICAL COMMUNITY: WHAT TO DO ABOUT OXIDATIVE STRESS; WHAT IS THE CAUSE OF PREMATURE AGING; WHETHER YOU NEED TO TAKE ANTIOXIDANTS** ..... 2201





«Медицина – это не только наука,  
но и искусство, не только теория,  
но и практика, не только догадка, но и вера»  
*Уильям Ослер*

### **Дорогие коллеги!**

С удовольствием приветствую вас на страницах очередного выпуска журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски». Каждый номер является уникальным, так как посвящается наиболее важным проблемам в кардиологии. Этот журнал является платформой для обмена знаниями и опытом между специалистами, стремящимися к совершенствованию в области кардиологии.

Неотложная кардиология играет ключевую роль в спасении жизни. При этом от оперативности и грамотности действий специалистов зависит исход кардиологических чрезвычайных ситуаций. Поэтому главной задачей журнала является аккумуляция и распространение передовых знаний, технологий и методик, способных повысить эффективность оказания неотложной кардиологической помощи. Пусть каждая статья будет стимулом для обсуждения и дальнейшего развития в этой важной и динамичной области медицины. Кроме того, хочу подчеркнуть значимость непрерывного образования и профессионального развития.

Изучая и применяя на практике материалы, представленные в этом журнале, вы сможете совершенствовать свои профессиональные навыки и в полной мере реализовать главный принцип неотложной кардиологии «Время – это жизнь».

Таким образом, в данном выпуске будут представлены не только оригинальные исследования и обзоры, но мастер-класс, посвященный ключевым вопросам микроциркуляции. Надеюсь, что материалы журнала будут полезны и для ученых, и для практикующих врачей.

*С уважением, заместитель директора РНПЦ «Кардиология»  
по медицинской экспертизе и реабилитации,  
доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней  
УО «БГМУ», кандидат медицинских наук  
Н.А. Шибeko*

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2063>

# МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (ЧАСТЬ 2): «ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОБЯЗАННОСТИ» СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь  
ntsapaeva@yandex.ru

УДК 616.12-008:616.16

**Ключевые слова:** микроциркуляция, микроциркуляторный магистральный кровоток, трансапиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами, микрогемореология, транспорт кислорода, регуляция кровотока в системе микроциркуляции.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Л. Цапаева, В.Г. Цапаев. Микроциркуляция (часть 2): «Функциональные обязанности» системы микроциркуляции. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2063–2072.

В статье представлены современные взгляды на основные функции микроциркуляции. В этом аспекте рассматриваются две ключевые позиции: магистральное движение крови по микроциркуляторным сосудам и трансапиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами. Целью магистрального микроциркуляторного кровотока является, прежде всего, обеспечение окружающих клеток кислородом, которое осуществляется артериолярной диффузией кислорода, а также удаление из межклеточного пространства углекислого газа и других продуктов метаболизма. Описана особенность капиллярного кровотока, обусловленная колебаниями скорости, что связано с изменениями деформируемости лейкоцитов и их адгезивных свойств под влиянием

различных регуляторных факторов. Отмечена важная характеристика системы микроциркуляции – состояние микрогемореологии, которое зависит от градиента давления, гематокрита и способности эритроцитов к деформации. Рассматривается принцип обмена жидкости между капиллярами и тканевыми пространствами в виде обновленной версии уравнения Starling – Landis и распределения давления в микроциркуляторном компартменте различных сегментов капилляров. Представлены современные взгляды на транспорт кислорода, осуществляющийся сложным интактным каскадом. Подробно описаны основные регуляторные механизмы в системе микроциркуляции, включающие три механизма возникновения гиперполяризации эндотелиальных клеток и вазодилатации.

# MICROCIRCULATION (PART 2): «FUNCTIONAL RESPONSIBILITIES» OF MICROCIRCULATION SYSTEM

N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** microcirculation, main microcirculatory blood flow, transcapillary fluid exchange between the vascular and interstitial compartments, microhemorrhology, oxygen transport, regulation of blood flow in the microcirculation system.

**FOR REFERENCES.** N.L. Tsapaeva, V.G. Tsapaev. Microcirculation (part 2): «Functional responsibilities» of microcirculation system. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2063–2072.

The article presents modern views on the main functions of microcirculation. In this aspect, two key positions are considered: the main blood flow through the microcirculatory vessels and the transcapillary exchange of fluid between the vascular and interstitial compartments. The purpose of the main microcirculatory blood flow is, first of all, to provide surrounding cells with oxygen, which is carried out by arteriolar diffusion of oxygen, as well as to remove carbon dioxide and other metabolic products from the intercellular space. We describe a feature of capillary blood flow caused by speed fluctuations, which is associated with some changes in the deformability of leukocytes and their adhesive properties under the influence of various regulatory fac-

tors. An important characteristic of the microcirculation system is highlighted, which is the state of microhemorrhology, it depending on the pressure gradient, hematocrit and the ability of red blood cells to deform. The principle of fluid exchange between capillaries and tissue spaces is considered in the form of an updated version of the Starling–Landis equation and pressure distribution in the microcirculatory compartment of various capillary segments. Modern views on oxygen transport carried out by a complex intact cascade are presented. The main regulatory mechanisms in the microcirculation system are described in detail, including the three occurrence mechanisms of hyperpolarization of endothelial cells and vasodilation.

В статье, опубликованной в предыдущем номере, представлены современные взгляды на микроциркуляцию, которая является терминальным компартментом сердечно-сосудистой системы, определяющим целевую функцию кровообращения – обмен между кровью и тканями *субстратами, энергией и информацией*, что обеспечивает процессы жизнеобеспечения на уровне клеток [1]. Мы старались подробно изложить структуру и морфофункциональные характеристики всех уровней микроциркуляции и гемодинамические особенности, определяющие основные функции микроциркуляторных сосудов как важнейшего звена кровообращения; представить информацию о гликокаликсе, который является структурой дистантного взаимодействия эндотелиальных клеток (ЭК) с окружающей их средой, и нарушение структуры которого вплоть до полного исчезновения с поверхности ЭК при целом ряде патологических состояний позволяют рассматривать его как новую клиническую парадигму [2, 3].

В настоящем фрагменте будет представлена информация о магистральном микроциркуляторном кровотоке, транскапиллярном обмене жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами, микрогемореологии, транспорте кислорода (O<sub>2</sub>) и регуляции кровотока в системе микроциркуляции.

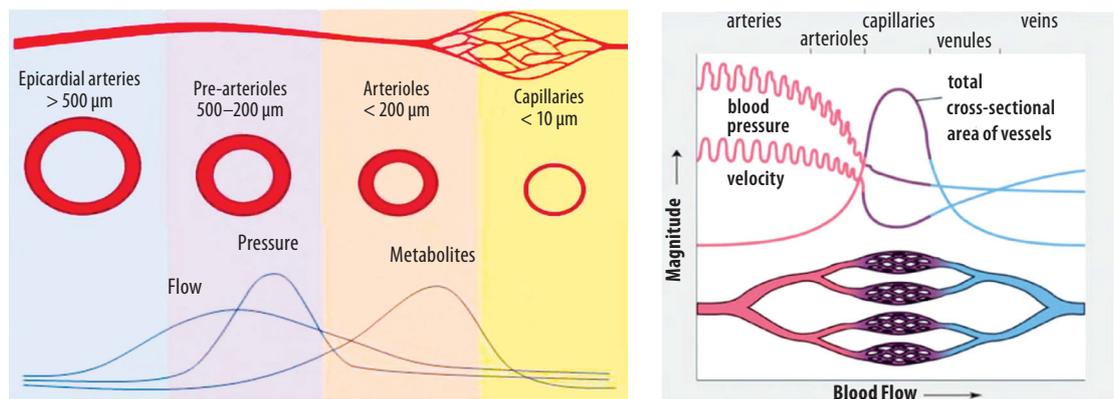
### Микроциркуляторный кровоток

Движущей силой кровообращения является давление, создаваемое сократительной силой сердца в сочетании с прогрессивно увеличивающейся емкостью внутрисосудистого бассейна по мере удаления от сердца и, соответственно, снижения давления (рисунок 1).

Для понимания микроциркуляции в аспекте «как это работает» рассмотрим две ключевые позиции: магистральное движение крови по микроциркуляторным сосудам и транскапиллярный обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным компартментами.

Рисунок 1. Взаимоотношения параметров давления, скорости кровотока и суммарной площади поперечного сечения сосудов в каждом сосудистом компартменте

Figure 1. The relationship between the parameters of pressure, blood flow velocity and the total cross-sectional area of the vessels in each vascular compartment



### Магистральный микроциркуляторный кровоток

С позиций гидродинамики большой круг кровообращения представляет собой фрактальную сеть ветвящихся артериальных сосудов, капилляров и собирательную венозную сеть. Давление крови в этой системе прогрессивно уменьшается от аорты к венам, что обеспечивает её движение из артериального в венозный бассейн. Давление в капиллярах составляет 15–20 мм рт. ст. Целью микроциркуляторного кровотока является, прежде всего, обеспечение окружающих клеток кислородом, а также удаление из межклеточного пространства углекислого газа (CO<sub>2</sub>) и других продуктов метаболизма. Фактически микроциркуляция начинается от питающей артерии с внутренним диаметром 200–100 мкм, находящейся вне тканевого окружения. От этих артерий отходят артериолы первого порядка диаметром 50–100 мкм. С этого уровня и далее кислород начинает диффундировать к тканям. Эта артериолярная диффузия кислорода наиболее значительна из артериол диаметром 30–25 мкм. Как показывают эксперименты, напряжение кислорода в артериоле диаметром 25 мкм составляет 72,6±3,6 мм рт.ст., а снаружи от нее 60,7±36,6 мм рт.ст. Иначе говоря, за время прохождения крови по такой артериоле в ткани диффундирует 16% кислорода [4]. Кстати, именно на уровне сосудов этого калибра начинают проявляться нелинейные свойства крови как неньютоновской жидкости. Нужно сказать, что в стационарном режиме у человека в единицу времени из крови экстрагируется только около 25% кислорода. В тоже время, уменьшение сатурации венозной крови ниже 70% свидетельствует о наличии клинических проблем [5, 6]. Компенсация этого состояния достигается наличием обильной сети капилляров, в которых экстракция кислорода осуществляется быстрее, и наличием огромного количества переносчиков кислорода – эритроцитов (рисунок 2).

Диффузия кислорода к тканевым клеткам в артериоло-венулярных анастомозах на один-два порядка ниже, чем в капиллярах. В то же время объемный кровоток в этих анастомозах существенно выше, чем в капиллярах. Как показывают физиологические исследования, шунтирование капиллярного кровообращения позволяет предотвращать развитие ишемии, что особенно важно для тканей, чувствительных к гипоксии. По-видимому, именно с этим феноменом связано сохранение жизнеспособности нейронов некоторых зон мозга при уменьшении капиллярного кровотока [7].

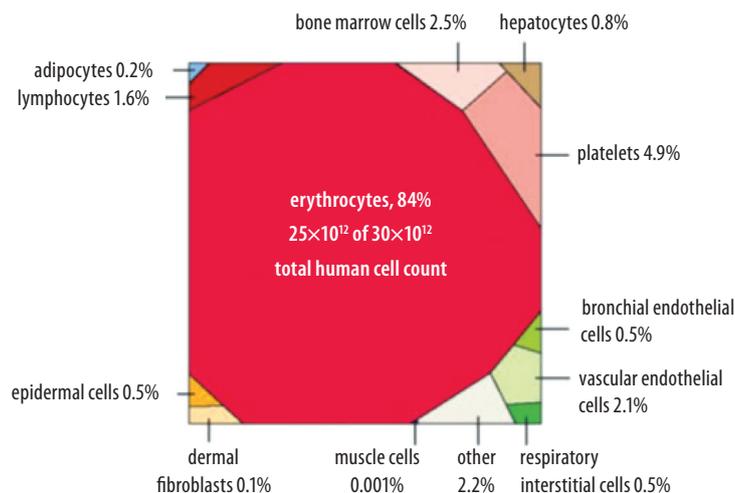
### Гемодинамика в микрососудах

Гидростатическое давление крови на проксимальном, артериальном конце капилляра составляет 30–35 мм рт. ст., а на дистальном, венозном конце снижается до 10–15 мм рт. ст. В общем виде распределение давления в кровеносных сосудах выглядит следующим образом (рисунок 3).

Следует отметить, что кровь течет через капилляры с колебаниями скорости. Период этих колебаний составляет от 2 до 60 и более секунд. Эта особенность капиллярного кровотока связана с тем обстоятельством, что диаметр лейкоцитов составляет 12–15 мкм, что значительно превышает размер просвета капилляра. Кроме того, под влиянием различных регуляторных факторов, деформируемость лейкоцитов и их адгезивные свойства могут существенно изменяться. В связи с этим прохождение лейкоцитов по капилляру может тормозить кровоток в плоть до временного стаза. Обычно лейкоцит легко проскальзывает через капилляр, но иногда он «залипает» на внутренней стенке микрососуда. Тогда возникает замедление тока крови. Лейкоцит может задержаться в венуле за счет адгезии к стенке этого сосуда. Когда адгезированный лейкоцит все-таки проходит через капилляр, кровоток восстанавливается. Это первая причина колебания скорости кровотока в капиллярах. Еще одна причина колебаний скорости кровотока связана с тем, что при существенном снижении напряжения кислорода в определенной области возникает ускорение кровотока, а если через какое-то время  $pO_2$  в данном участке восстанавливается, скорость кровотока опять снижается [7].

### Микрогемореология

Неотъемлемой частью микроциркуляции является кровь – непосредственный транспортёр газов, нутриентов и регуляторов. Кровь представляет собой концентрирован-



ную взвесь форменных элементов, которая включает эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Суспензионная жидкость – плазма крови, представляет собой водный раствор, содержащий многочисленные химические вещества, от ионов, в основном  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Cl^-$ , до макромолекул с молекулярной массой до 500 килодальтон.

Эритроциты представляют собой двояковогнутые диски с типичными размерами 6–8 мкм в диаметре и толщиной 2 мкм. У млекопитающих эти клетки безъядерные и состоят из гемоглобина, окруженного высокоэластичной мембраной. В норме объемная концентрация эритроцитов (гематокрит) составляет ~40–45 %, лейкоцитов ~1/600 от общего объема клеток, тромбоцитов ~1/800, соответственно [8].

В рамках рассматриваемой темы нас прежде всего интересуют динамические текущие свойства крови. Жан Леонар Мари Пуазейль в 1838 году и Готхильф Генрих Людвиг независимо друг от друга математически описали ламинарное стационарное течение жидкости по цилиндрической трубе. В 1839 году Г. Хаген, а в 1840–1841 годах Ж. Л. Пуазейль вывели формулу движения вязкой жидкости в тонкой цилиндрической трубе. В науке эта формула известна как закон Пуазейля. Теоретическую интерпретацию ему дал Дж. Г. Стокс в 1845 году.

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

где  $F$  – расход жидкости,  $\Delta P$  – разница давления на концах сосуда,  $r$  – радиус сосуда,  $l$  – длина сосуда и  $\eta$  – вязкость крови.

Следует сказать, что этот закон более-менее справедлив для ламинарного потока, который характерен для артериальных сосудов диаметром более 100–80 мкм. Поведение жидкости в соответствии с этой закономер-

Рисунок 2. Распределение количества клеток по типам клеток: мышечные и жировые клетки вносят небольшой вклад в общее количество клеток (0,2% или меньше) из-за их большого размера

Figure 2. Distribution of the number of cells by cell type: muscle and fat cells make a small contribution to the total number of cells (0.2% or less) due to their large size

Рисунок 3. Линейная, объемная скорости кровотока и площадь поперечного сечения в различных отделах сердечно-сосудистой системы: минимальная линейная скорость в капиллярах – 0.01–0,05 см/с; время прохождения крови через капилляр средней длины 750 мкм – 2,5 с

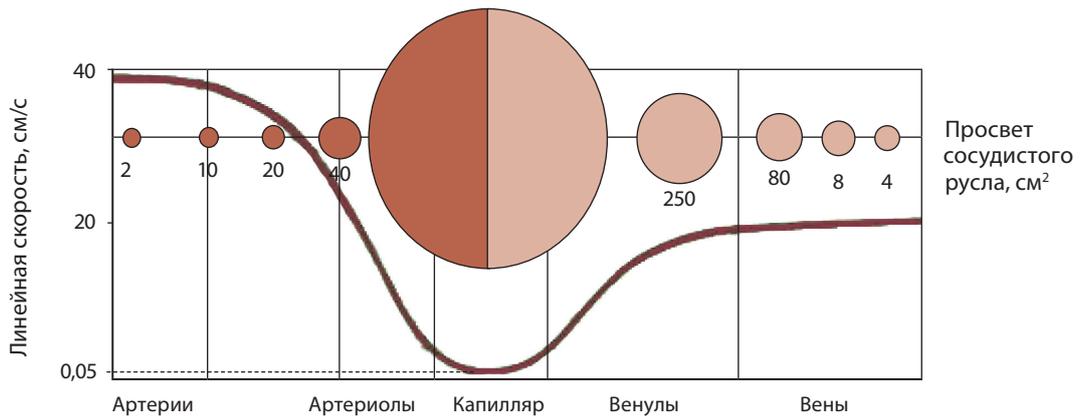


Figure 3. Linear, volumetric blood flow velocity and cross-sectional area in various parts of the cardiovascular system: the minimum linear velocity in capillaries is 0.01–0.05 cm/s; the time of blood passage through a capillary of an average length of 750 microns is 2.5 s

ностью называют «ньютоновской жидкостью». Здесь важно отметить, что, в определенной степени, терапевты могут управлять такими переменными как разница давлений и вязкость крови, а при привлечении сосудистых хирургов и радиусом стенозированного сосуда. Величины систолического и диастолического давления хорошо известны. Кровь, представляющая собой суспензию клеток, является «неньютоновской жидкостью», у которой коэффициент вязкости зависит не только от состава и температуры жидкости, но также и от условий её течения

и, в частности, от градиента скорости. Коэффициент вязкости в этом случае зависит от градиента скорости потока и является нелинейной переменной. Характерным свойством эритроцитов является их тенденция к образованию агрегатов (монетных столбиков). Эта тенденция выражена в крупных сосудах, где градиент скорости небольшой. Наоборот, в сосудах, диаметр которых сопоставим с 5–20 диаметрами эритроцитов градиент скорости возрастает, агрегаты распадаются на отдельные эритроциты и, соответственно с этим, вязкость крови снижается до уровня 2/3 вязкости в крупных сосудах. Фактически, вязкость крови – это параметр, по которому можно судить о том – где начинается микроциркуляция. Этот феномен известен как эффект Фареуса-Линдквиста описывающий, как вязкость жидкости, в данном случае крови, изменяется в зависимости от диаметра трубки, по которой она проходит. В частности, наблюдается уменьшение вязкости по мере уменьшения диаметра трубки от 10 до 300 микрометров. Как видно из рисунка 4, минимальная вязкость крови соответствует диаметру капилляра.

Рисунок 4. Зависимость вязкости крови от диаметра сосуда

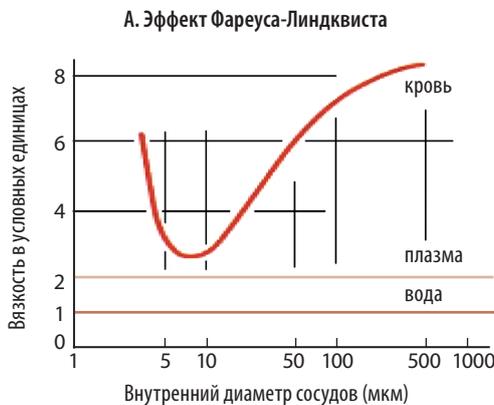


Figure 4. Dependence of blood viscosity on vessel diameter

При этом происходит дезагрегация эритроцитарных монетных столбиков и эритроциты проходят по капилляру в «индивидуальном» порядке (Рисунок 5).

Рисунок 5. Эритроцитарный поток в микрососудах разного калибра [13]

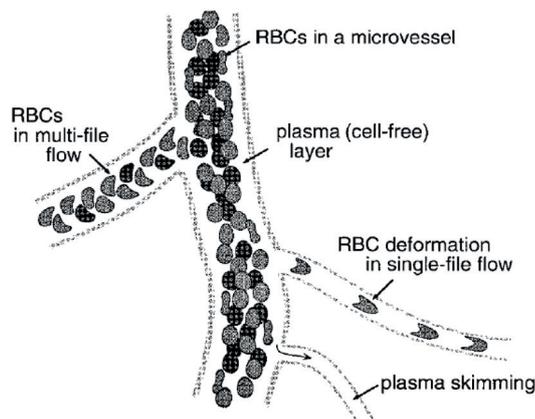


Figure 5. Erythrocyte flow in microvessels of different caliber [13]

Таким образом изменение микроциркуляторного кровотока возможно при изменении таких параметров как градиент давления, гематокрит, способность эритроцитов к деформации. Последнее свойство непосредственно определяется липидным составом эритроцитарных мембран и энергетикой эритроцитов. Структурированная микрогемодинамика обеспечивается свойствами как жидкостной фракции, так и клеточными элементами крови. Смещение характеристик этих двух фракций от нормального уровня ведет к нарушению движения крови в системе микроциркуляции, что наглядно иллюстрируется сводной диаграммой (рисунок 6) [8, 9].



Рисунок 6. Причины нарушений структуры кровотока в микрососудах

Figure 6. Causes of violations of the structure of blood flow in microvessels

### Транскапиллярный обмен жидкости

Движущей силой транскапиллярного перемещения жидкости является разница давления в капиллярах и в межклеточном, интерстициальном пространстве. Это давление создается онкотическим давлением, которое обусловлено наличием белка в крови, в интерстиции, и непосредственно гидростатической силой жидкости. Значения онкотического давления, более-менее, постоянны и определяются наличием белка в обоих компартментах: капиллярном и интерстициальном. Разница гидростатического давления меняется по ходу протяженности капилляра. В его артериальном сегменте давление выше, чем в интерстиции, а в венозном – наоборот. Соответственно, в артериальном сегменте капилляра кровь выталкивается в межклеточное пространство, а в венозном сегменте, наоборот втягивается в капилляр. Суммарный баланс перемещения жидкости в микроциркуляторном компартменте выглядит следующим образом. Например, через стенку капилляров профильтровывается около 20 л жидкости в сутки и 18 л реабсорбируется в кровь. Оставшиеся 2 л оттекают по лимфатическим сосудам (рисунок 7).

Принцип обмена жидкости между капиллярами и тканевыми пространствами был описан Starling в 1896 году в виде математического уравнения, эту идею представил Landis в 1927 году [10]. С течением времени в уравнение были внесены коррективы с учё-

том медленной диффузии белка из плазмы в интерстициальную жидкость. В этой обновленной версии уравнение выглядит так [11].

$$J_v = K (\Delta P - \sigma \Delta \Pi),$$

где  $J_v$  – скорость фильтрации (+ значение) или абсорбции жидкости (– значение) на единицу площади стенки микрососудов;  $K$  – коэффициент микрососудистой фильтрации: произведение гидравлической проницаемости и площади поверхности микрососудов;  $\Delta P$  – разница гидростатического давления на капиллярной стенке,  $\sigma \Delta \Pi$  – разница онкотического давления на капиллярной стенке.

Starling более 100 лет назад полагал, что в нормальных условиях жидкость по обе стороны капиллярной стенки находится в состоянии, близком к равновесному и её давление на протяжении всей длины капилляра неизменно. Это значит, что количество жидкости, которое фильтруется в артериальном конце капилляра, почти полностью соответствует количеству жидкости, которое затем возвращается в кровяной поток путем реабсорбции. Небольшое несоответствие объясняется тем, что некий объем жидкости возвращается в кровяной поток по лимфатическим сосудам (таблица 1, колонка «Равновесие Старлинга»).

В приведенном ранее примере несоответствие сил, вызывающих движение жидкости через стенку капилляров, составляет 0,3 мм рт. ст. Для всего организма эта величина равна 2 мл/мин. Пересчитав этот пока-

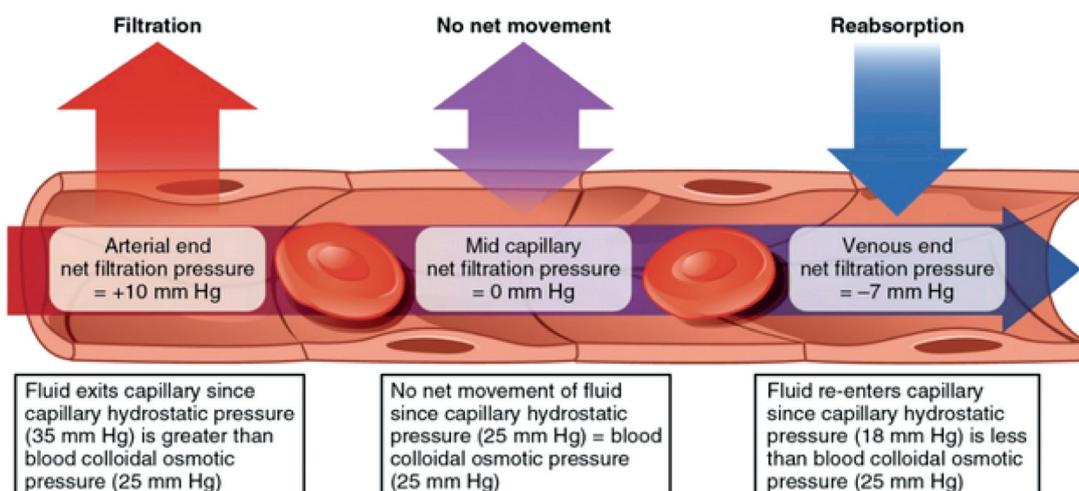


Рисунок 7. Транскапиллярный обмен жидкости

Figure 7. Transcapillary fluid exchange

Таблица 1.  
Распределение  
давления  
в микроциркуляторном  
компарimente

P (mm Hg)	Равновесие Старлинга (усредненное давление)	Артериолярный сегмент капилляра	Венозный сегмент капилляра
<b>Экстракапиллярный вектор</b>			
P-среднее капиллярное	17,3	30,0	10,0
P-интерстициальной жидкости	3,0	3,0	-3,0
P-интерстициальной жидкости (онкотическое)	8,0	8,0	8,0
Σ	28,3	41,0	21,0
<b>Интракапиллярный вектор</b>			
P-онкотическое плазмы	28,0	28,0	28,0
Результирующая	0,3	13,0	7,0

Table 1.  
Pressure distribution  
in the microcirculatory  
compartment

P (mm Hg)	Starling equilibrium (average pressure)	The arteriolar segment of the capillary	Venous segment of the capillary
<b>Extracapillary vector</b>			
P-capillary average	17.3	30.0	10.0
P-interstitial fluid	3.0	3.0	-3.0
P-interstitial fluid (oncotic)	8.0	8.0	8.0
Σ	28.3	41.0	21.0
<b>Intracapillary vector</b>			
P-plasma oncotic	28.0	28.0	28.0
Resulting	0.3	13.0	7.0

затель на 1 мм рт. ст., получаем коэффициент фильтрации  $K = 6,67$  мл/мин на 1 мм рт. ст. Это показатель скорости эффективной фильтрации для целого организма.

О региональных и органных различиях микроциркуляции говорит вариабельность этого коэффициента. В среднем коэффициент фильтрации равен 0,01 мл/мин/мм рт. ст./100 г ткани. Поскольку существуют огромные различия в проницаемости капиллярных сосудов, этот коэффициент варьирует более чем в 100 раз для разных тканей организма. Коэффициент фильтрации очень низок в тканях головного мозга и в мышечной ткани, несколько выше – в подкожных тканях, довольно высокий – в кишечнике и чрезвычайно высок – в печени и почечных клубочках, где капиллярные поры имеются в огромном количестве, или широко открыты. Кроме того, существенно варьирует и проницаемость капиллярной стенки для белков. Так, концентрация белков в интерстициальной жидкости мышечной ткани составляет около 1,5 г/дл, в подкожной ткани – 2 г/дл, в кишечнике – 4 г/дл, а в печени – 6 г/дл. Увеличение среднего капиллярного давления на 20 мм рт. ст. приводит к преобладанию фильтрационных сил над силами реабсорции с 0,3 до 20,3 мм рт. ст. В результате эффективная фильтрация жидкости в интерстициальное пространство увеличивается в 68 раз. Такая избыточная фильтрация жидкости требует увеличения лимфооттока в 68 раз, а это в 2–5 раз превышает возможности лимфатической системы. Следовательно, жидкость начинает накапливаться в интерстициальном пространстве и развивается отек. Если рассмотреть диффузионные процессы, со-

ответствующие артериальному сегменту капилляров, то мы получим совершенно другую результирующую величину (таблица 1, столбец 2). В артериальном сегменте капилляра создается фильтрационное давление величиной 13 мм рт. ст., обеспечивающее выход жидкости через капиллярные поры в интерстиций. Около 1/200 части плазмы фильтруется из артериального конца капилляров в интерстициальное пространство. Низкое давление крови в венозном сегменте капилляра меняет направление движения жидкости, что видно из таблицы 1, столбец 3. Разница в 7 мм рт. ст. представляет собой так называемое эффективное реабсорбционное давление, действующее на венозном конце капилляра. Оно существенно ниже фильтрационного давления. Однако венозных сегментов капилляров гораздо больше и проницаемость их выше, чем открытых «артериальных» капилляров, поэтому такого реабсорбционного давления оказывается достаточно, чтобы обеспечить движение жидкости обратно в капиллярное русло. В венозном сегменте капилляров реабсорбируется примерно 9/10 объема жидкости, которая профильтровалась в артериальном конце. Оставшаяся 1/10 часть оттекает по лимфатическим сосудам и также возвращается в циркулирующую кровь [11].

#### Транспорт кислорода

В рассматриваемом аспекте следует выделить 2 основных постулата:

- 1) клеткам и тканям в первую очередь нужен кислород;
- 2) кислород может эффективно доставляться только кровотоком на микроциркуляторном уровне.

Соответственно, относительно простое снабжение отдельных клеток  $O_2$  на ранних этапах эволюции в высших организмах сменилось сложным интактным каскадом состоящим из:

- Конвекции снаружи через дыхательные пути к легким для создания альвеолярного парциального давления кислорода около 100 мм рт. ст. при атмосферном давлении.

- Диффузии по градиенту  $pO_2$  от внутренней альвеолярной поверхности к микрососудам легких заполненных кровью, возвращающейся с периферии с  $pO_2$  около 40 мм рт. ст. (расстояние от газовой до кровяной фазы около 0,7 мкм).

- Пульсирующей конвекции с центральным кровотоком в сторону равномерно перфузируемых частей микроциркуляторного русла.

- Диффузии к клеткам (в конечном счете, к их митохондриям) по градиенту концентрации.

Транспорт воды, ионов и молекул небольшого молекулярного веса энергетически необременителен, а вот для больших молекул необходимо преодоление сосудистого барьера с затратами энергии. Баланс жидкости между капиллярами и интерстициальной жидкостью поддерживается тремя основными силами:

- разницей между гидростатическим давлением крови в капиллярах и тканевой жидкости;

- коллоидно-осмотическим давлением в этих компартментах;

- проницаемостью капиллярной стенки.

Давление тканевой жидкости величина отрицательная по отношению к внешнему давлению. Она на 6–7 мм рт. ст. ниже величины атмосферного давления и, следовательно, обладает присасывающим действием, что способствует транспорту воды из сосудов в межтканевое пространство. Обменная функция капилляра тесно связана со строением его эндотелиальных клеток и базальной мембраны. Жирорастворимые молекулы, такие как кислород и углекислый газ, легко проходят через липидный бислой мембран эндотелиальных клеток. Однако водорастворимые молекулы должны диффундировать в водной среде, а именно через образованные в стенке капилляров между соседними эндотелиальными клетками щели. Эти поры представляют сложные каналы, образуемые между нерегулярными плотными соединениями эндотелиальных клеток и базальной мембраны (рисунок 8).

Существуют и другие механизмы, как, например, транспорт жидкости через фенестрированные эндотелиальные клетки, что имеет место в гематоэнцефалическом барьере [7, 12].

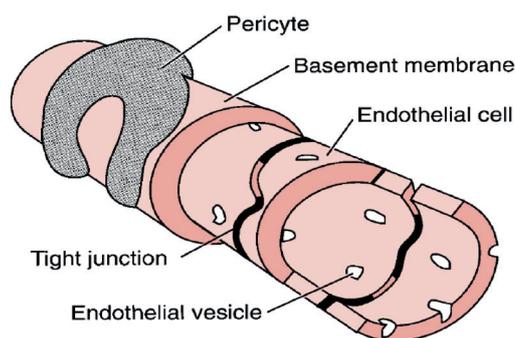


Рисунок 8.

Соседние эндотелиальные клетки удерживаются вместе. Временами между ними возникают щели. Водорастворимые молекулы проходят через эти поры. Диффузия жирорастворимых молекул через эндотелиальные клетки обеспечивается за счет везикул других путей

## Регуляция микроциркуляции

Управление тонусом сосудов является одним из важнейших факторов, определяющих перфузию тканей, но это далеко не единственный регуляторный механизм управления кровотоком. Системные регуляторы действуют до уровня артериолярных сфинктеров и довольно многочисленны, к ним относятся вазодилататоры: кинины, адреномедуллин и предсердный натрийуретический пептид. Ангиотензин II действует как вазоконстриктор, в проксимальных канальцах вызывает задержку воды, что приводит к увеличению объема крови и повышает артериальное давление. Ангиотензин вызывает высвобождение альдостерона и вазопрессина с соответствующими гемодинамическими последствиями. Эти и другие системные регуляторы отвечают за контроль доставки крови к прекапиллярным сфинктерам.

*Тканевые потребности формируются, в основном, триадой параметров: скоростью метаболизма ткани, поступлением питательных веществ и накоплением в тканях продуктов катаболизма.*

Каждый капиллярный компартмент имеет свои специфические особенности, которые могут существенно отличаться от близлежащих капиллярных сетей. Как правило, изменения перфузии происходят на уровне прекапиллярного сфинктера. Независимое регулирование потока, основанного на местных потребностях ткани, приводит к селективной капиллярной перфузии и возможностям микроциркуляторного шунтирования. Учитывая суммарный объем капиллярного русла очевидно, что сердце не способно обеспечить поддержание потока крови, если все капилляры будут открыты одновременно. Таким образом, регулировать перфузию капилляров за счет местных и системных изменений необходимо для оптимизации распределения сердечных ресурсов. Быстрая регуляция микроциркуляторного кровотока опосредована локальными механизмами на уровне саморегуляции. Одним из этих механизмов является ауторегуляция потока крови, которая позволяет поддерживать

Figure 8.

Adjacent endothelial cells are held together. Sometimes gaps occur between them. Water-soluble molecules pass through these pores. The diffusion of fat-soluble molecules through endothelial cells is ensured by vesicles of other pathways

постоянный капиллярный кровоток в широком диапазоне артериального перфузионного давления. Это достигается за счет рецепторов растяжения сосудов, которые реагируют на изменения периферического давления. Повышение сосудистого давления активирует тонус триггеров прекапиллярных сфинктеров, которые демпфируют передачу этого давления в капиллярном контуре. При падении периферического давления кровоток увеличивается. Изменение локальной метаболической активности оказывает существенное влияние на местную регуляцию кровотока. Понятно, что побочные продукты повышенной метаболической активности, такие как углекислый газ, лактат и ион водорода (ацидоз) вызовут вазодилатацию для усиления местного кровотока и, соответственно, улучшения доставки кислорода и питательных веществ [12].

### Артериоло-венулярная регуляция кровотока

Для большинства тканей типичным, но не единственным, является парное расположение артериол и венул. В человеческом сердце такой параллелизм выражен очень отчетливо. Более того, венулярное окружение артериол представлено довольно обильно. В то же время в миокарде имеются венулы, «маршрут» которых не сопряжен с соответствующими артериолами. Полагают, что эти дистанцированные от артериол венулы являются альтернативными путями оттока крови. Вымывание конечных продуктов миокардиального метаболизма по ним происходит медленнее, что увеличивает экспозицию этих метаболитов в ткани и, соответственно, продлевает артериальную вазодилатацию. Артериолярный диаметр регулируется многими факторами, такими, как тканевые метаболиты, эндотелиальные факторы и гемодинамические параметры потока и напряжения сдвига. Сюда же следует отнести и артериоло-венулярное распределение потока крови. При низкой экстракции кислорода тканью наблюдается высокое насыщение венозной крови кислородом. При мышечной нагрузке потребность тканей в кислороде возрастает без изменений характера микроциркуляторного кровотока. Однако, если исходное напряжение кислорода низкое, мышечная стимуляция приводит к увеличению кровотока. То есть, по мере снижения венозного  $pO_2$  контроль кровотока смещается от более терминальных кровеносных сосудов к более проксимальным резистивным сосудам. Было установлено, что венулы могут сообщаться с артериолами и это достигается за счет диффузии эндотелиальных вазоактивных агентов. Однако, чтобы быть физиологически

значимым, должен существовать механизм, с помощью которого венулы могут «чувствовать» необходимость расширения артериол. То есть должен существовать стимул, возникающий в венулах, который инициирует последовательность событий, ведущих к дилатации артериол. Предполагается, что венулярный эндотелий ощущает изменение химического состава венозной крови: снижает венозное  $pO_2$  и увеличивает венозное  $pCO_2$  или может оказывать прямое влияние на высвобождение эндотелиальных факторов в венулах. Кроме того, эритроциты высвобождают аденозинтрифосфат (АТФ) в ответ на гипоксию и гиперкапнию. Кроме того, АТФ может связываться с пуриновым рецептором  $P_2U$  на эндотелиальных клетках, где может индуцировать выработку оксида азота и/или простаглицлина посредством механизма, зависящего от гуанилатциклазы [13].

### Регуляторные механизмы в системе микроциркуляции

Регуляторные процессы в системе микроциркуляции отчетливее проявляются в экстремальных ситуациях, например, при гипоксии и последующей реактивной гиперемии (рисунок 9).

На рисунке 9 показано состояние микроциркуляторных приводящих сосудов до и после ишемии. При гипоксии и ишемии кровоток на микроциркуляторном уровне регулируется двумя основными факторами: локальным и дистантным. Универсальным локальным вазодилатирующим фактором является оксид азота. Напряжение сдвига, создаваемое током крови на артериальной стенке, является одним из главных факторов, порождающих высвобождение вазодилатирующих медиаторов. Увеличение потока крови или его пульсация вызывают синтез сосудорасширяющих медиаторов и соответствующую вазодилатацию, что, в конечном итоге приводит к нормализации напряжения сдвига. Эти изменения тесно ассоциированы с наличием эндотелиальных клеток в этих артериях. Напряжение сдвига, воздействуя на эндотелиальные клетки, может стимулировать немедленное высвобождение ряда вазодилатирующих молекул, таких как оксид азота, простаглицлин и вызывать гиперполяризацию клеточной мембраны. Оксид азота (NO) – молекула короткоживущая. В крови человека период полураспада составляет 0,05–1,8 мс. Это указывает на то, что NO является инструментом срочной регуляции и оказывает быстрый кратковременный эффект. Однако этот эффект может стать и пролонгированным. Если возникает такая необходимость, напряжения сдвига стимулирует экспрессию гена eNOS. В результате постоян-

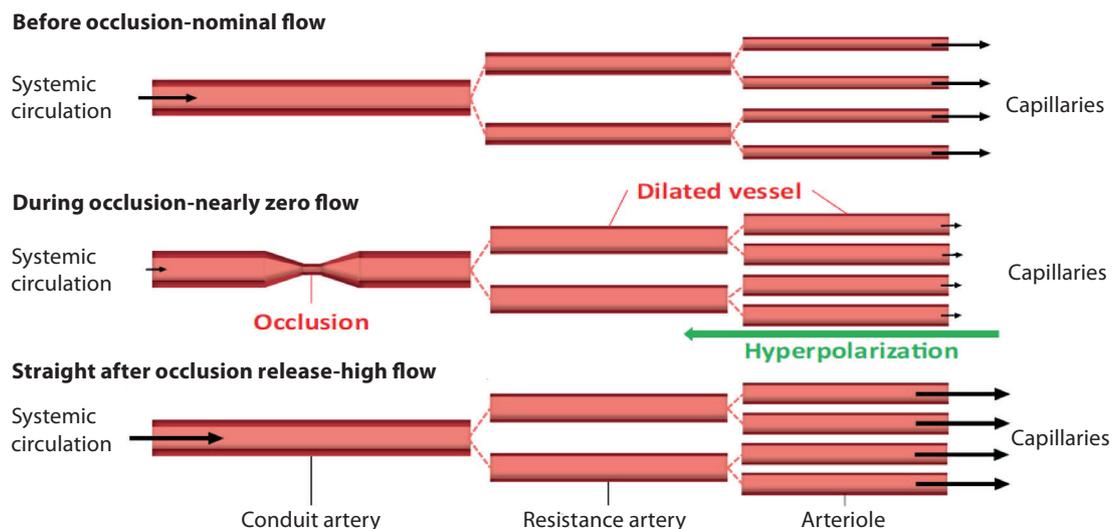


Рисунок 9. Состояние микрососудов до, во время и после окклюзии (размер стрелки указывает на величину кровотока). Вазодилатация в резистивных артериях может иметь меньшую величину, чем в артериолах, из-за ограниченного расстояния и гиперполяризующего сигнала [12]

Figure 9. The state of the microvessels before, during and after occlusion (the size of the arrow indicates the amount of blood flow). Vasodilation in resistive arteries may be less significant than in arterioles due to the limited distance and hyperpolarizing signal [12]

ная стимуляция кровотоком эндотелиального освобождения NO может влиять не только в вазомоторную, но и на барьерную функцию эндотелия, регулируя адгезию и трансмиграцию лейкоцитов, а также его тромбоз-резистентность за счет влияния на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Эндотелий капилляров также является локальным регулятором кровообращения, обеспечивая поддержание тканевого гомеостаза. Однако капилляры лишены исполнительного механизма в виде гладкомышечных клеток (ГМК). Тем не менее, для осуществления управления тканевым кровотоком капилляры обладают дистантным инструментом воздействия на вышележащие отделы артериального сосудистого русла. На локальном уровне микроциркуляторная регуляция контролирует уровень кровотока и давление в регионе своей сети. Целью этой регуляции является удовлетворение метаболических потребностей ткани, перераспределение гидравлической нагрузки и, при необходимости, стимулирования воспалительных процессов. Исполнительным механизмом этой регуляции служит сложная иерархическая система контроля диаметра микрососудов (внутренняя, метаболическая и нейрогормональная), вызывая вазодилатацию или сужение сосудов, что, в свою очередь, модулирует их гидродинамическое сопротивление, а также степень капилляризации тканей. При значительном увеличении метаболических потребностей необходимо задействовать большую часть микроциркуляторного русла для координации вазодилатации. Это достигается посредством восходящего электрического потенциала, так называемой гиперполяризации. Эндотелиальные клетки сосудов обладают способностью генерировать гиперполяризацию мембраны и передавать этот электрический потенциал на соседние клетки. Этот феномен является важным механизмом контроля локального

кровотока и системного кровяного давления. Он наиболее отчетливо проявляется в микроциркуляторном русле. Гиперполяризация ЭК возникает в результате активации рецепторов или локальными воздействиями, например, ионами  $K^+$ . Радиально гиперполяризация распространяется через щелевые контакты между ЭК и ГМК, а также за счет высвобождения диффундирующих факторов. Кроме того, электрический заряд распространяется продольно против течения крови и по микросетям. Эта электрическая интеграция координирует вазомоторные реакции, а также вызывает восходящую вазодилатацию. Оба этих эффекта снижают сосудистое сопротивление в достаточной степени, чтобы обеспечить увеличение кровотока в тканях.

Мнение о характере первичного триггерного импульса, запускающего гиперполяризацию, остается дискуссионным. Тем не менее предполагается, что она запускается под воздействием комплексного механизма (комбинация  $K^+$ , АТФ, брадикина,  $H_2O_2$  и эноксидиэкозатриеновой кислоты). Эти молекулы вызывают гиперполяризацию сосудов, активируя различные сосудистые каналы, включая те, что участвуют в акцепции калия внутрь клетки ( $N^+/K^+$  насосы) [6, 7]. На рисунке 10 представлены 3 механизма возникновения гиперполяризации эндотелиальных клеток и вазодилатации.

**Механизм 1** демонстрирует модель вазодилатации в изолированных артериях, стимулированных агонистом, таким, например, как ацетилхолин, действующим на мускариновые рецепторы ЭК (*EC, R на вставке*). Это активирует каналы  $K_{Ca}$  ЭК (*синие стрелки*) для гиперполяризации эндотелия, и этот ток может проходить к соседним ГМК и ЭК. Процесс может быть усилен  $K^+$ , действующим на близлежащие  $K_{IR}$ -каналы (*зеленый, на вставке*).  $Ca^{2+}$  эндотелиальных клеток

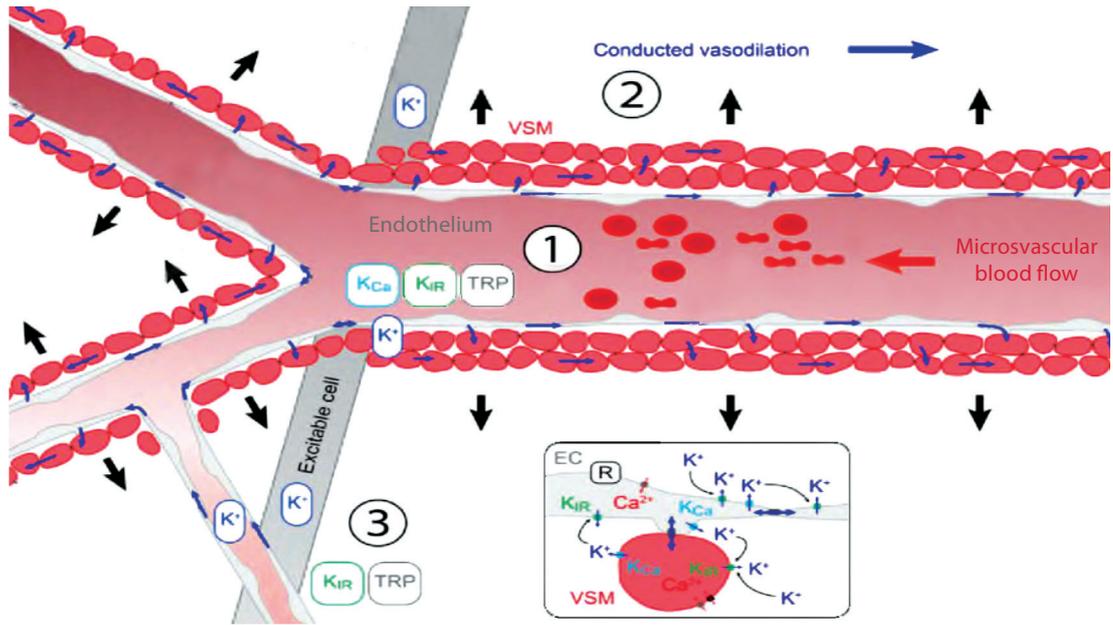


Рисунок 10. Гиперполяризация эндотелия и вазодилатация (адаптировано из 12)  
Figure 10. Endothelial hyperpolarization and vasodilation (adapted from 12)

может продуцировать диффундирующие факторы, которые активируют Кальций-зависимые калиевые каналы ГМК.

**Механизм 2** показывает распространение тока в эндотелии «вверх по течению», для стимуляции дистантной вазодилатации.

**Механизм 3** демонстрирует активацию капиллярных ЭК внеклеточным  $K^+$ , что ведет к открытию  $K_{IR}$ -каналов, если  $K_{Ca}$ -кана-

лы экспрессированы  $Ca^{2+}$  эндотелиальных клеток [14].

В следующей статье будет представлена информация о современных методах исследования микроциркуляции и возможности использования этих методов как для диагностики нарушений, так и для оценки эффективности коррекции микроциркуляторных расстройств.

REFERENCES

1. Guven G., Matthias P.H. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology and Clinical Application. *Blood Purif*, 2020, vol.49(1-2), pp.143-150. doi: 10.1159/000503775.
2. Monahan-Earley R., Dvorak A.M., Aird W.C. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*, 2013, vol. 11(Suppl 1), pp. 46–66. doi: 10.1111/jth.12253.
3. Sokologorskiy S.V. Glikokaliks – Rozhdeniye novoy klinicheskoy paradigmy. [Glycocalyx – Birth of a new clinical paradigm]. *Rus J Anesthesiol Reanimatol*, 2018, vol. 4, pp. 22-29. (in Russian).
4. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*, 1999, vol. 40, no.1, pp. 31–35.
5. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*, 2016, vol. 20(1), pp. 2-13. doi: 10.1186/s13054-016-1485-0.
6. Coccarelli A., Nelson M.D. Modeling Reactive Hyperemia to Better Understand and Assess Microvascular Function: A Review of Techniques. *Ann Biomed Eng*, 2023, vol. 51(3), pp. 479–492. doi: 10.1007/s10439-022-03134-5.
7. Guven G., Hilty M.P. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*, 2020, vol. 49(1-2), pp. 143–150. doi: 10.1159/000503775.
8. Muñoz S., Sebastián J.L., Sancho M., Álvarez G. Elastic energy of the discocyte-stomatocyte transformation. *Biochim Biophys Acta*, 2014, vol. 1838(3), pp. 950–995. doi: 10.1016/j.bbame.2013.10.020.
9. Mchedlishvili G., Maeda N. Blood flow structure related to red cell flow: a determinant of blood fluidity in narrow microvessels. *Jap J Physiol*, 2001, vol. 51(1), pp. 19–30 doi: 10.2170/jjphysiol.51.19.
10. Landis E.M. Microinjection studies of capillary permeability II. The relation between capillary pressure and the rate of which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am J Physiol*, 1927, vol. 82, pp. 217–238.
11. Michel C.C., Woodcock T.E., Curry Fitz-Roy E. Understanding and extending the Starling principle. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, vol 64(8), pp. 1032–1037. doi: 10.1111/aas.13603.
12. Ivanov K.P. Sovremennye meditsinskie problemy mikrotsirkulyatsii i gipoksicheskogo sindroma [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2014, vol. (1-2), pp. 57-63. doi: 10.15690/vramn.v69i1-2.943. (in Russian).
13. Hester R., Hammer L. Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, vol. 282(5), R1280-5. doi: 10.1152/ajpregu.00744.2001.
14. Rosenberry R., Nelson M.D. Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, vol. 318(3), R605-R618. doi: 10.1152/ajpregu.00339.2019.

Поступила: 11.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2073>

# ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.С. Романова<sup>1</sup>, И.Н. Кожанова<sup>1</sup>, О.Ф. Кардаш<sup>1</sup>, С.А. Мацкевич<sup>1</sup>, В.В. Сиренко<sup>2</sup>, В.Я. Хрыщанович<sup>1</sup>, Н.В. Климчук<sup>2</sup>, Н.В. Кулешов<sup>2</sup>, И.А. Козич<sup>2</sup>, А.А. Пичугина<sup>2</sup>, И.В. Смирнова<sup>2</sup>, Т.А. Чак<sup>1</sup>, А.А. Королева<sup>1</sup>

Учреждение образование «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь  
Государственное учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко», Минск, Республика Беларусь  
irina.romanova@tut.by

УДК 616.14-005.6-089-084

**Ключевые слова:** антикоагулянты, венозные тромбозы, гепарины, профилактика венозных тромбозэмболических осложнений, шкала Каприни, хирургия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И.С. Романова, И.Н. Кожанова, О.Ф. Кардаш, С.А. Мацкевич, В.В. Сиренко, В.Я. Хрыщанович, Н.В. Климчук, Н.В. Кулешов, И.А. Козич, А.А. Пичугина, И.В. Смирнова, Т.А. Чак, А.А. Королева. Профилактика венозных тромбозов в хирургической практике. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2073–2085.

В настоящее время артериальные и венозные тромбозы являются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности. Антикоагулянтная терапия относится к одному из наиболее востребованных в практической медицине подходов в лечении и профилактике тромботических состояний. В статье представлены наиболее часто применяемые в клинической практике антикоагулянты прямого действия и их сравнительная клинико-фармакологическая характеристика. Приве-

дены основные положения рекомендаций по медицинской профилактике венозных тромбозов с учетом характера хирургических мероприятий и факторов риска пациента. Приведены особенности использования низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина на фоне проведения регионарной анестезии. Представлены алгоритмы прерывания анти тромботической терапии при плановых и неотложных оперативных вмешательствах.

## PREVENTION OF VENOUS THROMBOSIS IN SURGICAL PRACTICE

I. Romanova<sup>1</sup>, I. Kozhanova<sup>1</sup>, O. Kardash<sup>1</sup>, S. Mackevich<sup>1</sup>, V. Sirenko<sup>2</sup>, V. Hryshchanovich<sup>1</sup>, N. Klimchuk<sup>2</sup>, N. Kuleshov<sup>2</sup>, I. Kozich<sup>2</sup>, A. Pichugina<sup>2</sup>, I. Smirnova<sup>2</sup>, T. Chak<sup>1</sup>, A. Koroleva<sup>1</sup>

Учреждение образование «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь  
Государственное учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко», Минск, Республика Беларусь

**Key words:** anticoagulants, venous thrombosis, heparins, prevention of venous thromboembolic complications, Caprini scale, surgery.

**FOR REFERENCES.** I. Romanova, I. Kozhanova, O. Kardash, S. Mackevich, V. Sirenko, V. Hryshchanovich, N. Klimchuk, N. Kuleshov, I. Kozich, A. Pichugina, I. Smirnova, T. Chak, A. Koroleva. Prevention of venous thrombosis in surgical practice. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2073–2085.

Currently, arterial and venous thrombosis are among the leading causes of morbidity and mortality. Anticoagulant therapy is one of the most popular approaches in practical medicine in the treatment and prevention of thrombotic conditions. The article presents the most commonly used direct-acting anticoagulants in clinical practice and their comparative clinical and pharmacological characteristics. The main recommendations for medical

prevention of venous thrombosis are provided, taking into account the nature of surgical procedures and patient risk factors. The features of the use of low molecular weight heparins and unfractionated heparin against the background of regional anesthesia are given. Algorithms for interrupting antithrombotic therapy during planned and emergency surgical interventions are presented.

В настоящее время артериальные и венозные тромбозы являются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности [1]. Пандемия коронавирусной инфекции существенно увеличила вклад тромботических осложнений в структуру заболеваемости и смертности [2]. Тромбоз артерий является основной причиной инфаркта миокарда, ишемического инсульта и критической ишемии нижних конечностей, в то время как тромбоз глубо-

ких вен приводит к развитию тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Антикоагулянтная терапия является важнейшей составляющей базисной терапии острого коронарного синдрома, острых нарушений мозгового кровообращения, ТЭЛА, тромбозов глубоких вен нижних конечностей, пороков сердца, фибрилляции предсердий и других сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Антикоагулянты, особенно гепарины, широко используются для профилактики тромбозов в послеоперационном периоде, в гематологии и нефрологии с устройствами экстракорпоральной детоксикации и автоматического плазмафереза, для заготовки компонентов крови человека и др. При этом в последние годы показания к антикоагулянтной терапии существенно расширяются, что в значительной мере связано с результатами международных многоцентровых исследований, внедрением более безопасных и надежных систем контроля коагуляции, а также созданием антикоагулянтов, не требующих или требующих в меньшей мере подбора дозы, лабораторного контроля и обладающих более высоким профилем безопасности [4].

Широкое распространение в настоящее время получили низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином (НФГ). Преимущество НМГ заключается, прежде всего, в более продолжительной антитромботической активности, что дает возможность назначения 1–2 раза в сутки. Более высокая биодоступность НМГ позволяет назначать их подкожно не только с профилактической, но и с лечебной целью, при этом фармакокинетические параметры препаратов не зависят от величины введенной дозы. Ввиду отсутствия связывания с белками плазмы крови и мембранами эндотелиоцитов легче прогнозировать антитромботический эффект, поэтому терапия НМГ не требует тщательного индивидуального лабораторного контроля, за исключением пациентов с критически низкой или высокой массой тела, беременных женщин и пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [3]. В последние годы активно исследуются неантикоагулянтные свойства НМГ (в частности, противовоспалительные и антифибротические эффекты и др.) [5].

### Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов

НМГ являются предпочтительными из-за их фармакокинетической предсказуемости, простоты применения без необходимости рутинного лабораторного мониторинга. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь НМГ представлены далтепарином натрия, надропарином кальция, эноксапарином натрия. Согласно утвержденным общим характеристикам лекарственных препаратов и инструкциям по применению, данные НМГ показаны для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с умеренным и высоким риском в пред-, пери- и послеоперационный период при общехирурги-

ческих вмешательствах и в ортопедической хирургии; для профилактики тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа (надропарин кальция используется только при гемодиализе продолжительностью не более 4-х часов). Все НМГ используются для лечения тромбоза глубоких вен, в то время как эноксапарин натрия и надропарин кальция еще и для лечения тромбоэмболий, в том числе ТЭЛА [6, 7, 8].

Для применения у пациентов терапевтического профиля показаны надропарин кальция и эноксапарин натрия [7, 8]. Надропарин кальция используется с профилактической целью у пациентов терапевтического профиля с высоким риском тромбообразования (при дыхательной и/или сердечной недостаточности и/или инфекциях дыхательных путей) в условиях отделения интенсивной терапии, а также для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в острой стадии в комбинации с аспирином [7].

Эноксапарин натрия показан для профилактики венозных тромбоэмболий у пациентов терапевтического профиля с острыми заболеваниями (острая сердечная и/или дыхательная недостаточность, тяжелые инфекции и ревматические заболевания) и ограниченной подвижностью при повышенном риске венозной тромбоэмболии, а также для лечения острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без подъема ST и с подъемом ST) [8].

В педиатрической практике разрешено использование только далтепарина натрия, который показан для лечения венозной тромбоэмболии с клиническими проявлениями у детей в возрасте 1 месяца и старше. Также далтепарин натрия единственный НМГ, который однозначно разрешен для применения у беременных женщин, так как не проникает через плаценту [6].

Помимо НМГ, с антикоагулянтной целью может использоваться синтетический и селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукс. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную способность антитромбина III нейтрализовать фактор Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин и не обладает действием на тромбоциты. Фондапаринукс натрия может использоваться при гепарининдуцированной тромбоцитопении II типа, вызванной НМГ и НФГ, так как не дает перекрестных реакций с сывороткой больных с данным осложнением [9].

Перечень показаний для НМГ и фондапаринукса указан в таблице 1.

Эноксапарин натрия	Дальтепарин натрия	Надропарин кальция*	Фондапаринукс
Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля
Профилактика венозных тромбозов в ортопедии	Профилактика венозных тромбозов в ортопедии	Профилактика венозных тромбозов в ортопедии	Профилактика венозных тромбозов в ортопедии
Профилактика венозных тромбозов у пациентов в хирургического профиля, которым проводятся операции по поводу злокачественного новообразования	Лечение клинических проявлений венозной тромбоэмболии и для профилактики ее рецидива у пациентов при злокачественных заболеваниях	–	–
Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля	–	Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля
Лечение ТГВ и ТЭЛА (за исключением ТЭЛА, для которой может потребоваться лечение тромболитическими препаратами или хирургическое лечение)	Лечение ТГВ у взрослых и детей старше 1 месяца	Лечение ТГВ и ТЭЛА	Лечение ТГВ и ТЭЛА
ОКС без подъема сегмента ST	–	ОКС без подъема сегмента ST	ОКС без подъема сегмента ST
ОКС с подъемом сегмента ST	–	–	ОКС с подъемом сегмента ST
Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа	Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа	Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа (при сеансах продолжительностью не более 4х часов)	–
–	–	–	Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен

\* Показания для надропарина кальция в дозах 9500 МЕ анти-Ха/мл в шприцах 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха) и 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха). Надропарин кальция в дозах 1,0 мл (19000 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (11400 МЕ анти-Ха) и 0,8 мл (15200 МЕ анти-Ха) показан только для лечения ТГВ и ТЭЛА.

Sodium Enoxaparin	Sodium Dalteparin	Calcium Nadroparin *	Fondaparinux
Prevention of venous thromboembolism in surgical patients	Prevention of venous thromboembolism in surgical patients	Prevention of venous thromboembolism in surgical patients	Prevention of venous thromboembolism in surgical patients
Prevention of venous thromboembolism in orthopedics	Prevention of venous thromboembolism in orthopedics	Prevention of venous thromboembolism in orthopedics	Prevention of venous thromboembolism in orthopedics
Prevention of venous thromboembolism in surgical patients undergoing surgery for malignant neoplasm	Treatment of clinical manifestations of venous thromboembolism and prevention of its recurrence in patients with malignant diseases	–	–
Prevention of venous thromboembolism in therapeutic patients	–	Prevention of venous thromboembolism in therapeutic patients	Prevention of venous thromboembolism in therapeutic patients
Treatment of DVT and PATE (with the exception of PATE, which may require treatment with thrombolytic drugs or surgical treatment)	Treatment of DVT in adults and children over 1 month old	Treatment of DVT and PATE	Treatment of DVT and PATE
ACS without lifting the ST segment	–	ACS without lifting the ST segment	ACS without lifting the ST segment
ACS with lifting the ST segment	–	–	ACS with lifting the ST segment

Таблица 1.  
Показания для применения НМГ и фондапаринукса

Table 1.  
Indications for administration of LMWH and fondaparinux

Sodium Enoxaparin	Sodium Dalteparin	Calcium Nadroparin *	Fondaparinux
Prevention of thrombosis in the extracorporeal circuit during hemodialysis	Prevention of thrombosis in the extracorporeal circuit during hemodialysis	Prevention of thrombosis in the extracorporeal circuit during hemodialysis (with sessions lasting no more than 4 hours)	–
–	–	–	Treatment of acute symptomatic thrombosis of the superficial veins of the lower extremities without concomitant deep vein thrombosis

\* Purity for nadroparin calcium in doses of 9500 m anti-Xa/ml in syringes of 0.3 ml (2850 m anti-Xa), 0.4 ml (3800 m anti-Xa), 0.6 ml (5700 m anti-Xa) and 0.8 ml (7600 m anti-Xa). Nadroparin calcium in doses of 1.0 ml (19,000 IU anti-Xa), 0.6 ml (11400 IU anti-Xa) and 0.8 ml (15200 IU anti-Xa) is indicated only for the treatment of DVT and PATE.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с нарушенной функцией клубочковой фильтрации имеет некоторые особенности.

У НМГ почечный клиренс косвенно пропорционален молекулярной массе, поэтому коррекция дозы чаще всего требуется при хронической болезни почек 4 и 5 стадии [10]. НМГ имеют некоторые отличия при их использовании у пациентов с нарушением функции клубочковой фильтрации. Согласно общей характеристике лекарственного препарата, далтепарин натрия может использоваться при любой степени нарушения функции почек, и только при увеличении уровня сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л необходимо рассмотреть необходимость коррекции дозы под контролем уровня анти-Xa-активности [6]. Эноксапарин натрия также может использоваться при нарушении функции почек, включая тяжелую степень нарушения с клиренсом креатинина 30–15 мл/мин с учетом коррекции дозы, однако противопоказан при снижении клиренса креатинина менее 15 мл/мин [8]. Наиболее жесткие ограничения по использованию при хронической болезни почек применимы в отношении надропарина кальция: коррекция дозы (использование профилактических доз) необходима уже при умеренных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), при этом снижение клиренса креатинина ниже 30 мл/мин является противопоказанием для использования надропарина кальция [7]. Фондапаринукс в основном выводится почками в неизменном виде, поэтому при хронической болезни почек клиренс фондапаринукса снижается от 25% при легких нарушениях до 55% при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), что приводит к увеличению периода полувыведения от 29 часов при легких нарушениях до 72 часов при тяжелых. При снижении клиренса креатинина менее 20 мл/мин применение фондапаринукса противопоказано [9].

У пациентов с тяжелыми нарушением функции почек НФГ может использоваться

под контролем АЧТВ, поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится почками преимущественно неактивными метаболитами, имеет короткий период полувыведения. Нефрологическая практика рекомендует снижать начальную стандартную дозу на 33% и в дальнейшем корректировать дозу на основе АЧТВ у пациентов с тяжелым нарушением функции почек [11].

НМГ могут использоваться при нарушениях функции печени без коррекции дозы при отсутствии сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск кровотечения (например, цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода). Однако при использовании НМГ у пациентов с нарушенной функцией печени (любого класса по Чайлд-Пью) рекомендовано соблюдение осторожности из-за повышенного риска кровотечения и отсутствия клинических исследований по подбору доз у данной категории пациентов [6, 7, 8].

В отличие от других НМГ, далтепарин натрия может использоваться для лечения и профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе при развитии тромбоцитопении на фоне проведения химиотерапии. При снижении уровня тромбоцитов ниже 50 000/мм<sup>3</sup> необходимо прекратить терапию далтепарином натрия до восстановления уровня тромбоцитов выше указанного уровня. При уровне тромбоцитов 50000–100000/мм<sup>3</sup> используется сниженная на 17–33% доза, при восстановлении уровня тромбоцитов выше 150000/мм<sup>3</sup> используется полная доза [6]. Несмотря на то, что при оперативном вмешательстве по поводу злокачественного новообразования показано применение эноксапарина натрия, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения является противопоказанием для его использования [8].

Все НМГ противопоказаны при наличии и в анамнезе или развитии при текущей терапии НМГ или НФГ тяжелой иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

В данной ситуации НМГ могут быть заменены на фондапаринукс.

НМГ также противопоказаны при гиперчувствительности к гепарину, любому из НМГ (перекрестная реактивность) и компонентам, входящим в состав препаратов. НМГ не могут использоваться при кровоизлиянии в головной мозг или любом другом активном кровотечении, а также повышенном риске кровотечения, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. НМГ не применяются при недавно перенесенной травме или оперативном вмешательстве на центральной нервной системе, органах зрения и слуха, обострении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки или кровотечения из нее, тяжелых коагулопатиях и других органических поражениях органов со склонностью к кровоточивости. Острый и подострый септический эндокардит является противопоказанием для применения далтепарина натрия, в то время как при использовании надропарина кальция не рекомендовано использование лечебных доз [6, 7, 8].

Необходимо соблюдать меры предосторожности при проведении спинальной, эпидуральной анестезии или люмбальной пункции на фоне терапии НМГ. Эноксапарин натрия должен быть отменен за 24 часа до

проведения вышеуказанных процедур [8], в то время как надропарин кальция и далтепарин натрия могут использоваться в сниженных (профилактических) дозах [6, 7].

При передозировке НМГ ингибировать антикоагулянтное действие далтепарина натрия возможно протамином сульфатом, в то время как действие надропарина кальция и эноксапарина натрия нивелируется лишь частично.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении НМГ являются кровотечения. Более высоким профилем безопасности при этом обладает далтепарин натрия, при использовании которого кровотечения развиваются с частотой  $>1/100$  и  $<1/10$ , в то время как надропарин кальция и эноксапарин натрия могут вызывать кровотечения (в том числе большие кровотечения) с частотой  $>1/10$  [6, 7, 8].

Препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, так как обладают различными фармакокинетическими параметрами вследствие того, что количество фармакологически активного материала в различных препаратах варьирует из-за особенностей производственного процесса (табл. 2). НМГ имеют разный физический и химический состав, что приводит к различиям в биологической

МНН	Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин	Гепарин
Средняя молекулярная масса, дальтон	4500	6000	4300	от 5000 до 30000 Да
Anti-Xa/anti-IIa	3,6	2,0	3,0	1
Биодоступность при подкожном введении	Близка к 100%	Около 90%	Близка к 100%	Около 35% – 40%
Формы выпуска	<ul style="list-style-type: none"> <li>раствор для инъекций 2000 анти-Xa ME/0,2 мл</li> <li>раствор для инъекций 4000 анти-Xa ME/0,4 мл</li> <li>раствор для инъекций 6000 анти-Xa ME/0,6 мл</li> <li>раствор для инъекций 8000 анти-Xa ME/0,8 мл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>раствор для инъекций 2500 ME/0,2 мл в шприцах 0,2 мл</li> <li>раствор для инъекций 5000 ME/0,2 мл в шприцах 0,2 мл</li> <li>раствор для инъекций 10000 ME/1 мл в ампулах 1 мл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>раствор для подкожного введения 9500 ME анти-Xa/мл в шприцах</li> <li>0,3 мл (2850 ME анти-Xa),</li> <li>0,4 мл (3800 ME анти-Xa),</li> <li>0,6 мл (5700 ME анти-Xa)</li> <li>0,8 мл (7600 ME анти-Xa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 ЕД/мл в ампулах 5 мл</li> <li>раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 ME/мл во флаконах 10 мл</li> </ul>

Таблица 2. Фармакокинетические параметры НМГ и НОГ

INN	Enoxaparin	Dalteparin	Nadroparin	Heparin
Average molecular weight, dalton	4500	6000	4300	from 5000 to 30000 Yes
Anti-Xa/anti-IIa	3.6	2.0	3.0	1
Bioavailability with subcutaneous administration	Close to 100%	About 90%	Close to 100%	About 35% – 40%
Presentations	<ul style="list-style-type: none"> <li>solution for injection 2000 anti-Xa ME/0.2 ml</li> <li>solution for injection 4000 anti-Xa ME/0.4 ml</li> <li>solution for injection 6000 anti-Xa ME/0.6 ml</li> <li>solution for injection 8000 anti-Xa ME/0.8 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>solution for injection 2500 ME/0.2 ml in syringes 0.2 ml</li> <li>solution for injection 5000 ME/0.2 ml in syringes 0.2 ml</li> <li>solution for injection 10000 ME/1 ml в ампулах 1 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>solution for subcutaneous injection 9500 ME anti-Xa/ml in syringes</li> <li>0.3 ml (2850 ME anti-Xa),</li> <li>0.4 ml (3800 ME anti-Xa),</li> <li>0.6 ml (5700 ME anti-Xa)</li> <li>0.8 ml (7600 ME anti-Xa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>solution for intravenous and subcutaneous injection 5000 ЕД/ml в ампулах 5 ml</li> <li>solution for intravenous and subcutaneous injection 5000 ME/ml во флаконах 10 ml</li> </ul>

Table 2. Pharmacokinetic parameters LMWH and UFH

активности, и проводимые клинические исследования, согласно специфическим показаниям каждого препарата, учитывают оптимальный дозовый режим.

### Профилактика венозных тромбозов в хирургической практике

Венозное тромбозное осложнение (ВТЭО) представляет собой острое заболевание, обусловленное нарушением структуры венозной стенки во время хирургического вмешательства, замедлением скорости кровотока, повышенной свертываемостью крови.

Алгоритм профилактики венозных тромбозов в хирургии включает последовательные этапы:

1. оценка степени риска ВТЭО и риска геморагических осложнений
2. выбор способа профилактики ВТЭО:
  - механическая
  - комбинированный (механическая+фармакологическая)
3. определение длительности профилактики

К механическим методам относятся максимальная и возможно более ранняя активизация

пациента после операции, включая методы пассивной нагрузки (вертикализация, механотерапия, кинезиотерапия и др.); обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей); активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови в целом, стимулирующие антитромботическую активность эндотелия; адекватная гидратация.

**В настоящее время оптимальным следует признать подход, согласно которому профилактику ВТЭО проводят абсолютно всем пациентам, поступающим в стационар.** Характер профилактических мер определяется степенью риска. Всем пациентам, перенесшим хирургическое вмешательство, вне зависимости от индивидуального риска ВТЭО, рекомендуется ранняя активизация, адекватная гидратация.

Степень риска ВТЭО у госпитализированных пациентов хирургического профиля оценивают по шкале Каприни (табл. 3).

Таблица 3.

Риск развития венозных тромбозных осложнений у госпитализированных хирургических пациентов: шкала Каприни (Caprini Risk Assessment Model) [17].

Фактор риска	Баллы
Возраст 41 год–60 лет Отек нижних конечностей Варикозные вены ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> Малое хирургическое вмешательство Сепсис Серьезное заболевание легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких и др) Прием комбинированных оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия Беременность и послеродовой период (2 месяца) В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития Острый инфаркт миокарда Хроническая сердечная недостаточность Постельный режим у нехирургического пациента Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона) Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 месяца в анамнезе	1
<b>Возраст 61 год–74 года:</b> Артроскопическая хирургия Злокачественное новообразование Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин) Постельный режим более 72 ч Имобилизация конечности (давностью до 1 месяца) Катетеризация центральных вен Большая хирургия (длительностью более 45 мин)	2
<b>Возраст 75 лет и старше:</b> Личный анамнез ВТЭО Семейный анамнез ВТЭО Мутация типа Лейден (FVL) Мутация протромбина (FII G20210A) Гипергомоцистеинемия Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Повышенный уровень антител к кардиолипину Волчаночный антикоагулянт Другая врожденная или приобретенная тромбофилия	3
Инсульт (давностью до 1 мес) Множественная травма (давностью до 1 месяца) Эндопротезирование крупных суставов Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 месяца) Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 месяца)	5

Примечание: результаты представляются в виде оценки суммы полученных баллов. Низкий риск: 0–2 балла; умеренный риск: 3–4 балла; высокий риск: 5–8 баллов; очень высокий риск: 9–10 баллов; чрезвычайно высокий риск: 11 и более баллов.

Risk factor	Points
Age 41–60 years old	1
Swelling of the lower extremities	
Varicose veins	
BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	
Minor surgical intervention	
Sepsis	
Serious lung disease (bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, etc.)	
Taking combined oral contraceptives, hormone replacement therapy	
Pregnancy and postpartum period (2 months)	
In the anamnesis: unexplained stillbirths, miscarriages (≥3), premature birth with toxicosis or intrauterine development delay	
Acute myocardial infarction	
Chronic heart failure	
Bed rest in a non-surgical patient	
Inflammatory diseases of the colon in the anamnesis (ulcerative colitis, Crohn's disease)	
A large surgical intervention up to 1 month old in the anamnesis	
<b>Age 61 years–74 years:</b>	2
Arthroscopic surgery	
Malignant neoplasm	
Laparoscopic intervention (lasting more than 45 minutes)	
Bed rest for more than 72 hours	
Limb immobilization (up to 1 month old)	
Central vein catheterization	
Major surgery (lasting more than 45 minutes)	
<b>Age 75 years and older:</b>	3
Personal history of VTE	
Family history of VTE complications	
Leiden type mutation (FVL)	
Prothrombin mutation (FII G20210A)	
Hyperhomocysteinemia	
Heparin-induced thrombocytopenia	
Increased levels of antibodies to cardiolipin	
Lupus anticoagulant	
Other congenital or acquired thrombophilia	
Stroke (up to 1 month old)	5
Multiple injury (up to 1 month old)	
Endoprosthetics of large joints	
Fracture of the hip and shin bones (up to 1 month old)	
Spinal cord injury/paralysis (up to 1 month old)	

Note: The results are presented as an estimate of the amount of points received. Low risk: 0–2 points; moderate risk: 3–4 points; high risk: 5–8 points; very high risk: 9–10 points; extremely high risk: 11 or more points.

Table 3.  
The risk of venous thromboembolic complications in hospitalized surgical patients: Caprini Risk Assessment Model [17]

У пациентов с низким риском (0–2 балла по шкале Каприни) при ограничении подвижности рекомендуется применение эластической компрессии и другие методы механической профилактики.

У пациентов умеренного риска (3–4 балла по шкале Каприни), а также **пациентов высокого риска** (5–8 баллов по шкале Каприни) и **очень высокого риска** (9–10 баллов по шкале Каприни) к механической профилактике рекомендуется добавить один из ЛП, указанных в таблице (табл. 4).

У **пациентов с чрезвычайно высоким риском** (11 и более баллов по шкале Каприни) используется сочетание фармакологической профилактики, переменной пневматической компрессии и эластической компрессии. Рекомендовано рассмотреть индивидуальный подбор дозы НФГ и НМГ. Целевым диапазоном анти-Ха-активности (на фоне применения НМГ) считают 0,2–0,5 МЕ/мл при исследовании через 3–4 ч после очередной инъекции и 0,1–0,2 МЕ/мл при исследовании через 12 ч после очередной инъекции.

### Продолжительность тромбопрофилактики

У пациентов умеренного риска профилактика ВТЭО должна проводиться не менее 10 дней или до полного восстановления двигательной активности пациента. При высоком, очень высоком и чрезвычайно высоком риске – по меньшей мере до 4-х недель. При необходимости, возможен перевод пациента на антикоагулянты прямого действия\* (для приема внутрь): апиксабан по 2,5 мг внутрь каждые 12 ч или ривароксабан 10 мг внутрь каждые 24 ч или дабигатран этексилат 110 мг каждые 12 ч.

Для пациентов после эндоваскулярного лечения варикозной болезни подкожных вен может назначаться ривароксабан (off-label применение) 10 мг внутрь 1 раз в сутки; первая доза по достижении гемостаза не ранее, чем через 6–10 часов после завершения операции; длительность назначения – 10–14 дней [12, 13, 14]. В многоцентровом ретроспективном наблюдательном исследовании

Таблица 4.  
Режим дозирования и способ применения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у пациентов хирургического профиля в зависимости от риска по шкале Каприни

Антикоагулянт	Умеренный риск ВТЭО по шкале Каприни	Высокий и очень высокий риск ВТЭО по шкале Каприни
<b>НФГ</b>	Подкожно 5000 МЕ за 2-4 ч до операции, затем через 6-8 ч после операции и далее 5000 МЕ 2-3 раза в сутки	Подкожно 5000 МЕ за 4-6 часов до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза в сутки
<b>Далтепарин натрия</b>	Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, в последующие дни 2500 МЕ 1 раз в сутки	Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ 1 раз в сутки. или Подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ через 12 часов (но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз в сутки.
<b>Надропарин кальция</b>	Подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2-4 ч до операции, в последующие дни по 0,3 мл 1 раз в сутки	У пациентов с массой тела менее 50 кг: доза препарата, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции составляет 1900 МЕ (0,2 мл); доза препарата, вводимого 1 раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции составляет 2850 МЕ (0,3 мл) У пациентов с массой тела 51-70 кг: доза препарата, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции составляет 2850 МЕ (0,3 мл); доза препарата, вводимого 1 раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции составляет 3800 МЕ (0,4 мл) У пациентов с массой тела более 70 кг: доза препарата, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции составляет 3800 МЕ (0,4 мл); доза препарата, вводимого 1 раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции составляет 5700 МЕ (0,6 мл)
<b>Эноксапарин натрия</b>	Подкожно 20 мг за 2 ч до операции, в последующие дни 20 мг 1 раз в сутки	Подкожно 40 мг за 12 часов до операции, затем 40 мг 1 раз в сутки после операции
<b>Фондапаринукс натрия</b>	Подкожно 2,5 мг не ранее, чем через 6 ч после операции, в последующие дни 2,5 мг 1 раз в сутки	Подкожно 2,5 мг не ранее, чем через 6 ч после операции, в последующие дни 2,5 мг 1 раз в сутки

Table 4.  
Dosage regimen and method of use of anticoagulants for the prevention of VTE in surgical patients, depending on the risk on the Caprini scale

Anticoagulant	Moderate risk of VTEC on the Caprini scale	High and very high risk of VTEC on the Caprini scale
<b>UFH</b>	Subcutaneously 5000 IU 2-4 hours before surgery, then 6-8 hours after surgery and then 5000 IU 2-3 times a day	Subcutaneously 5000 IU 4-6 hours before surgery, then 5000 IU 6-8 hours after surgery, then 5000 IU 3 times a day
<b>Sodium Dalteparin</b>	Subcutaneously 2500 IU 2 hours before surgery, in the following days 2500 IU 1 time per day	Subcutaneously 5000 IU in the evening before the operation, then 5000 IU 1 time per day. or Subcutaneously 2500 IU 2 hours before surgery, then 2500 IU 12 hours later (but not earlier than 4 hours after the end of the operation), then from the next day 5000 IU 1 time per day.
<b>Calcium Nadroparin</b>	Subcutaneously 2850 IU (0.3 ml) 2-4 hours before surgery, 0.3 ml 1 time per day in the following days	In patients with a body weight of less than 50 kg: the dose of the drug administered 12 hours before and 12 hours after surgery, then 1 time per day until the 3rd day after surgery is 1900 IU (0.2 ml); the dose of the drug administered 1 time per day, starting from the 4th day after The operation is 2,850 IU (0.3 ml) In patients with a body weight of 51-70 kg: the dose of the drug administered 12 hours before and 12 hours after surgery, then 1 time per day until the 3rd day after surgery is 2850 IU (0.3 ml); the dose of the drug administered 1 time per day, starting from the 4th day after surgery It is 3,800 IU (0.4 ml) In patients with a body weight of more than 70 kg: the dose of the drug administered 12 hours before and 12 hours after surgery, then 1 time per day until the 3rd day after surgery is 3,800 IU (0.4 ml); the dose of the drug administered 1 time per day, starting from the 4th day after The operation is 5700 IU (0.6 ml)
<b>Sodium Enoxaparin</b>	Subcutaneously 20 mg 2 hours before surgery, in the following days 20 mg 1 time per day	Subcutaneously 40 mg 12 hours before surgery, then 40 mg once a day after surgery
<b>Sodium Fondaparinux</b>	Subcutaneously 2.5 mg no earlier than 6 hours after surgery, in the following days 2.5 mg 1 time per day	Subcutaneously 2.5 mg no earlier than 6 hours after surgery, in the following days 2.5 mg 1 time per day

была показаны эффективность и безопасность применения ривароксабана в дозе 10 мг в сутки на протяжении 5–10 дней после проведения эндовенозной лазерной абляции с целью профилактики его осложнения – эндовенозного термического тромбоза [13]. В другом ретроспективном обсервационном исследовании была показана сопоставимая с фондапаринуксом безопасность и эффективность ривароксабана в дозе 10 мг на протяжении трех суток после проведения поверхностной эндовенозной термоабляции для предотвращения развития осложнений, таких как ТГВ или эндовенозный термоиндуцированный тромбоз [12].

Определены **противопоказания** к фармакологической тромбопрофилактике, при которых предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии факторов риска развития ВТЭО. К противопоказаниям относятся активное кровотечение, обширные травматические операции с предполагаемой массивной кровопотерей (1 литр), расслаивающая аневризма аорты, острый гепатит, цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода, приобретенная гемофилия, тромбоцитопения (ниже 100 тысяч Ед./мкл), неконтролируемая гипертензия, гипофибриногенемия (ниже 2 г/л).

*При проведении экстренного хирургического вмешательства при высоком риске прогрессирования ВТЭО и активном кровотечении или при крайне высоком риске периоперационного кровотечения необходимо рассмотреть возможность имплантации каво-фильтра.*

### **Выполнение регионарной анестезии на фоне применения антикоагулянтов**

Учитывая повышенный риск кровотечения при проведении инвазивных манипуляций у пациентов, принимающих антикоагулянты, во временных рекомендациях были определены безопасные интервалы во времени, когда возможно проведение регионарной анестезии на фоне терапии антикоагулянтами.

Пункция эпидурального пространства при нейроаксиальной анестезии и введении НФГ выполняется:

- через 4–6 часов после остановки внутривенного введения НФГ;
- через 4–6 часов после подкожного введения НФГ у пациентов, получающих стандартную тромбопрофилактику (по 5000 ЕД 2 или 3 раза в сутки);
- через 12 часов после подкожного введения НФГ у пациентов, получающих повышенные дозы лекарственных препаратов для тромбопрофилактики (более 20000 ЕД в сутки).

Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, внутривенное введение НФГ откладывается не менее, чем на 1 час после установки катетера. Удаление катетера после нейроаксиальной анестезии и введения НФГ возможно через 4–6 часов после остановки внутривенного введения НФГ и при условии нормализации АЧТВ, а также через 4–6 часов после подкожного введения НФГ. После удаления катетера внутривенное или подкожное введение НФГ может быть начато через 1 час.

Пункция эпидурального пространства при нейроаксиальной анестезии и введении НМГ выполняется через 12 часов после введения НМГ в профилактической дозе. Введение очередной профилактической дозы НМГ рекомендуется через 12 часов после пункции или катетеризации эпидурального пространства. Удаление катетера производится не ранее, чем через 12 часов после введения последней дозы НМГ. Очередная доза НМГ вводится не ранее, чем через 4 часа после удаления катетера.

### **Прерывание длительной антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах**

В случае длительного применения антикоагулянтов или антиагрегантов, с одной стороны, прекращение данной терапии приводит к увеличению риска развития тромбоэмболических осложнений; с другой стороны, на фоне приема антикоагулянтов и антиагрегантов всегда выше риск развития геморрагических осложнений. Рекомендации по прерыванию применения антикоагулянтной терапии будут зависеть от используемого антикоагулянта и соотношения риска тромбоза и кровотечения у конкретного пациента.

### **Прерывание антикоагулянтного эффекта варфарина (витамин К-зависимого антикоагулянта) при плановых оперативных вмешательствах**

Терапия варфарином не должна прерываться при проведении малых хирургических вмешательств (крупные полости организма не вскрываются), например, при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии (если выполняется биопсия, но не полипэктомия), при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта) и др.

Перед оперативным вмешательством необходимо оценить периоперационный тромбо-

эмболический риск у пациентов, получающих варфарин:

Высокий риск (> 10 % в год):

- ревматическое поражение клапанов сердца;
- инсульт или транзиторная ишемическая атака в пределах последних 3-х месяцев;
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 5–6 баллов.

Умеренный риск (3–7 % в год)

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 3–4 балла.

Низкий риск (< 1 % в год)

- без предшествующего инсульта или транзиторной ишемической атаки;
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 0–2 балла.

В случае приема варфарина по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий, рассчитывается риск развития тромбозов на основании шкалы стратификации риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (табл. 5).

**При низком риске тромбозов:** терапию варфарином прекращают за 5 дней до операции; мост-терапия гепаринами не требуется; за 1 день до операции обязателен мониторинг показателя международного нормализованного отношения (МНО); в том случае, если значения МНО превышают 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина К1 (табл. 5).

**При умеренном и высоком риске тромбозов:** отмена варфарина за 5 дней до операции; на 3-й и 2-й день до операции – мост-терапия НМГ или НФГ; в день накануне операции – контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина). Введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено после операции (см таблица), а прием варфарина – как только будет достигнут устойчивый гемостаз. Введение НМГ/ НФГ на фоне возобновленного приема варфарина следует продолжить до достижения целевого МНО по результатам двух анализов, взятых с интервалом не менее 12–24 часа (табл. 6).

Таблица 5. ШКАЛА стратификации риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC [15]

Признак	Факторы риска	Баллы
C	Застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure)	1
H	Гипертензия (Hypertension)	1
A	Возраст старше 75 лет (Age)	2
D	Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1
S	Инсульт, транзиторная ишемическая атака (далее – ТИА), системный эмболизм в анамнезе (Stroke)	2
V	Поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты) (Vascular disease)	1
A	Возраст 65–74 года (Age)	1
Sc	Пол (женский) (Sex category)	1

Table 5. Stroke risk stratification SCALE in patients with valvular heart disease in AF CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC [15]

Feature	Risk factors	Баллы
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age of over 75 years (Age)	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stroke, transient ischemic attack (hereinafter – TIA), a history of systemic embolism (Stroke)	2
V	Vascular impairment (a history of myocardial infarction, atherosclerosis of the peripheral arteries, atherosclerosis of the aorta) (Vascular disease)	1
A	Age of 65–74 years (Age)	1
Sc	Sex (female) (Sex category)	1

Таблица 6. Прерывание терапии варфарином при различных рисках ВТЭО

Риск ВТЭО	Назначение НМГ/НФГ после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение НФГ/НМГ перед операцией
Высокий	При МНО ≤ 2,0	НФГ в/в	Под контролем АЧТВ	За 5–6 ч
		Эноксапарин натрия (п/к)	1,0 мг/кг 2 р/сутки или	За 12–24 ч
			1,5 мг/кг 1 р/сутки	За 24 ч
		Далтепарин натрия (п/к)	100 ЕД/кг 2 р/сутки или	За 12–24 ч
			200 ЕД/кг 1 р/сутки	
Надропарин кальция (п/к)	86 анти-Ха МЕ/кг 2 р/сутки	За 12–24 ч		
Умеренный	При МНО ≤ 2,0	НФГ п/к	5000 ЕД каждые 8 ч	За 12–24 ч
		Эноксапарин натрия (п/к)	40 мг 1 р/сутки	За 12–24 ч
		Далтепарин натрия (п/к)	5000 ЕД 1 р/сутки	За 12–24 ч
		Надропарин кальция (п/к)	0,3 мл 1 р/сутки	За 12–24 ч
Низкий	При МНО ≤ 2,0	Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется		

VTEC risk	Administration of LMWH/UFH after warfarin discontinuation	Preparation	Dosage	The last administration of LMWH/UFH before surgery
High	With INR $\leq$ 2,0	UFH IV	Under the control of APPT	5–6 hrs ealier
		Sodium Enoxaparin (SC)	1.0 mg/kg 2 times a day or 1.5 mg/kg 1 time a day	12–24 hrs ealier  24 hrs ealier
		Sodium Dalteparin (SC)	100 U/kg 2 times a day or 200 U/kg 1 time a day	12–24 hrs ealier
		Calcium Nadroparin (SC)	86 anti-Xa IU/kg 2 times a day	12–24 hrs ealier
Moderate	With INR $\leq$ 2,0	UFH SC	5000 U every 8 hrs	12–24 hrs ealier
		Sodium Enoxaparin (SC)	40 mg 1 time a day	12–24 hrs ealier
		Sodium Dalteparin (SC)	5000 U 1 time a day	12–24 hrs ealier
		Calcium Nadroparin (SC)	0.3 ml 1 time a day	12–24 hrs ealier
Low	With INR $\leq$ 2,0	Preoperative anticoagulant therapy is not required		

Table 6. Discontinuation of warfarin therapy at various risks of VTEC

### Подготовка пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) в плановой хирургии

Пациенты, находящиеся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома, стентирования коронарных артерий и имеющие **низкий риск периоперационного кровотечения**, должны вестись без прерывания антиагрегантной терапии.

Пациенты, находящиеся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома, стентирования коронарных артерий и име-

ющие **высокий риск периоперационного кровотечения**, плановое хирургическое вмешательство должно быть отложено. Если хирургическое вмешательство невозможно отложить, то прием ацетилсалициловой кислоты следует продолжать, клопидогрел или тикагрелор должен быть отменен за 5 дней до операции, а прасугрел – за 7 дней до операции. В случае необходимости рекомендован переход на мост-терапию НМГ. П/о доза должна быть нагрузочной и введена не позднее первых 24 часов от окончания операции.

В таблице 7 представлена классификация инвазивных вмешательств с градацией по степени риска кровотечения.

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Малые стоматологические вмешательства; малые дерматологические вмешательства; офтальмологические вмешательства; вскрытие абсцессов мягких тканей; эндоскопические вмешательства без биопсии	Абляция при суправентрикулярной тахикардии; имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; катетеризация сердца через лучевую артерию	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства; абдоминальная хирургия и хирургия полости таза; нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция; биопсия печени/почки; урологические вмешательства, в т. ч. дистанционная литотрипсия; большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства); сложные левосторонние абляции (изоляция легочных вен и др.); катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом

Таблица 7. Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [16]

Low risk	Moderate risk	High risk
Minor dental interventions; minor dermatological interventions; ophthalmological interventions; opening of soft tissue abscesses; endoscopic interventions without biopsy	Ablation in supraventricular tachycardia; implantation of intracardiac devices; endoscopic interventions with biopsy; biopsy of the prostate gland or bladder; catheterization of the heart through the radial artery	Cardiovascular and thoracic interventions; abdominal surgery and pelvic cavity surgery; neurosurgical interventions, spinal/epidural anesthesia, lumbar puncture; liver/kidney biopsy; urological interventions, including remote lithotripsy; large surgical interventions with extensive tissue damage (reconstructive plastic surgery, surgery of malignant neoplasms, large orthopedic interventions); complex left-sided ablations (isolation of pulmonary veins, etc.); catheterization of the heart cavities by trans-femoral access

Table 7. Classification of invasive procedures/interventions depending on the magnitude of the associated risk of bleeding [16]

**Прерывание антикоагулянтного эффекта не витамин К-зависимых антикоагулянтов (дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан) при плановых оперативных вмешательствах (мост-терапия не требуется)**

Сроки отмены не витамин К-зависимых антикоагулянтов при плановых оперативных вмешательствах зависят от функции клубочковой фильтрации почек, что отражено в таблице 8.

После хирургического вмешательства с умеренным геморрагическим риском прием не витамин К-зависимых антикоагулянтов можно начать через 6–12 часов, после хирургического вмешательства с высоким геморрагическим риском – через 48 часов.

У пациентов с высоким тромбозмобилическим риском необходимо введение профилактических доз НМГ до возобновления приема не витамин К-зависимых антикоагулянтов.

**Экстренное прерывание эффектов антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах**

В хирургии зачастую случаются ситуации, когда времени для отмены антикоагулянтов или антиагрегантов нет в силу экстренного и неотложного оперативного вмешательства. В такой ситуации может потребоваться купирование эффекта используемых антикоагулянтов. Ниже приведены алгоритмы действия для прерывания антикоагулянтного эффекта в зависимости от применяемого лекарственного препарата.

**Купирование эффекта гепарина натрия (НФГ):** медленный в/в болюс (1–3 минуты) раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 часа. При неэффективности (продолжающееся крово-

течение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) – инфузия раствора протамина сульфата под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ).

**Купирование эффекта НМГ:** эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибирует не более 50 % активности НМГ. Возможно в/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 анти-Ха НМГ; повторно – 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ. Рекомендуется также в/в инфузия концентрата протромбинового комплекса в дозировке 20–50 МЕ/кг или свежезамороженной плазмы 15–30 мл/кг.

**Купирование эффекта варфарина:** перед экстренной операцией рекомендуется концентрат протромбинового комплекса (25 МЕ/кг) и дополнительное введение витамина К<sub>1</sub> (фитоменадиона) перорально (1–2,5 мг при МНО 5–9 и 5 мг при МНО более 9). При отсутствии препаратов – свежезамороженная плазма 15–30 мл/кг.

**Купирование эффекта фондапаринукса:** при кровотечениях, связанных с введением фондапаринукса, следует применять активированный VII фактор свертывания. Рекомендуется также в/в инфузия концентрата протромбинового комплекса в дозировке 20–50 МЕ/кг или свежезамороженной плазмы 15–30 мл/кг.

**Купирование эффекта ривароксабана и апиксабана:** введение андексанета альфа (специфический антидот, доза рассчитывается индивидуально). При отсутствии андексанета альфа показана трансфузия СЗП (15–20 мл/кг) или введение концентрата протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения.

**Купирование эффекта дабигатрана этексилата:** введение идаруцизумаба (специфический антидот дабигатрана) в дозе 5 мг. Доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана. При отсутствии идаруцизума-

Таблица 8. Временной интервал отмены не витамин К-зависимых антикоагулянтов при плановых оперативных вмешательствах

№ п/п	Клиренс креатинина	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
1	80 мл/мин и более	≥ 48 ч	≥ 48 ч	≥ 48 ч
2	50–80 мл/мин	≥ 72 ч	≥ 48 ч	≥ 48 ч
3	30–50 мл/мин	≥ 96 ч	≥ 48 ч	≥ 48 ч
4	15–30 мл/мин	Противопоказан	≥ 48 ч	≥ 48 ч
5	Менее 15 мл/мин	Противопоказан	Противопоказан	Противопоказан

Table 8. The time interval for withdrawal of non-vitamin K-dependent anticoagulants during planned surgical interventions

No.	Creatinine clearance	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
1	80 ml/min and more	≥ 48 hrs	≥ 48 hrs	≥ 48 hrs
2	50–80 ml/min	≥ 72 hrs	≥ 48 hrs	≥ 48 hrs
3	30–50 ml/min	≥ 96 hrs	≥ 48 hrs	≥ 48 hrs
4	15–30 ml/min	Contraindicated	≥ 48 hrs	≥ 48 hrs
5	Less than 15 ml/min	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated

ба показаны трансфузия СЗП (15–20 мл/кг) или введение концентрата протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения.

Таким образом, широкое использование в клинической практике антикоагулянтов продиктовано высокой потребностью в профилактике артериальных и венозных тром-

бозов. Для пациентов хирургического профиля имеет важное значение оценка риска венозных тромбозов и персонифицированный подход к выбору антикоагулянтов в периоперационный период и после проведения оперативного вмешательства. Пациенты, длительно принимающие антитромботическую терапию и нуждающиеся в хирургическом вмешательстве, – требуют особой тактики ведения специалистов.

## REFERENCES

1. WHO. *The Global Health Estimates data* [electronic resource]. <https://www.who.int/data/global-health-estimates>. (accessed 29.01.2024).
2. Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D., et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2021, vol. 181(12), pp. 1612–1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203
3. Gavrilenko L., Kozhanova I., Romanova I. The clinical and pharmacological characteristics of anticoagulants. *Recept*, 2018, vol. 21, no. 4, pp. 572–589. (in Russian).
4. Hajra A., Ujjawal A., Ghalib N., et al. Expanding Indications of Nonvitamin K Oral Anticoagulants Beyond Nonvalvular Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Review of Emerging Clinical Evidence. *Curr Probl Cardiol*, 2024, vol. 49(1Pt A), pp. 102017. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102017.
5. Feng K., Wang K., Zhou Y., et al. Non-Anticoagulant Activities of Low Molecular Weight Heparins—A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, vol. 16(9), pp. 1254. doi: 10.3390/ph16091254.
6. *General characteristics of the drug Fragmin* [electronic resource]: Approved. by order of the Ministry of Health of the Republic Belarus, 18.08.2023, № 1803. Available at: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/3311\\_98\\_03\\_08\\_13\\_16\\_18\\_23\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/3311_98_03_08_13_16_18_23_s.pdf) (accessed 29.01.2024). (in Russian).
7. *Instructions for use of the medicinal product for medical use Fraxiparine* [electronic resource]: Approved. by order of the Ministry of Health of the Republic Belarus, 27.01.2022 г., № 96. Available at: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/4921\\_01\\_06\\_10\\_15\\_15\\_20\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/4921_01_06_10_15_15_20_i.pdf) (accessed 29.01.2024). (in Russian).
8. *General characteristics of the drug Enoxaparin-Belmed* [electronic resource]: Approved. by order of the Ministry of Health of the Republic Belarus, 30.04.2021., № 484. Available at: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21\\_04\\_3139\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_04_3139_s.pdf) (accessed 29.01.2024). (in Russian).
9. *Instructions for medical use of the drug Arixtra* [electronic resource]: Approved. by order of the Ministry of Health of the Republic. Belarus, 25.08.2020 г., № 899. Available at: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7997\\_06\\_11\\_15\\_17\\_20\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7997_06_11_15_17_20_i.pdf) (accessed 29.01.2024). (in Russian).
10. Aursulesei V., Costache I.I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*, 2019, vol. 42(8), pp. 774–782. doi: 10.1002/clc.23196.
11. Hughes S., Szeki I., Nash M.J., Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients – the practical aspects. *Clin Kidney J*, 2014, vol. 7, pp. 442–449.
12. Keo H.H., Baumann F., Diehm N., Regli C., Staub D. Rivaroxaban versus fondaparinux for thromboprophylaxis after endovenous laser ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2017, vol. 5(6), pp. 817–823. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.04.017.
13. Uthoff H., Holtz D., Broz P., Staub D., Spinedi L. Rivaroxaban for thrombosis prophylaxis in endovenous laser ablation with and without phlebectomy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2017, vol. 5(4), pp. 515–523. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.002.
14. Keo H.H., Spinedi L., Staub D., et al. Duration of pharmacological thromboprophylaxis after outpatient endovenous laser ablation: a propensity score-matched analysis. *Swiss Med Wkly*, 2019, vol. 23, 149:w20166. doi: 10.4414/SMW.2019.20166.
15. Zhang J., Lenarczyk R., Marin F., et al. The interpretation of CHA2DS2-VASc score components in clinical practice: a joint survey by the European Heart Rhythm Association (EHRA) Scientific Initiatives Committee, the EHRA Young Electrophysiologists, the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professionals, and the European Society of Cardiology Council on Stroke. *Europace*, 2021, vol. 23(2), pp. 314–322. doi: 10.1093/europace/euaa358. PMID: 33554259.
16. Mar P.L., Familisev D., Ezekowitz M.D., et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *Int J Cardiol*, 2016, vol. 202, pp. 578–585. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.035.
17. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, vol. 141(2 Suppl), pp. e227S–e277S. doi: 10.1378/chest.11-2297.

Поступила: 16.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2086>

# ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

А.С. Гарипов<sup>1</sup>, И.В. Патеюк<sup>2</sup>, В.И. Терехов<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», г. Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

E-mail: mv-fraction@tut.by

УДК 616.127-005.4:616.124

**Ключевые слова:** перфузия миокарда, электрокардиостимуляция, врожденные пороки сердца, атриовентрикулярная блокада, ремоделирование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.С. Гарипов, И.В. Патеюк, В.И. Терехов. Перфузия миокарда и кардиоваскулярный риск у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией в отдаленном периоде. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2086–2097.

**Цель.** Изучить перфузию миокарда и оценить кардиоваскулярный риск у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией в отдаленном периоде.

**Материалы и методы.** В исследование включено 40 молодых пациентов (23 мужчины и 17 женщин) с атриовентрикулярными (АВ) блокадами и имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС). Группу 1 составили 20 пациентов с послеоперационными АВ-блокадами, после хирургической коррекции врожденного порока сердца; группу 2 – 20 пациентов с нехирургической АВ-блокадой. Возраст на момент исследования составил 22,8 (19,8; 24,0) лет в группе 1 и 22,5 (20,4; 24,8) лет в группе 2 ( $U = 181,0$ ,  $p = 0,620$ ). Длительность кардиостимуляции в группах составила 15,5 (12,8; 18,9) лет и 15,7 (14,1; 18,2) лет соответственно ( $U = 193,0$ ,  $p = 0,862$ ). У всех пациентов на момент осмотра был имплантирован двухкамерный ЭКС со 100% желудочковой стимуляцией. Всем пациентам выполнено общеклиническое обследование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда.

**Результаты.** Перфузионные нарушения выявлены у 52,5% пациентов молодого возраста с длительной желудочковой стимуляцией независимо от причины возникновения АВ-блокады, у 25% обследуемых они носили выраженный характер. Преходящая ишемия миокарда ЛЖ установлена у 42,5% лиц, включенных в исследование. Значимая ишемия миокарда (при значении показателя SDS > 4 баллов) у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией независимо от причины возникновения АВ-блокады сопровождалась изменениями объемных показателей и нарушением систо-

лической функции ЛЖ при нагрузке (Stress ИКДО ЛЖ, Stress ИККО ЛЖ, Stress ФВ ЛЖ, ΔФВ ЛЖ), систолического утолщения миокарда (WT-SSS). Транзиторная дилатация (особенно в сочетании с ишемией миокарда) является неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Выявлено сочетание стресс-индуцированной ишемии и феномена «оглушения» (при снижении значения ФВ ЛЖ на 5% и более) у 15% пациентов с длительной желудочковой стимуляцией независимо от причины возникновения АВ-блокады, что является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Установлена статистически значимая связь развития ишемии миокарда с показателями разницы (дельты) утолщения стенок ЛЖ (ΔWT-SDS) и разницы (дельты) ФВ ЛЖ (ΔФВ ЛЖ) при проведении исследования в покое и при нагрузочной пробе. Предложена математическая модель расчета вероятности развития преходящей ишемии миокарда по данным ОФЭКТ с включением данных показателей, площадь ROC-кривой составила  $AUC = 0,854$  (95% ДИ 0,707–0,946),  $p < 0,001$ , чувствительность 81,8%, специфичность 72,4%.

**Заключение.** У пациентов молодого возраста с длительной желудочковой стимуляцией независимо от причины возникновения АВ-блокады выявлены значимые перфузионные нарушения, стресс-индуцируемая преходящая ишемия в сочетании с феноменом «оглушения» (снижение ФВ ЛЖ ≥ 5%), которые сопровождалась ремоделированием и нарушением систолической функции ЛЖ при нагрузке. Выявленные нарушения перфузии могут являться значимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данного контингента.

# MYOCARDIAL PERFUSION AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH LONG-TERM VENTRICULAR PACING IN THE LONG PERIOD

A. Harypau<sup>1</sup>, I. Patsiyuk<sup>2</sup>, V. Terehov<sup>3</sup>

Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus<sup>1</sup>

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

Healthcare institution "5th City Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

**Key words:** microcirculation, main microcirculatory blood flow, transcapillary fluid exchange between the vascular and interstitial compartments, microhemorrheology, oxygen transport, regulation of blood flow in the microcirculation system.

**FOR REFERENCES.** A. Harypau, I. Patsiyuk, V. Terehov. Myocardial perfusion and cardiovascular risk in patients with long-term ventricular pacing in the long period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2086–2097.

**Aim.** To study myocardial perfusion and assess cardiovascular risk in patients with long-term ventricular pacing in the long period.

**Materials and methods.** The study included 40 young patients (23 men and 17 women) with atrioventricular (AV) blocks and implanted pacemakers (pacers). Group 1 consisted of 20 patients with postoperative AV block after surgical correction of congenital heart disease; group 2—20 patients with non-surgical AV block. The age range at the time of the study was 22.8 (19.8; 24.0) years in group 1 and 22.5 (20.4; 24.8) years in group 2 ( $U = 181.0$ ,  $p = 0.620$ ). The duration of pacing in the groups was 15.5 (12.8; 18.9) years and 15.7 (14.1; 18.2) years, respectively ( $U = 193.0$ ,  $p = 0.862$ ). At the time of examination, all patients had a dual-chamber pacemaker implanted with 100% ventricular pacing. All patients underwent a general clinical examination and single-photon emission computed tomography of the myocardium.

**Results.** Perfusion disorders were detected in 52.5% of young patients with prolonged ventricular stimulation, regardless of the cause of AV block; in 25% of the subjects they were pronounced. Transient LV myocardial ischemia was detected in 42.5% of individuals included in the study. Significant myocardial ischemia (with an SDS value of  $> 4$  points) in patients with prolonged ventricular stimulation, regardless of the cause of AV block, was accompanied by changes in volumetric parameters and impaired LV systolic function during exercise

(Stress LV EDVI, Stress LV ESVI, Stress LV EF,  $\Delta$ EF LV), myocardial systolic thickening (WT-SSS). Transient dilatation (especially in combination with myocardial ischemia) is an unfavorable risk factor for the development of cardiovascular events. A combination of stress-induced ischemia and the "stunning" phenomenon (with a decrease in LVEF by 5% or more) was identified in 15% of patients with prolonged ventricular stimulation, regardless of the cause of AV block, which is an independent predictor of the development of adverse cardiovascular events. A statistically significant relationship was established between the development of myocardial ischemia and the indicators of the difference (delta) in LV wall thickening ( $\Delta$ WT-SDS) and the difference (delta) in LVEF ( $\Delta$ LVEF) during the study at rest and during the stress test. A mathematical model has been proposed for calculating the probability of developing transient myocardial ischemia according to SPECT data with the inclusion of these indicators, the area of the ROC curve was  $AUC = 0.854$  (95% CI 0.707 – 0.946),  $p < 0.001$ , sensitivity 81.8%, specificity 72.4%.

**Conclusion.** In young patients with prolonged ventricular stimulation, regardless of the cause of AV block, significant perfusion disturbances, stress-induced transient ischemia in combination with the phenomenon of "stunning" (decrease in LVEF  $\geq 5\%$ ), which were accompanied by remodeling and impairment of LV systolic function during load. The identified perfusion disorders may be significant predictors of adverse cardiovascular events in this population.

## Введение

В настоящее время однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) остается основным методом визуализации перфузии миокарда [1]. ОФЭКТ используется не только для объективной оценки наличия и степени ишемии миокарда, а также для определения тактики ведения и стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с различной патологией сердца, в том числе сердечной недостаточностью (СН), аритмиями и врожденными пороками сердца (ВПС) [1–15].

По данным литературы желудочковая электрокардиостимуляция (ЭКС) может приводить к нарушению систолической функ-

ции сердца и развитию СН, а основными факторами риска развития ЭКС-индуцированной кардиомиопатии (ЭИКМП) являются частая стимуляция правого желудочка (ПЖ), продолжительность комплекса QRS, предшествующая блокада левой ножки пучка Гиса и доимплантационная систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [11, 16–18].

Ряд авторов отмечает, что асинхронная желудочковая электрическая активация в следствии хронической желудочковой стимуляции могут приводить к нарушению перфузии и изменениям на клеточно-молекулярном уровне [19, 20–24].

Так по данным Н.-Ф. Tse et al. (1997) не обратимые дефекты перфузии наблюдались у 65% пациентов с хронической желудочко-

вой стимуляцией (средний возраст пациентов выборки  $64,7 \pm 9,7$  лет, длительность стимуляции  $35,6 \pm 41,8$  года, процент стимуляции более 90%). Среднее значение фракции выброса (ФВ ЛЖ) составило  $52,4 \pm 10,8\%$ . Региональные аномалии движения стенок присутствовали у 63% лиц. Пациенты с выявленными при проведении ОФЭКТ дефектами перфузии имели более низкую ФВ ЛЖ ( $48,5 \pm 9,9\%$ ) в сравнении с лицами без нарушений коронарного кровотока ( $59,6 \pm 8,9\%$ ),  $p < 0,001$  [20].

В исследовании J.C. Nielsen et al. (2000) хроническая желудочковая стимуляция способствовала обратимым нарушениям регионального миокардиального кровотока, преимущественно в нижних и перегородочных сегментах ЛЖ. При этом несмотря на сниженный миокардиальный кровоток желудочковая стимуляция в течении 2,5 лет не приводила к какому-либо прогрессивному или необратимому ухудшению систолической функции ЛЖ [21].

По данным Н.-Ф. Tse et al. (2002) дефекты перфузии были выявлены через 6 месяцев после имплантации ЭКС: у 50% пациентов с полной атриовентрикулярной (АВ) блокадой при верхушечной стимуляции и у 25% – при стимуляции выходного тракта правого желудочка (ВОПЖ). Через 18 месяцев после имплантации ЭКС доля лиц с установленными дефектами перфузии увеличилась до 83% и 33% соответственно, сопровождалась снижением ФВ ЛЖ у пациентов с верхушечной стимуляцией. Авторы исследования пришли к выводу, что стимуляция ВОПЖ в меньшей степени, чем верхушечная стимуляция в долгосрочной перспективе влияет на перфузию миокарда и систолическую функцию ЛЖ [22]. В исследовании T.J. Ten Cate et al. (2009) у 57% пациентов определялись нарушения перфузии и систолического движения стенок (wall motion) [23]. Схожие результаты были получены в исследовании K.J. Das et al. (2016): дефекты перфузии были выявлены у 42% пациентов, из них – у 13% пациентов со стимуляцией ВОПЖ и у 69% пациентов с верхушечной стимуляцией. Дефекты перфузии располагались в передне-апикальной, передне-перегородочной и апикальной областях в группе стимуляции ВОПЖ и в апикальной, дистальной передне-перегородочной, ниже-апикальной, дистальной передней и дистальной ниже-перегородочной областях в группе стимуляции верхушки ПЖ. Авторы пришли к выводу, что стимуляция ВОПЖ по сравнению со стимуляцией верхушки ПЖ связана с меньшим количеством случаев нарушений перфузии миокарда, при этом длительность стимуляции не имела существенной связи с частотой развития нарушений перфузии [24].

В большинстве исследований основной целью проведения ОФЭКТ у пациентов с ВПС является диагностика ишемии у симптомных пациентов после хирургической коррекции пороков, связанных с коронарными артериями (транспозиция магистральных сосудов (ТМС), аномальное отхождение коронарных артерий от легочного ствола) [25–28]. Р.М. Venet (2022) в своем мета-анализе сообщает о распространенности дефектов перфузии у 5–24% пациентов после хирургической коррекции ТМС [28–29]. S.L. Partington (2021) в исследовании по оценке ишемии при ВПС, сообщает, что у симптомных пациентов по данным ОФЭКТ установлены дефекты перфузии, при этом у 33% имелась значимая обструкция коронарных артерий по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА) или коронарографии [29].

Исследования, посвященные изучению результатов ОФЭКТ у пациентов с ВПС, малочисленны, лимитированы неоднородностью выборок; полученные в них результаты не всегда можно интерполировать на взрослую популяцию [25]. Также следует отметить, что хирургическое лечение ВПС может сопровождаться развитием осложнений, в том числе – нарушений проводимости, таких как АВ-блокада, требующая имплантации постоянного ЭКС (2–3% случаев) [30]. Представляется актуальным изучение особенностей перфузии миокарда и структурно-функционального состояния сердца у молодых пациентов с длительной желудочковой стимуляцией, в том числе после хирургической коррекции ВПС.

## Цель

Изучить перфузию миокарда и оценить кардиоваскулярный риск у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией в отдаленном периоде.

## Методы и материалы

В исследование включено 40 молодых пациентов (23 мужчины и 17 женщин) с АВ-блокадами и имплантированными ЭКС. В зависимости от причины имплантации ЭКС пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 20 пациентов с послеоперационными АВ-блокадами, возникшими после хирургической коррекции ВПС (группа 1, ЭКС+ВПС+); вторую группу – 20 пациентов с нехирургической АВ-блокадой (группа 2, ЭКС+ВПС-). Возраст на момент исследования в группах значимо не отличался и составил  $22,8$  ( $19,8; 24,0$ ) лет в группе 1 и  $22,5$  ( $20,4; 24,8$ ) лет в группе 2 ( $U = 181,0$ ,  $p = 0,620$ ). Длительность кардиостимуляции в группах составила  $15,5$  ( $12,8; 18,9$ ) лет

и 15,7 (14,1; 18,2) лет ( $U = 193,0$ ,  $p = 0,862$ ) соответственно. Медиана показателя процента (%) желудочковой стимуляции в исследуемых группах составила 100%. У всех пациентов на момент осмотра был имплантирован двухкамерный ЭКС в режиме DDDR (таблица 1). Ширина комплекса QRS в группе 1 была больше чем в группе 2 и составила 150 (140; 160) мс и 140 (135; 140) мс ( $U = 125,5$ ,  $p = 0,043$ ) соответственно. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ОФЭКТ миокарда проводили на аппарате Anyscan/SC коллиматор LEHR. Исследование выполнялось по однодневному протоколу GATED SPECT в последовательности STRESS (исследование с фармакологической нагрузочной пробой) – REST (исследование в покое). В течение 4 минут пациентам внутривенно медленно вводили раствор дипиридамола из расчета дозы 0,142 мг/кг/мин под контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограммы (ЭКГ). На высоте нагрузки

вводился радиофармацевтический препарат (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил (SESTAMIBI,  $\text{Tc } ^{99m}\text{-MIBI}$ ), активность РФП составила 890 Бк, эффективная доза – 3,1 мЗв/КТ 1,3 МЗв. Через 20–30 минут после введения РФП производилось исследование. Спустя 3 часа проводилось исследование миокарда GATED REST.

Анализ перфузионных изображений проводили визуально и полуколичественно, на основе оценки соотношений интенсивности включения РФП в различных участках миокарда и окружающих тканях. В режиме полярных карт оценивали равномерность распределения РФП в миокарде ЛЖ с помощью 17-сегментной шкалы. Интерпретацию дефектов перфузии производили в рамках каждого сегмента по 5-балльной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – начальное нарушение перфузии; 2 балла – умеренное нарушение перфузии; 3 балла – выраженное нарушение перфузии; 4 балла – отсутствие перфузии. Сумму полученных баллов

Показатель	Группа 1 ЭКС+ВПС+ (n = 20)	Группа 2 ЭКС+ВПС- (n = 20)	Параметры	p-Value
Возраст, годы	22,8 (19,8; 24,0)	22,5 (20,4; 24,8)	$U = 181,0$	0,620
Пол (м), n (%)	11 (55%)	12 (60%)	$\chi^2 = 0,1$	0,749
Длительность кардиостимуляции, годы	15,5 (12,8; 18,9)	15,7 (14,1; 18,2)	$U = 193,0$	0,862
% желудочковой стимуляции, %	100,0 (99,5; 100,0)	100,0 (99,8; 100,0)	$U = 194,0$	0,883
Режим ЭКС (DDDR/VVIR)	20/0	20/0	–	–
Ширина QRS, мс	<b>150 (140; 160)</b>	<b>140(135; 140)</b>	<b><math>U = 125,5</math></b>	<b>0,043*</b>
Площадь поверхности тела (BSA), м <sup>2</sup>	1,6 (1,5; 1,8)	1,8 (1,6; 1,9)	$U = 153,0$	0,211
Курение (да/нет)	3/17	1/19	$F = 0,028$	0,605
Систолическое АД, мм.рт.ст.	120,5 (110,0; 135,5)	130,0 (125,0; 132,5)	$U = 179,5$	0,583
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	80,0 (70,0; 85,0)	77,5 (75,0; 85,0)	$U = 193,5$	0,862
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,5 (20,2; 23,6)	21,8 (20,1; 25,9)	$U = 190,5$	0,799
Тест шестиминутной ходьбы, м	617,5 (532,5; 680,0)	634,0 (588,0; 680,0)	$U = 182,0$	0,640
Сатурация, %	100,0 (98,0; 100,0)	100,0; 100,0; 100,0)	$U = 148,5$	0,165

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах при  $p < 0,05$ ; DDDR/VVIR – двухкамерный/однокамерный ЭКС; комплекс QRS – деполаризация желудочков; АД – артериальное давление.

Таблица 1.  
Общая характеристика исследуемых пациентов

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 20)	Group 2 PM+CHD- (n = 20)	Parameter	p-Value
Age, years	22.8 (19.8; 24.0)	22.5 (20.4; 24.8)	$U = 181.0$	0.620
Gender (Males), n (%)	11 (55%)	12 (60%)	$\chi^2 = 0.1$	0.749
Duration of pacing, years	15.5 (12.8; 18.9)	15.7 (14.1; 18.2)	$U = 193.0$	0.862
Percentage of ventricular pacing (%)	100.0 (99.5; 100.0)	100.0 (99.8; 100.0)	$U = 194.0$	0.883
Pacing modes of pacemaker (DDDR/VVIR)	20/0	20/0	–	–
Width QRS, ms	<b>150 (140; 160)</b>	<b>140 (135; 140)</b>	<b><math>U = 125.5</math></b>	<b>0.043*</b>
Body surface area (BSA), м <sup>2</sup>	1.6 (1.5; 1.8)	1.8 (1.6; 1.9)	$U = 153.0$	0.211
Smoking (yes/no)	3/17	1/19	$F = 0.028$	0.605
Systolic BP, mm Hg	120.5 (110.0; 135.5)	130.0 (125.0; 132.5)	$U = 179.5$	0.583
Diastolic BP, mm Hg	80.0 (70.0; 85.0)	77.5 (75.0; 85.0)	$U = 193.5$	0.862
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	21.5 (20.2; 23.6)	21.8 (20.1; 25.9)	$U = 190.5$	0.799
6 min walk test, m	617.5 (532.5; 680.0)	634.0 (588.0; 680.0)	$U = 182.0$	0.640
Saturation, %	100.0 (98.0; 100.0)	100.0; 100.0; 100.0)	$U = 148.5$	0.165

Notes: \* – statistical significance  $p < 0.05$ ; PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect; DDDR/VVIR – dual chamber/ single chamber PM; QRS – ventricular depolarization; BP – blood pressure.

Table 1.  
General characteristics of the studied patients

по всем 17 сегментам в покое определяли, как SRS (Summed Rest Score); после нагрузки – как SSS (Summed Stress Score); сумму разности баллов после нагрузки и в покое по каждому сегменту – как SDS (Summed Difference Score). Общий перфузионный дефицит (Total Perfusion Deficit, TPD) рассчитывали как интегральный показатель тяжести и глубины поражения миокарда по формуле:  $TPD = SSS/68 \times 100\%$  [15, 31]. Площадь (распространенность) дефекта перфузии (Extent), вычисляли в процентах от площади ЛЖ: в покое (Rest Extent), при нагрузке (Stress Extent); также определяли показатель разности площадей дефектов перфузии в покое и при нагрузке (Ischemic Extent) [1, 31].

При проведении ОФЭКТ с синхронизацией ЭКГ определяли следующие показатели в покое (Rest) и при нагрузке (Stress): конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), рассчитывали индекс конечно-диастолического объема (ИКДО, мл/м<sup>2</sup>), индекс конечно-систолического объема (ИКСО, мл/м<sup>2</sup>) по следующим формулам  $ИКДО = КДО (мл)/площадь поверхности тела (м^2)$ ,  $ИКСО = КСО(мл)/площадь поверхности тела (м^2)$ . Значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %) определяли согласно формуле  $ФВ ЛЖ = (КДО - КСО)/КДО \times 100\%$ .

Анализ движения миокарда производили с помощью полярной карты «Motion», на основе отклонения движения стенки левого желудочка в систолу и диастолу. Движение стенок оценивали по 6-ти балльной шкале: 0 – нормокинез; 1 – легкий гипокинез; 2 – умеренный гипокинез; 3 – тяжелый гипокинез; 4 – акинез; 5 – дискинез [1, 14, 32].

Систолическое утолщение миокарда определяли с помощью полярной карт «Thickening», как разницу толщины стенки ЛЖ в систолу и диастолу. Выраженность региональных нарушений систолического утолщения миокарда ЛЖ оценивали полуколичественным методом по 4-балльной шкале: 0 – нормальное систолическое утолщение; 1 – умеренное снижение; 2 – значительное снижение; 3 – выраженное снижение [1, 14, 32].

Суммарные показатели движения и утолщения стенок ЛЖ по 17-ти сегментам определяли: в покое (Rest) как WM-SRS (rest summed wall motion scores) и WT-SRS (rest summed wall thickening scores); при нагрузке (Stress) WM-SSS (stress summed wall motion scores) и WT-SSS (stress summed wall thickening scores); как разницу показателей в покое и при нагрузке –  $\Delta WM-SDS$  (the difference of systolic wall motion between post-stress and rest test) и  $\Delta WT-SDS$  (the difference of systolic wall thickening between post-stress and rest test) [1, 32].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ Statistica 10.0, MedCalc® Statistical Software ver-

sion 22.016. Количественные показатели представляли в виде медианного значения показателя (Me) и межквартильного разброса (Q25; Q75). Нормальность распределения признаков исследовали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Анализ различий проводили с использованием непараметрических критериев, так как распределение исследуемых признаков не подчинялось закону нормального распределения. Значимость различий количественных признаков проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни, критерия Вилкоксона, качественных – критерий  $\chi^2$  по Пирсону, точный критерий Фишера. Для определения характера взаимосвязи между количественными и бинарными (порядковыми) переменными использовался метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ. Анализ взаимосвязи между количественными признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ), количественных и качественных признаков – Кендалла (rs). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты ОФЭКТ (показатели перфузии миокарда и структурно-функционального состояния сердца) в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Определение суммарного стресс-счета (summed stress score, SSS – сумма баллов во всех сегментах, полученная при проведении нагрузки) служит для интерпретации дефектов перфузии: доля пациентов с выявленными перфузионными нарушениями составила 52,5% пациентов независимо от причины возникновения АВ-блокады; доля лиц с выраженными нарушениями перфузии составила 25%.

При анализе суммарных интегральных показателей состояния перфузии миокарда значимых различий в исследуемых группах не выявлено (таблица 2). Показатели ФВ ЛЖ в покое и при нагрузке значимо не отличались в группах 1 и 2 и составили: Rest ФВ ЛЖ 60,0 (47,0; 65,0)% и 63,0 (57,5; 67,0)% ( $U = 156,0$ ,  $p = 0,242$ ); Stress ФВ ЛЖ 60,0 (52,0; 63,0)% и 61,0 (48,0; 69,5)% ( $U = 173,5$ ,  $p = 0,478$ ) соответственно (таблица 2).

Межгрупповые различия показателей подвижности и толщины стенок может быть обусловлено наличием более выраженного дискинеза межжелудочковой перегородки (МЖП) у пациентов 1-й группы в связи с хирургическими манипуляциями в данной области.

Выявлены статистически значимые различия некоторых структурно-функциональных показателей: значение Stress ИКДО ЛЖ

Показатель	Группа 1 ЭКС+ВПС+ (n = 20)	Группа 2 ЭКС+ВПС- (n = 20)	Параметры	p-Value
SDS (Summed Difference Score), баллы	1,0 (0,0; 5,0)	0,5 (0,0; 7,5)	U = 196,0	0,925
SRS (Summed Rest Score), баллы	5,0 (0,5; 9,5)	3,5 (0,5; 5,5)	U = 166,5	0,369
SSS (Summed Stress Score), баллы	6,5 (1,5; 14,5)	3,5 (1,0; 14,5)	U = 190,5	0,799
TPD (Total Perfusion Deficit)	9,6 (2,2; 21,3)	5,1 (1,5; 21,3)	U = 190,5	0,799
IE (Ischemic Extent), %	0,5 (0,0; 9,5)	1,0 (0,0; 27,5)	U = 186,5	0,718
RE (Rest Extent), %	8,5 (0,0; 19,5)	8,5 (1,5; 13,0)	U = 185,5	0,698
SE (Stress Extent), %	11,0 (1,5; 34,0)	8,0 (0,0; 30,5)	U = 195,5	0,904
Stress ФВ ЛЖ, %	60,0 (52,0; 63,0)	61,0 (48,0; 69,5)	U = 173,5	0,478
Rest ФВ ЛЖ, %	60,0 (47,0; 65,0)	63,0 (57,5; 67,0)	U = 156,0	0,242
Stress ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	<b>89,5 (70,1; 108,9)</b>	<b>71,0 (61,0; 82,4)</b>	<b>U = 108,0</b>	<b>0,012*</b>
Rest ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	75,6 (59,6; 99,0)	69,1 (55,4; 80,1)	U = 160,0	0,289
Stress ИККО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	35,0 (25,3; 63,4)	31,2 (19,8; 40,3)	U = 139,0	0,102
Rest ИККО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	33,3 (21,9; 42,6)	26,7 (20,7; 33,5)	U = 137,5	0,091
Stress WT-SSS, баллы	<b>9,5 (6,5; 17,0)</b>	<b>3,5 (1,5; 11,0)</b>	<b>U = 125,5</b>	<b>0,043*</b>
Rest WT-SRS, баллы	<b>10,5 (5,5; 15,0)</b>	<b>4,5 (0,5; 7,5)</b>	<b>U = 108,5</b>	<b>0,012*</b>
Stress WM-SSS, баллы	5,5 (3,0; 12,5)	4,5 (1,5; 10,0)	U = 165,0	0,355
Rest WM-SRS, баллы	<b>10,5 (5,0; 14,5)</b>	<b>4,5 (2,0; 8,0)</b>	<b>U = 118,0</b>	<b>0,026*</b>

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах при  $p < 0,05$ ; SDS – суммарный показатель разности баллов после проведения нагрузочной пробы и в покое; SRS – суммарный показатель баллов в покое; SSS – суммарный показатель баллов при проведении нагрузочной пробы; TPD – общий перфузионный дефицит; IE – суммарный показатель разности площади дефекта перфузии после проведения нагрузочной пробы и в покое; RE – суммарная площадь дефекта перфузии в покое, вычисленная в процентах от площади левого желудочка; SE – суммарная площадь дефекта перфузии при проведении нагрузочной пробы, вычисленная в процентах от площади левого желудочка; Stress ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка при проведении нагрузочной пробы; Rest ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка в покое; Stress ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка при проведении нагрузочной пробы; Rest ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка в покое; Stress ИККО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка при проведении нагрузочной пробы; Rest ИККО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка в покое; Stress WT-SSS – суммарный показатель утолщения стенок левого желудочка при проведении нагрузочной пробы; Rest WT-SRS – суммарный показатель утолщения стенок левого желудочка в покое; Stress WM-SSS – суммарный показатель движения стенок левого желудочка при проведении нагрузочной пробы; Rest WM-SRS – суммарный показатель движения стенок левого желудочка в покое.

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 20)	Group 2 PM+CHD- (n = 20)	Parameter	p-Value
SDS (Summed Difference Score), points	1.0 (0.0; 5.0)	0.5 (0.0; 7.5)	U = 196.0	0.925
SRS (Summed Rest Score), points	5.0 (0.5; 9.5)	3.5 (0.5; 5.5)	U = 166.5	0.369
SSS (Summed Stress Score), points	6.5 (1.5; 14.5)	3.5 (1.0; 14.5)	U = 190.5	0.799
TPD (Total Perfusion Deficit)	9.6 (2.2; 21.3)	5.1 (1.5; 21.3)	U = 190.5	0.799
IE (Ischemic Extent), %	0.5 (0.0; 9.5)	1.0 (0.0; 27.5)	U = 186.5	0.718
RE (Rest Extent), %	8.5 (0.0; 19.5)	8.5 (1.5; 13.0)	U = 185.5	0.698
SE (Stress Extent), %	11.0 (1.5; 34.0)	8.0 (0.0; 30.5)	U = 195.5	0.904
Stress LVEF, %	60.0 (52.0; 63.0)	61.0 (48.0; 69.5)	U = 173.5	0.478
Rest LVEF, %	60.0 (47.0; 65.0)	63.0 (57.5; 67.0)	U = 156.0	0.242
Stress LV EDVI, ml/m <sup>2</sup>	<b>89.5 (70.1; 108.9)</b>	<b>71.0 (61.0; 82.4)</b>	<b>U = 108.0</b>	<b>0.012*</b>
Rest LV EDVI, ml/m <sup>2</sup>	75.6 (59.6; 99.0)	69.1 (55.4; 80.1)	U = 160.0	0.289
Stress LV ESVI, ml/m <sup>2</sup>	35.0 (25.3; 63.4)	31.2 (19.8; 40.3)	U = 139.0	0.102
Rest LV ESVI, ml/m <sup>2</sup>	33.3 (21.9; 42.6)	26.7 (20.7; 33.5)	U = 137.5	0.091
Stress WT-SSS, points	<b>9.5 (6.5; 17.0)</b>	<b>3.5 (1.5; 11.0)</b>	<b>U = 125.5</b>	<b>0.043*</b>
Rest WT-SRS, points	<b>10.5 (5.5; 15.0)</b>	<b>4.5 (0.5; 7.5)</b>	<b>U = 108.5</b>	<b>0.012*</b>
Stress WM-SSS, points	5.5 (3.0; 12.5)	4.5 (1.5; 10.0)	U = 165.0	0.355
Rest WM-SRS, points	<b>10.5 (5.0; 14.5)</b>	<b>4.5 (2.0; 8.0)</b>	<b>U = 118.0</b>	<b>0.026*</b>

Notes: \* – statistical significance  $p < 0.05$ ; PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect; SDS – total indicator of the difference between the scores of perfusion defects after exercise and at rest; SRS – total indicator of perfusion defects at rest; SSS – total indicator of perfusion defects during stress; TPD – total perfusion deficit; IE – total indicator of the difference in the area of the perfusion defect at rest and during exercise; RE – total area of the perfusion defect at rest, calculated as a percentage of the area of the left ventricle; SE – total area of the perfusion defect during load, calculated as a percentage of the area of the left ventricle; Stress LVEF – left ventricular ejection fraction during exercise; Rest LVEF – left ventricular ejection fraction at rest; Stress LV EDVI – end-diastolic volume of the left ventricle index during exercise; Rest LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index at rest; Stress LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index during exercise; Rest LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index at rest; Stress WT-SSS – total indicator of thickening of the walls of the left ventricle during exercise; Rest WT-SRS – total indicator of left ventricular wall thickening at rest; Stress WM-SSS – total indicator of left ventricular wall motion during exercise; Rest WM-SRS is a total indicator of left ventricular wall motion at rest.

Таблица 2.  
Перфузия миокарда  
и показатели  
структурно-  
функционального  
состояния сердца  
по данным ОФЭКТ

Table 2.  
Myocardial perfusion  
and structural  
and functional  
parameters of the heart  
according to SPECT

у пациентов в группе 1 (ЭКС+ВПС+) составило 89,5 (70,1; 108,9) мл/м<sup>2</sup>, в группе 2 – 71,0 (61,0; 82,4) мл/м<sup>2</sup> ( $U = 108,0, p = 0,012$ ); Rest WT-SRS – 10,5 (5,5; 15,0) баллов и 4,5 (0,5; 7,5) баллов ( $U = 108,5, p = 0,012$ ) соответственно; Stress WT-SSS – 9,5 (6,5; 17,0) баллов и 3,5 (1,5; 11,0) баллов ( $U = 125,5, p = 0,043$ ) соответственно; Rest WM-SRS – 10,5 (5,0; 14,5) баллов и 4,5 (2,0; 8,0) баллов ( $U = 118,0, p = 0,026$ ) соответственно (таблица 2).

При проведении ОФЭКТ у пациентов группы 1 значение показателя ИКДО ЛЖ увеличилось с 75,6 (59,6; 99,0) мл/м<sup>2</sup> в покое до 89,5 (70,1; 108,9) мл/м<sup>2</sup> при нагрузке ( $T = 40,00, Z = 2,42, p = 0,015$ ). У пациентов группы 2 значимой динамики ИКДО ЛЖ не выявлено: в покое показатель составил 69,1 (55,4; 80,1) мл/м<sup>2</sup>, при проведении нагрузочной пробы – 71,0 (61,0; 82,4) мл/м<sup>2</sup> ( $T = 94,0,0, Z = 0,04, p = 0,967$ ) (рисунок 1). Учитывая, что определение структурных показателей сердца при проведении ОФЭКТ с синхронизацией ЭКГ проводилось через 30 мин после введения раствора дипиридамола, сохраняющееся расширение полости левого же-

лудочка у пациентов группы 1 (ЭКС+ВПС+) может свидетельствовать о неспособности миокарда ЛЖ адекватно восстанавливаться после нагрузочной фармакологической пробы [1]. Динамика ИКДО ЛЖ у пациентов группы 1 (ЭКС+ВПС+) привела к формированию достоверных межгрупповых различий значений показателя, что может быть признаком транзиторной дилатации, которая, согласно литературным данным, в сочетании с ишемией является фактором риска неблагоприятных коронарных событий [1, 7, 33].

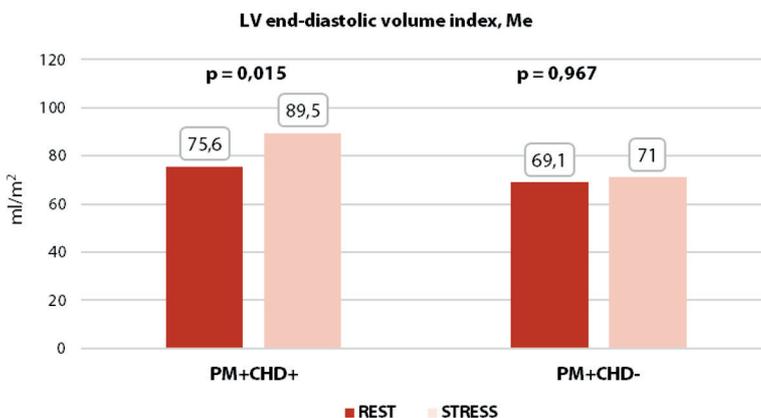
Для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий используется интегральный показатель тяжести преходящей ишемии миокарда – SDS (сумма разностей баллов после нагрузки и в покое по каждому сегменту): значение SDS 0–1 баллов соответствует отсутствию ишемии; 2–4 – начальной ишемии; 5–8 – умеренной; > 8 – выраженной [1]. По данным ОФЭКТ преходящая ишемия миокарда выявлена у 17 из 40 (42,5%) пациентов всей выборки, в том числе: начальная ишемия была определена у 15% лиц (по три пациента в каждой группе); умеренная ишемия – у 15% (три) пациента группы 1 и 5% (один пациент) группы 2; выраженная ишемия – у 10% (два пациента) группы 1 и 25% (пять пациентов) группы 2. Распределение пациентов с преходящей ишемией миокарда ЛЖ в исследуемых группах представлено на рисунке 2.

Согласно литературным данным клинически значимым показателем ишемии является значение SDS > 4 баллов. С учетом отсутствия статистически значимой связи между наличием ишемии и причиной развития АВ-блокады ( $F = 0,0031, p = 1,0$ ), вся выборка была перераспределена на две группы: 11 пациентов со значением показателя SDS > 4 баллов были включены в группу «Ишемия+»; 29 пациентов со значением SDS ≤ 4 баллов составили группу «Ишемия-». Структурно-функциональные показатели сердца в зависимости от наличия преходящей ишемии по данным ЭКГ-синхронизированной ОФЭКТ представлены в таблице 3.

При анализе структурно-функционального состояния сердца выявили, что у пациентов группы «Ишемия+» в сравнении с лицами группы «Ишемия-» статистически значимо отличались объемные показатели и систолическая функция ЛЖ при нагрузке: Stress ИКДО ЛЖ – 92,8 (79,9; 132,6) мл/м<sup>2</sup> и 73,9 (61,9; 88,5) мл/м<sup>2</sup> ( $U = 80,0, p = 0,015$ ) соответственно; Stress ИКСО ЛЖ – 54,0 (41,9; 67,4) мл/м<sup>2</sup> и 28,2 (20,1; 35,1) мл/м<sup>2</sup> ( $U = 45,5, p = 0,000$ ); Stress ФВ ЛЖ – 45,0 (41,0; 60,0)% и 61,0 (56,0; 68,0)% ( $U = 61,0, p = 0,002$ ) соответственно; ΔФВ ЛЖ – -9,0 (-31,0; 3,0)% и 1,0 (-3,0; 6,0)% ( $U = 84,5, p = 0,021$ ); значения систолического утолщения миокарда (WT-SSS) – 17,0 (8,0; 29,0) баллов и 5,0 (1,0;



Рисунок 1. Динамика показателя индекса конечно-диастолического объема левого желудочка



Notes. \* – PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect.

Figure 1. Dynamics of the left ventricular end-diastolic volume index

11,0) баллов ( $U = 63,5$ ,  $p = 0,003$ ) соответственно (таблица 3).

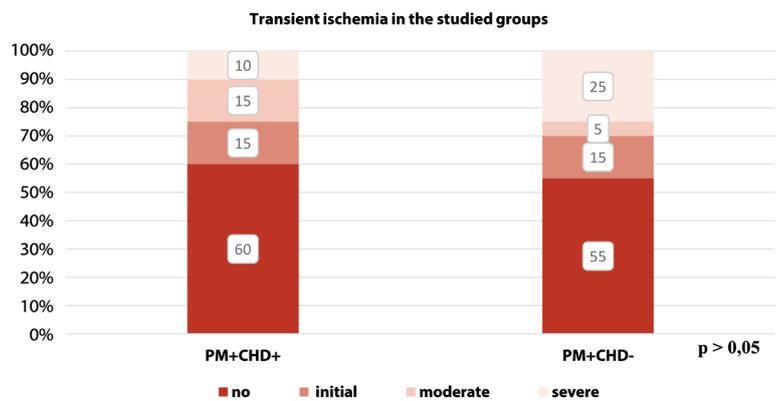
Значимое увеличение значения показателя ИКДО ЛЖ в ответ на проведение нагрузочной пробы у пациентов с преходящей ишемией (группа «Ишемия+») в сравнении со значением в группе «Ишемия-» свидетельствует о наличии транзиторной ишемической дилатации, что в свою очередь является неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [1, 7, 33] (таблица 3). Абсолютное снижение ФВ ЛЖ на 5% и более является признаком оглушения миокарда, что значимо чаще выявлялось среди пациентов с индуцированной ишемией. Так у 54,5% лиц группы «Ишемия+» определялось значимое снижение ФВ ЛЖ на нагрузку, в группе «Ишемия-» выявлялось у 17,2% человек ( $F = 0,139$ ,  $p = 0,042$ ) (рисунок 3).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа предикторами развития преходящей ишемии являлись увеличение разницы (дельты) ФВ ЛЖ при нагрузке и в покое; абсолютное снижение ФВ ЛЖ на 5% и более; увеличение разницы (дельты) показателей утолщения (WT-SDS) и движения (WM-SDS) стенок ЛЖ при проведении исследований в покое и при нагрузочной фармакологической пробе (таблица 4). Развитие преходящей ишемии миокарда не зависело от пола, возраста, длительности стимуляции, процента желудочковой стимуляции, ширины комплекса QRS, количества оперативных вмешательств по поводу замены системы ЭКС. С помощью метода бинарной логистической регрессии предло-



Рисунок 2.

Распределение пациентов с преходящей ишемией миокарда ЛЖ по данным ОФЭКТ



Notes. \* – PM – pacemaker; CHD – congenital heart defect.

Figure 2.

Distribution of patients with transient LV myocardial ischemia according to SPECT data

Показатель	Группа Ишемия+ (n = 11)	Группа Ишемия- (n = 29)	Параметры	p-Value
ТД	1,2 (0,9; 1,9)	1,0 (1,0; 1,1)	$U = 130,0$	0,385
Stress ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	<b>92,8 (79,9; 132,6)</b>	<b>73,9 (61,9; 88,5)</b>	$U = 80,0$	<b>0,015*</b>
Rest ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	65,3 (49,8; 113,8)	71,5 (61,6; 80,2)	$U = 148,0$	0,743
Stress ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	<b>54,0 (41,9; 67,4)</b>	<b>28,2 (20,1; 35,1)</b>	$U = 45,5$	<b>0,000***</b>
Rest ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	28,9 (20,3; 38,4)	30,7 (21,1; 37,7)	$U = 154,5$	0,881
Stress ФВ ЛЖ, %	<b>45,0 (41,0; 60,0)</b>	<b>61,0 (56,0; 68,0)</b>	$U = 61,0$	<b>0,002**</b>
Rest ФВ ЛЖ, %	58,0 (48,0; 74,0)	61,0 (56,0; 66,0)	$U = 153,0$	0,858
Δ ФВ ЛЖ, %	<b>-9,0 (-31,0; 3,0)</b>	<b>1,0 (-3,0; 6,0)</b>	$U = 84,5$	<b>0,021*</b>
Δ WT-SDS, баллы	7,0 (-2,0; 13,0)	-1,0 (-3,0; 3,0)	$U = 99,5$	0,069
Δ WM-SDS, баллы	4,0 (-6,0; 17,0)	-2,0 (-4,0; 0,0)	$U = 96,0$	0,055
Stress WT-SSS, баллы	<b>17,0 (8,0; 29,0)</b>	<b>5,0 (1,0; 11,0)</b>	$U = 63,5$	<b>0,003**</b>
Rest WT-SRS, баллы	13,0 (5,0; 13,0)	5,0 (1,0; 9,0)	$U = 98,5$	0,064
Stress WM-SSS, баллы	10,0 (4,0; 23,0)	5,0 (2,0; 10,0)	$U = 100,5$	0,074
Rest WM-SRS, баллы	6,0 (2,0; 10,0)	7,0 (3,0; 13,0)	$U = 139,0$	0,550

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; ТД – транзиторная дилатация (КДО Stress/КДО Rest); Stress ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка при нагрузке; Rest ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка в покое; Stress ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка при нагрузке; Rest ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка в покое; Stress ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка при нагрузке; Rest ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка в покое; Δ ФВ ЛЖ – дельта (разница) фракции выброса левого желудочка между нагрузкой и покоем; Δ WT-SDS – дельта (разница) утолщения стенок левого желудочка между нагрузкой и покоем; Δ WM-SDS – дельта (разница) движения стенок левого желудочка между нагрузкой и покоем; Stress WT-SSS – суммарный показатель утолщения стенок левого желудочка при нагрузке; Rest WT-SRS – суммарный показатель утолщения стенок левого желудочка в покое; Stress WM-SSS – суммарный показатель движения стенок левого желудочка при нагрузке; Rest WM-SRS – суммарный показатель движения стенок левого желудочка в покое.

Таблица 3.

Структурно-функциональные показатели сердца в зависимости от наличия преходящей ишемии по данным ЭЖГ-синхронизированной ОФЭКТ.

**Table 3.**  
Structural and functional parameters of the heart depending on the presence of transient ischemia according to ECG-synchronized SPECT

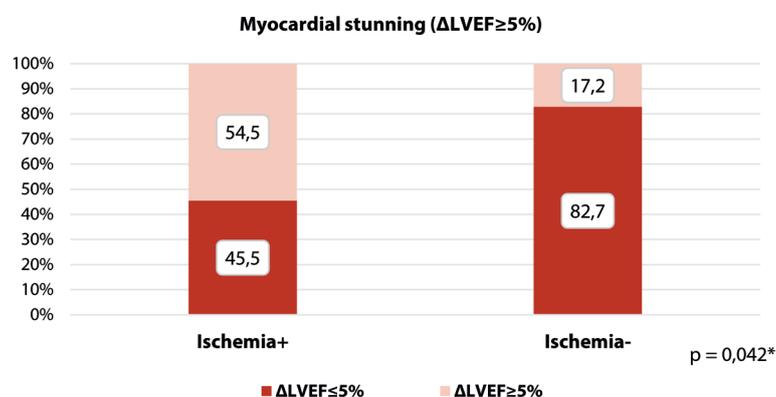
Indicators	Group Ischemia+ (n = 11)	Group Ischemia- (n = 29)	Parameter	(p-Value)
TD	1.2 (0.9; 1.9)	1.0 (1.0; 1.1)	U = 130.0	0.385
Stress LV EDVI, ml/m <sup>2</sup>	<b>92.8 (79.9; 132.6)</b>	<b>73.9 (61.9; 88.5)</b>	<b>U = 80.0</b>	<b>0.015*</b>
Rest LV EDVI, ml/m <sup>2</sup>	65.3 (49.8; 113.8)	71.5 (61.6; 80.2)	U = 148.0	0.743
Stress LV ESVI, ml/m <sup>2</sup>	<b>54.0 (41.9; 67.4)</b>	<b>28.2 (20.1; 35.1)</b>	<b>U = 45.5</b>	<b>0.000***</b>
Rest LV ESVI, ml/m <sup>2</sup>	28.9 (20.3; 38.4)	30.7 (21.1; 37.7)	U = 154.5	0.881
Stress LVEF, %	<b>45.0 (41.0; 60.0)</b>	<b>61.0 (56.0; 68.0)</b>	<b>U = 61.0</b>	<b>0.002**</b>
Rest LVEF, %	58.0 (48.0; 74.0)	61.0 (56.0; 66.0)	U = 153.0	0.858
Δ LVEF, %	<b>-9.0 (-31.0; 3.0)</b>	<b>1.0 (-3.0; 6.0)</b>	<b>U = 84.5</b>	<b>0.021*</b>
Δ WT-SDS, points	7.0 (-2.0; 13.0)	-1.0 (-3.0; 3.0)	U = 99.5	0.069
Δ WM-SDS, points	4.0 (-6.0; 17.0)	-2.0 (-4.0; 0.0)	U = 96.0	0.055
Stress WT-SSS, points	<b>17.0 (8.0; 29.0)</b>	<b>5.0 (1.0; 11.0)</b>	<b>U = 63.5</b>	<b>0.003**</b>
Rest WT-SRS, points	13.0 (5.0; 13.0)	5.0 (1.0; 9.0)	U = 98.5	0.064
Stress WM-SSS, 6 points	10.0 (4.0; 23.0)	5.0 (2.0; 10.0)	U = 100.5	0.074
Rest WM-SRS, points	6.0 (2.0; 10.0)	7.0 (3.0; 13.0)	U = 139.0	0.550

Note: \* – statistical significance p < 0.05; \*\* – p < 0.01; \*\*\* – p < 0.001; TD – transient dilatation (EDV stress/EDV rest); Stress LV EDVI – end-diastolic volume of the left ventricle index during exercise; Rest LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index at rest; Stress LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index during exercise; Rest LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index at rest; Stress LVEF – left ventricular ejection fraction during exercise; Rest LVEF – left ventricular ejection fraction at rest; Δ LVEF – delta (difference) of left ventricular ejection fraction between exercise and rest; Δ WT-SDS – delta (difference) in thickening of the walls of the left ventricle between exercise and rest; Δ WM-SDS – delta (difference) of left ventricular wall motion between exercise and rest; Stress WT-SSS – total indicator of thickening of the walls of the left ventricle during exercise; Rest WT-SRS – total indicator of left ventricular wall thickening at rest; Stress WM-SSS – total indicator of left ventricular wall motion during exercise; Rest WM-SRS – total indicator of left ventricular wall motion at rest.



Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах при p < 0,05; ΔФВ ЛЖ ≥ 5% – абсолютное снижение фракции выброса левого желудочка на 5% и более; ΔФВ ЛЖ ≤ 5% – абсолютное снижение фракции выброса левого желудочка менее 5%.

**Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от наличия феномена оглушения миокарда (абсолютное снижение ФВ ЛЖ на 5% и более)



Note: \* – statistical significance p < 0.05; ΔLVEF ≥ 5% – absolute decrease in left ventricular ejection fraction by 5% or more; ΔLVEF ≤ 5% absolute decrease in left ventricular ejection fraction less than 5%.

**Figure 3.** Distribution of patients depending on the presence of the phenomenon of myocardial stunning (absolute decrease in LVEF by 5% or more)

жена математическая модель вероятности прогнозирования преходящей ишемии миокарда по данным ОФЭКТ:

$$P = 1 / (1 + e^{-(-1,97641 + 0,18728 \cdot \Delta WT-SDS + -0,15045 \cdot \Delta ФВ ЛЖ)}),$$

где P – вероятность развития преходящей ишемии, e – основание натуральных логарифмов, Δ WT-SDS – разница (дельта) утолщения стенок левого желудочка между нагрузкой и покоем, Δ ФВ ЛЖ – разница (дельта) фракции выброса левого желудочка при проведении исследований в покое и при нагрузочной фармакологической пробе. С помощью построения ROC-кривой произведена оценка данной модели (рисунок 4). Площадь под ROC-кривой составила AUC = 0,854 ((95% ДИ 0,707–0,946), p < 0,001).

### Обсуждение

Транзиторная дилатация (особенно в сочетании с ишемией миокарда) является неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [1, 14, 33]. В нашем исследовании выявлено расширение размеров ЛЖ в ответ на нагрузку (наблюдалось увеличение показателя ИКДО ЛЖ при проведении фармакологической пробы, что привело к формированию достоверных межгрупповых различий значения индекса конечно-диастолического объема) у пациентов с послеоперационной АВ-блокадой, а также у лиц с индуцируемой преходящей ишемией и признаками СН (установлены межгрупповые различия объемных показателей ЛЖ при нагрузке – Stress ИКДО, Stress ИКСО, Stress ФВ ЛЖ, ΔФВ ЛЖ).

Показатель	Коэффициент (B)	$\chi^2$ Вальда	Отношение Шансов	-95%ДИ – +95%ДИ	p-Value
$\Delta$ WT-SDS	<b>0,12051</b>	<b>4,8389</b>	<b>1,1281</b>	<b>1,0132–1,2559</b>	<b>0,028*</b>
$\Delta$ WM-SDS	<b>0,12801</b>	<b>4,7511</b>	<b>1,1366</b>	<b>1,0130–1,2752</b>	<b>0,029*</b>
$\Delta$ ФВ ЛЖ	<b>-0,089734</b>	<b>5,3341</b>	<b>0,9142</b>	<b>0,8471–0,9865</b>	<b>0,021*</b>
Снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$	<b>1,75094</b>	<b>5,0396</b>	<b>5,7600</b>	<b>1,2488–26,5666</b>	<b>0,025*</b>

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах  $p < 0,05$ ;  $\Delta$ WT-SDS – разница (дельта) утолщения стенок левого желудочка между нагрузкой и покоем;  $\Delta$ WM-SDS – разница (дельта) движения стенок левого желудочка между нагрузкой и покоем;  $\Delta$ ФВ ЛЖ – разница (дельта) фракции выброса левого желудочка между нагрузкой и покоем; снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  – абсолютное снижение фракции выброса левого желудочка на 5% и более; ДИ – доверительный интервал.

Indicators	Coefficient (B)	$\chi^2$ Walda	Odds Ratio	-95% CI – +95% CI	p-Value
$\Delta$ WT-SDS	<b>0.12051</b>	<b>4.8389</b>	<b>1.1281</b>	<b>1.0132–1.2559</b>	<b>0.028*</b>
$\Delta$ WM-SDS	<b>0.12801</b>	<b>4.7511</b>	<b>1.1366</b>	<b>1.0130–1.2752</b>	<b>0.029*</b>
$\Delta$ LVEF	<b>-0.089734</b>	<b>5.3341</b>	<b>0.9142</b>	<b>0.8471–0.9865</b>	<b>0.021*</b>
Decrease in LVEF $\geq 5\%$	<b>1.75094</b>	<b>5.0396</b>	<b>5.7600</b>	<b>1.2488–26.5666</b>	<b>0.025*</b>

Note: \* – statistical significance  $p < 0.05$ ;  $\Delta$  WT-SDS – delta (difference) in thickening of the walls of the left ventricle between exercise and rest;  $\Delta$  WM-SDS – delta (difference) of left ventricular wall movement between exercise and rest;  $\Delta$  LVEF – delta (difference) of left ventricular ejection fraction between exercise and rest; decrease in LVEF  $\geq 5\%$  – absolute decrease in left ventricular ejection fraction by 5% or more; CI – confidence interval.

По данным ряда авторов абсолютное снижение ФВ ЛЖ на 5% и более (как проявление острой преходящей постстрессовой дисфункции ЛЖ, вторичной по отношению к ишемии миокарда, феномен оглушения миокарда) при проведении ОФЭКТ с синхронизацией ЭКГ, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [14, 34–38] и тесно связано с выраженностью стресс-индуцированной ишемии [34–37]. При этом распространенность оглушения миокарда (снижение ФВ ЛЖ на 5% и более) среди пациентов с индуцированной ишемией по данным литературы составляет от 28% до 40% [34–36]. В нашем исследовании признаки оглушения миокарда по данным разницы (дельты) ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  были выявлены у 27,5% пациентов с длительной желудочковой стимуляцией не зависимо от причины возникновения АВ-блокады, а в сочетании с индуцируемой ишемией – у 15% всех исследуемых. Распространенность оглушения миокарда была значимо выше среди пациентов с индуцируемой ишемией и составила 54,5% (6 из 11 исследуемых), в то время как доля пациентов с оглушением миокарда среди лиц без ишемии меньше (17,2%; 5 из 29 пациентов) ( $F = 0,139$ ,  $p = 0,042$ ) (рисунок 4).

Феномен оглушения миокарда характеризуется также показателями разницы (дельты) систолической толщины стенки ЛЖ в покое и при нагрузке ( $\Delta$  WT-SDS), ряд исследователей считают этот показатель более информативным, чем снижение общей функции левого желудочка, и демонстрирующим корреляцию с выраженностью ишемии (особенно при значении показателя SDS  $> 8$ ) [35, 39]. В нашем исследовании оба этих показателя (WT-SDS и абсолютное снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$ ), а также динамика показателя разницы (дельты) ФВ ЛЖ при нагрузке и в покое; увеличение разницы (дельты) WM-SDS являлись значимыми предикторами наличия

ишемии по данным однофакторного регрессионного анализа (таблица 4). С помощью метода бинарной логистической регрессии нами предложена математическая модель вероятности прогнозирования преходящей

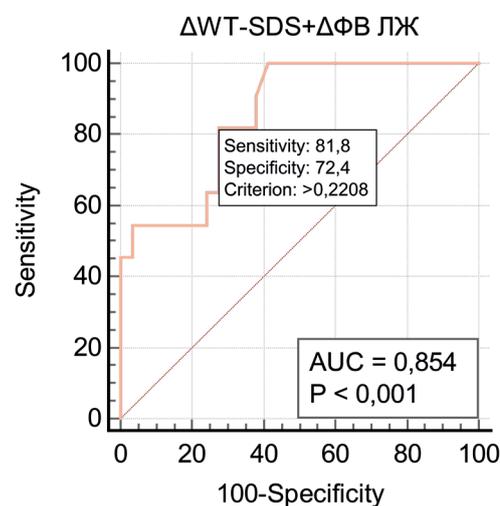
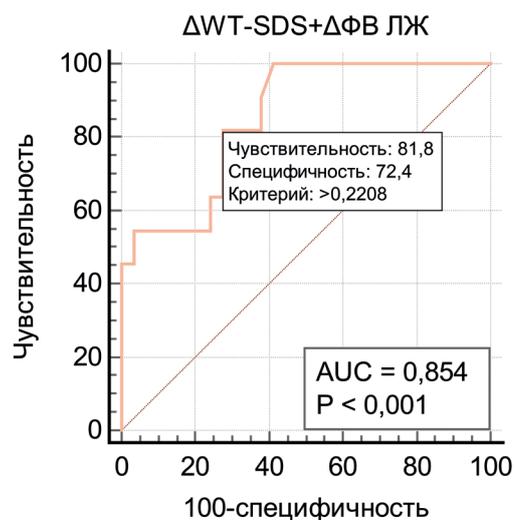


Таблица 4.  
Предикторы прогнозирования преходящей ишемии

Table 4.  
Predictors for predicting transient ischemia

Рисунок 4.  
Результаты ROC-анализа модели прогнозирования преходящей ишемии

Figure 4.  
Results of ROC analysis of the transient ischemia prediction model

ишемии миокарда по данным ОФЭКТ с включением показателей  $\Delta$ WT-SDS и  $\Delta$ ФВ ЛЖ, что подтверждает значимость данных показателей по результатам предыдущих исследований [35, 39], при этом площадь ROC-кривой составила  $AUC = 0,854$  ((95% ДИ 0,707–0,946),  $p < 0,001$  (рисунок 4). Нами не было выявлено значимой зависимости преходящей ишемии от пола, возраста, длительности стимуляции, % желудочковой стимуляции, ширины комплекса QRS, количества оперативных вмешательств по поводу замены системы ЭКС.

## Заключение

1. Перфузионные нарушения выявлены у 52,5% пациентов молодого возраста с длительной желудочковой стимуляцией независимо от причины возникновения АВ-блокады, у 25% обследуемых они носили выраженный характер. Преходящая ишемия миокарда ЛЖ установлена у 42,5% лиц, включенных в исследование.

2. Значимая ишемия миокарда (при значении показателя SDS  $> 4$  баллов) у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией независимо от причины возникновения АВ-блокады сопровождалась изменениями объемных показателей и нарушением систолической функции ЛЖ при нагрузке (Stress

ИКДО ЛЖ, Stress ИКСО ЛЖ, Stress ФВ ЛЖ,  $\Delta$ ФВ ЛЖ), систолического утолщения миокарда (WT-SSS). Транзиторная дилатация (особенно в сочетании с ишемией миокарда) является неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий.

3. Выявлено сочетание стресс-индуцированной ишемии и феномена «оглушения» (при снижении значения ФВ ЛЖ на 5% и более) у 15% пациентов с длительной желудочковой стимуляцией не зависимо от причины возникновения АВ-блокады, что является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

4. Установлена статистически значимая связь развития ишемии миокарда с показателями разницы (дельты) утолщения стенок ЛЖ ( $\Delta$ WT-SDS) и разницы (дельты) ФВ ЛЖ ( $\Delta$ ФВ ЛЖ) при проведении исследования в покое и при нагрузочной пробе. Предложена математическая модель расчета вероятности развития преходящей ишемии миокарда по данным ОФЭКТ с включением данных показателей, площадь ROC-кривой составила  $AUC = 0,854$  ((95% ДИ 0,707 – 0,946),  $p < 0,001$ , чувствительность 81,8%, специфичность 72,4%).

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов: отсутствует.

## REFERENCES

- Ansheles A.A., Sergiyenko V.B. *Yadernaya kardiologiya* [Nuclear cardiology]. Publ. of the FSBI "NMRC of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia. Moscow: 2021. 516 p. (in Russian).
- Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. *Natsionalnoye rukovodstvo po radionuklidnoy diagnostike* [National Guide to Radionuclide Diagnostics]. Tomsk: STT, 2010, in 2 vol. - 418 p. (in Russian).
- Ansheles A.A., Sergiyenko V.B. Perfuziya miokarda: chto ponimayetsya pod etim terminom pri vizualizatsii razlichnymi metodami luchevoy diagnostiki? [Myocardial perfusion: what is meant by this term when visualized by various methods of radiological diagnostics?]. *Kardiologiya*, 2017; vol. 57, no. 7, pp. 5-12. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10000. (in Russian).
- Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., et al. Vozможности yadernoy meditsiny v diagnostike serdечно-sosudistykh zabolevaniy [Possibilities of nuclear medicine in the diagnosis of cardiovascular diseases]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 21-29. (in Russian).
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 6, pp. 563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 3, pp.407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 35, pp. 3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.
- Wang X.-H., Li M.-D., Xie F.-X., Liang H., Yang L., Wei X.-F., Pang H., Wang Z.-J., Jing X.-G. Prognostic utility of 99mTc-MIBI single photon emission computerized tomography myocardial perfusion imaging in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease. *Front. Cardiovasc Med*, 2023, vol. 10, pp. 1115135. doi: 10.3389/fcvm.2023.1115135.
- Chung M.K., Patton K.K., Lau C.P., Dal Forno A.R.J., Al-Khatib S.M., et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *J Arrhythm*, 2023, vol. 39, no. 5, pp. 681-756. doi: 10.1002/joa3.12872.
- Dorbala S., Ananthasubramaniam K., Armstrong I.S., Chareonthaitawee P., DePuey E.G., et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol*, 2018, vol. 25, no. 5, pp. 1784-1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y.
- Sergiyenko V.B., Ansheles A.A., Shulgin D.N. Perfuzionnaya stsintigrafiya i OEKT miokarda (metodicheskiye rekomendatsii) [Perfusion scintigraphy and SPECT of the myocardium (methodological recommendations)]. *Kardiologicheskiy vestnik: byulleten Rossiyskogo kardiologicheskogo nauchno-proizvodstvennogo kompleksa*, 2015, vol. 2, pp. 6-21. (in Russian).
- Ansheles A.A., Sergiyenko V.B. Interpretatsiya perfuzionnoy OEKT miokarda s KT-korrektseyey pogloshcheniya. Chast II [Interpretation of myocardial perfusion SPECT with CT uptake correction. Part II]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2020, vol. 101, no. 1, pp. 6-18. doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-1-6-18. (in Russian).
- Alexanderson, E. et al., eds. *Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging*. IAEA Human Health Series No. 23 (Rev. 1). International Atomic Energy Agency, Vienna, 2016, 101 p.
- Ryzhkova D.V. Perfuzionnaya stsintigrafiya miokarda [Myocardial perfusion scintigraphy] *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*, 2016, vol. 4, no.11, pp. 76-86. (in Russian).
- Kiehl E. L., Makki T., Kumar R., Gumber D., Kwon D.H., et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm*, 2016, vol. 13, no. 12, pp. 2272-2278. doi:10.1016/j.hrthm.2016.09.027.

17. Naqvi T.Z., Chao C.J. Adverse effects of right ventricular pacing on cardiac function: prevalence, prevention and treatment with physiologic pacing. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, vol. 33, no. 2, pp. 109–122. doi: 10.1016/j.tcm.2021.10.013.
18. Khurwolah M.R., Yao J., Kong X.Q. Adverse consequences of right ventricular apical pacing and novel strategies to optimize left ventricular systolic and diastolic function. *Curr Cardiol Rev*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 145–155. doi: 10.2174/1573403X15666181129161839.
19. Sweeney M.O., Prinzen F.W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 47, no. 2, pp. 282–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.029.
20. Tse H.-F., Lau C.P., Nielsen T.T., Pedersen A.K., Andersen H.R. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol*, 1997, vol. 29, pp. 744–749. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00586-4.
21. Nielsen J.C., Bottcher M., Nielsen T.T., Pedersen A.K., Andersen H.R. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber or dual chamber pacing – effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol*, 2000, vol. 35, pp. 1453–1461. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00593-3.
22. Tse H.F., Yu C., Wong K.K., Tsang V., Leung Y.L., Ho W.Y., Lau C.P. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, no. 8, pp. 1451–1458. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02169-1.
23. Ten Cate T.J., Van Hemel N.M., Verzijlbergen J.F. Myocardial perfusion defects in right ventricular apical pacing are caused by partial volume effects because of wall motion abnormalities: a new model to study gated myocardial SPECT with the pacemaker on and off. *Nucl Med Commun*, 2009, vol. 30, no. 6, pp. 480–484. doi: 10.1097/MNM.0b013e32832b9a45.
24. Das K.J., Patel C.D., Sharma G., Naik N., Singh H. Detection of perfusion abnormalities in patients with permanent pacemakers on stress-rest 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: comparison between right ventricular apex and right ventricular outflow tract pacing. *Nucl Med Commun*, 2016, vol. 37, no. 4, pp. 406–411. doi: 10.1097/MNM.0000000000000472.
25. Partington S.L., Valente A.M., Landzberg M., Grant F., Di Carli M.F., Dorbala S. Clinical applications of radionuclide imaging in the evaluation and management of patients with congenital heart disease. *J Nucl Cardiol*, 2016, vol. 23, no. 1, pp. 45–63. doi: 10.1007/s12350-015-0185-5.
26. Sobic-Saranovic D.P., Pavlovic S.V., Jovanovic I.V., Stefanovic I.D., Artiko V.M., Djukic M.M., Obradovic V.B. Evaluation of myocardial perfusion and function by gated single-photon emission computed tomography technetium-99m methoxyisobutylisonitrile in children and adolescents with severe congenital heart disease. *Nucl Med Commun*, 2010, vol. 31, no. 1, pp. 12–21. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283295622.
27. Crean A., Ahmed F., Motwani M. The Role of Radionuclide Imaging in Congenital Heart Disease. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep*, 2017, vol. 10, p. 38. doi: 10.1007/s12410-017-9434-0; Executive Summary. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2019, vol. 73, pp. 1494–1563.
28. Venet M., Friedberg M.K., Mertens L., Baranger J., Jalal Z., Tlili G., Villemain O. Nuclear Imaging in Pediatric Cardiology: Principles and Applications. *Front Pediatr*, 2022, vol. 10, p. 909994. doi: 10.3389/fped.2022.909994.
29. Partington S.L., Valente A.M., Bruyere J.Jr., Rosica D., Shafer K.M., Landzberg M.J., Taqueti V.R., Blankstein R., Skali H., Kwatra N., DiCarli M.F., Grant F.D., Dorbala S. Reducing radiation dose from myocardial perfusion imaging in subjects with complex congenital heart disease. *J Nucl Cardiol*, 2021, vol. 28, no. 4, pp. 1395–1408. doi: 10.1007/s12350-019-01811-y.
30. McLeod K.A. Cardiac pacing in infants and children. *Heart (British Cardiac Society)*, 2010, vol. 96, no. 18, pp. 1502–1508. doi:10.1136/hrt.2009.173328.
31. Czaja M., Wygoda Z., Duszańska A., Szczerba D., Glowacki J., Gąsior M., Wasilewski J.P. Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. Part 1. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 192–199. doi: 10.5114/kitp.2017.70534.
32. Czaja M.Z., Wygoda Z., Duszańska A., Szczerba D., Glowacki J., Gąsior M., Wasilewski J.P. Myocardial perfusion scintigraphy – interpretation of gated imaging. Part 2. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 49–56. doi: 10.5114/kitp.2018.74676.
33. Lester D., El-Hajj S., Farag A.A., Bhambhani P., Tauxe L., Heo J., Iskandrian A.E., Hage F.G. Prognostic value of transient ischemic dilation with regadenoson myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*, 2016, vol. 23, no. 5, pp. 1147–1155. doi:10.1007/s12350-015-0272-7.
34. Mut F., Giubbini R., Vitola J., Lusa L., Sobic-Saranovic D., et al. Detection of post-exercise stunning by early gated SPECT myocardial perfusion imaging: Results from the IAEA multi-center study. *J. Nucl. Cardiol*, 2014, vol. 21, no. 6, pp. 1168–1176. doi:10.1007/s12350-014-9983-4.
35. Bestetti A., Cuko B., Decarli A., Galli A., Lombardi F. Additional value of systolic wall thickening in myocardial stunning evaluated by stress-rest gated perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*, 2019, vol. 26, no. 3, pp. 833–840. doi:10.1007/s12350-017-1115-5.
36. Johnson L.L., Verdesca S.A., Aude W.Y., Xavier R.C., Nott L.T., Campanella M.W., Germano G. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol*, 1997, vol. 30, no. 7, pp. 1641–1648. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00388-4.
37. Petix N.R., Sestini S., Marcucci G., Coppola A., Arena A., Nassi F., Taiti A., Guarnaccia V., Mennuti A., Mazzone V. Can the reversible regional wall motion abnormalities on stress gated Tc-99m sestamibi SPECT predict a future cardiac event? *J Nucl Cardiol*, 2005, vol. 12, no. 1, pp. 20–31. doi: 10.1016/j.nuclcard.2004.09.017.
38. Dona M., Massi L., Settimo L., Bartolini M., Gianni G., Pupi A., Sciagra R. Prognostic implications of post-stress ejection fraction decrease detected by gated SPECT in the absence of stress-induced perfusion abnormalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, vol. 38, no. 3, pp. 485–90. doi: 10.1007/s00259-010-1643-6.
39. Bestetti A., Cuko B., Gasparini M., De Servi S. Better characterization of dipyridamole-induced myocardial stunning by systolic wall thickening. A gated perfusion SPECT study. *J Nucl Cardiol*, 2020, vol. 27, no. 1, pp. 137–146. doi:10.1007/s12350-018-1340-6.

Поступила: 22.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2098>

# СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БЕССИМПТОМНОЙ ДЕПРЕССИИ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Д.С. Герасимёнок, С.И. Кузнецова, Н.П. Митьковская

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь  
E-mail: modimu@tut.by

УДК 616.366-002-036.11-089-06:616.8-008.64

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, ишемия миокарда, депрессия сегмента ST.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Д.С. Герасимёнок, С.И. Кузнецова, Н.П. Митьковская. Стратификация риска послеоперационной бессимптомной депрессии сегмента ST у пациентов с острым холециститом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2098–2104.

**Введение.** Несмотря на успехи в профилактике и лечении болезней системы кровообращения, смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения Республики Беларусь занимает одну из лидирующих позиций. Поздняя обращаемость пациентов с ИБС за медицинской помощью может быть обусловлена особенностями течения заболевания, асимптомными эпизодами ишемии миокарда, не позволяющими без проведения инструментальных исследований и оценки кардиоваскулярного риска своевременно заподозрить и предотвратить надвигающуюся катастрофу в коронарном русле. Острая хирургическая патология органов брюшной полости может служить тем стрессовым триггером, который способствует усугублению течения асимптомного коронарного атеросклероза и привести к манифестации ишемического события.

**Цель.** Оценить частоту и разработать прогностическую модель возникновения депрессий сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя у пациентов после холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде.

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты с умеренным, высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений (КВР) согласно рекомендациям European Society of Cardiology [1], у которых имелись показания для срочной холецистэктомии. Ишемической депрессией

сегмента ST считалась косонисходящая или горизонтальная депрессия глубиной 0,05 мВ и более в стандартных и 0,1 мВ и более в грудных отведениях, измеренной в точке, отстоящей на 60–80 мс от точки перехода зубца S в сегмент ST.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов, которым выполнялась холецистэктомия, но не использовалась кардиопротективная терапия, чаще встречалась депрессия сегмента ST на ЭКГ на 4 сутки после операции. Распространенность бессимптомной депрессии сегмента ST была выше как в стандартных, так и в грудных отведениях. Также регистрировалось повышение частоты встречаемости новых эпизодов ишемии миокарда к 4–м суткам у пациентов после холецистэктомии без сопутствующей кардиопротективной терапии (КПТ). Была разработана модель по оценке вероятности возникновения эпизодов депрессии сегмента ST после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде.

**Заключение.** У пациентов после холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде на ЭКГ покоя были зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST. Частота бессимптомных эпизодов ишемии была больше в группе пациентов, перенесших холецистэктомию, где не назначалась дополнительная кардиопротективная терапия.

## RISK STRATIFICATION OF POSTOPERATIVE ASYMPTOMATIC ST-SEGMENT DEPRESSION IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

D.S. Herasimionak, S.I. Kuznetsova, N.P. Mitkovskaya

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, myocardial ischemia, ST segment depression.

**FOR REFERENCES.** D.S. Herasimionak, S.I. Kuznetsova, N.P. Mitkovskaya. Risk stratification of postoperative asymptomatic ST-segment depression in patients with acute cholecystitis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2098–2104.

**Background.** Despite the successes in the prevention and treatment of diseases of the circulatory system, mortality from ischemic heart disease (IHD) among the population of the Republic of Belarus occupies a leading position. Late seeking of medical care by patients with coronary artery disease may be due to the peculiarities of the course of the disease, asymptomatic episodes of myocardial ischemia, which do not allow timely suspicion and prevention of an impending coronary catastrophe without conducting instrumental studies and assessing cardiovascular risk. Acute surgical pathology of the abdominal organs can serve as a stress trigger that will worsen the course of asymptomatic coronary atherosclerosis and lead to the manifestation of an ischemic event.

**Aim.** To assess the incidence and develop a prognostic model for the occurrence of ST segment depression on the resting electrocardiogram (ECG) in patients after cholecystectomy in the early postoperative period.

**Material and methods.** The study included patients with moderate, high and very high risk of cardiovascular complications according to the recommendations of the European Society of Cardiology [1], who had indications for urgent

cholecystectomy. Ischemic depression of the ST segment was considered to be an oblique or horizontal depression with a depth of 0.05 mV or more in the standard leads and 0.1 mV or more in the precordial leads, measured at a point 60–80 ms from the point of transition of the S wave to the ST segment.

**Results and discussion.** In patients who underwent cholecystectomy but did not use cardioprotective therapy, ST segment depression on the ECG was more common on the 4th day after surgery. The prevalence of ischemic ST segment depression was higher in both standard and precordial leads. An increase in the incidence of new episodes of myocardial ischemia by day 4 in patients after cholecystectomy without concomitant cardioprotective therapy was also revealed. A model was developed to estimate the likelihood of episodes of ST segment depression after emergency cholecystectomy in the early postoperative period.

**Conclusion.** In patients after cholecystectomy in the early postoperative period, episodes of ST segment depression were recorded on the resting ECG. The frequency of asymptomatic episodes of ischemia was higher in the group of patients who underwent cholecystectomy, where no additional cardioprotective therapy was prescribed.

## Введение

Несмотря на успехи в профилактике и лечении болезней системы кровообращения, смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения Республики Беларусь занимает лидирующую позицию. Поздняя обращаемость пациентов с ИБС за медицинской помощью может быть обусловлена особенностями течения заболевания, асимптомными эпизодами ишемии миокарда, не позволяющими без проведения инструментальных исследований и оценки кардиоваскулярного риска своевременно заподозрить и предотвратить надвигающуюся катастрофу в коронарном русле.

В мире около 234 млн. человек переносят некардиальные хирургические вмешательства ежегодно, что соответствует по 1 вмешательству на 25 человек. В развитых странах частота периоперационной летальности и значимых осложнений при выполнении хирургических вмешательств в условиях стационара достигает 0,4–0,5% и 3%–16%, соответственно. До 42% данных неблагоприятных событий связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями. Примерно половина из них, согласно исследованиям, могли быть предотвращены при проведении предоперационной корректной оценки кардиоваскулярного риска [2, 3]. Таким образом острая хирургическая патология органов брюшной полости может служить тем стрессовым триггером, который способствует усугублению течения асимптомного коронарного атеросклероза и привести к манифестации ишемического события [4]. Несмотря на вышедшие в 2022 году Рекомендации Европейского Общества Кардиологов по кардиологической поддержке пациентов, которым выполняются некардиальные операции, в которых представлен подробный алгоритм предоперационного обследования пациентов в зависимости от текущих сердечно-сосудистых рисков, они

имеют неполное описание возможных бессимптомных вариантов преходящей ишемии миокарда в периоперационном периоде, сопровождающихся депрессией сегмента ST [5].

## Цель

Оценить частоту и разработать прогностическую модель возникновения депрессий сегмента ST на ЭКГ покоя у пациентов после холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде.

## Материал и методы

В наше исследование были включены пациенты с острым калькулёзным холециститом, имевших средний, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск и которым была показана холецистэктомия. В основную группу пациентов (группа ОКТ) входили лица, имевшие острый калькулёзный холецистит, который разрешался хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулёзным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии (группа ОП). Вторая группа сравнения была сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулёзным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии (группа КТ).

В качестве кардиопротективной терапии использовалась комбинация аспирина 75 мг (или клопидогрель 75 мг) и аторвастатина 20–40 мг в соответствии с таблицей 1.

Неинвазивная диагностика ишемии миокарда включала запись ЭКГ покоя исходно, а также на вторые и четвертые сутки после холецистэктомии для пациентов основной группы и группы сравнения 1 и на 3,6 сутки пребывания в стационаре для пациентов,

Таблица 1.  
Дозировки  
лекарственных  
средств

Лекарственные средства	Дозировка при отсутствии ИБС		Пациенты с ИБС
	Высокий сердечно-сосудистый риск	Умеренный сердечно-сосудистый риск	Умеренный и высокий с сердечно-сосудистый риск
Исходное отсутствие приема статинов	40 мг аторвастатина	20 мг аторвастатина	40 мг аторвастатина
Прием статинов на догоспитальном этапе	40 мг или более	дозировка без изменения, но не менее 20 мг	40 мг аторвастатина
Аспирин	75 мг	75 мг	75 мг

Table 1.  
Dosages of medicines

Medicines	Dosage in the absence of IHD		Patients with IHD
	High cardiovascular risk	Moderate cardiovascular risk	Moderate to high cardiovascular risk
Baseline absence of statins	40 mg atorvastatin	20 mg Atorvastatina	40 mg atorvastatin
Taking statins at the prehospital stage	40 mg or more	dosage unchanged, but not less than 20 mg	40 mg atorvastatin
Aspirin	75 mg	75 mg	75 mg

которым не выполнялась холецистэктомия. Ишемической депрессией сегмента ST считалась косонисходящая или горизонтальная депрессия глубиной 0,05 мВ и более в стандартных и 0,1 мВ и более в грудных отведениях, измеренной в точке «i», отстоящей на 60–80 мс от точки перехода зубца S в сегмент ST (точка «j»).

Обработка полученных данных производилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, Stat Soft, Inc., USA). Исследовалась задача нахождения предикторов для моделирования искомого признака. В силу того, что возможных значений исследуемого признака только два, то была использована логистическая регрессия (логит-модель). При таком подходе применяется уравнение регрессии:

$$Y = \frac{\exp(b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n)}$$

где переменная Y является вероятностью того, что переменная СД равна 1. Переменные X<sub>i</sub> (предикторы) описывают признаки, кото-

рые обеспечивают дискриминацию исследуемых групп. Параметры модели b<sub>i</sub> оцениваются при помощи метода максимального правдоподобия. При нахождении этих оценок используется квази-ньютоновский алгоритм численного решения уравнений.

### Результаты и обсуждение

Данные ЭКГ покоя пациентов представлены в таблице 2.

Случаев, когда ишемические изменения встречались в грудных и в стандартных отведениях было два, и оба выявлены у пациентов из группы сравнения 1. В остальных случаях регистрировались изменения либо в стандартных, либо в грудных отведениях. Как видно из полученных результатов, на 4 сутки после операции почти у 20% пациентов после холецистэктомии без КПТ была зарегистрирована ишемическая депрессия сегмента ST на ЭКГ, что достоверно превышало показатели основной группы.

Результаты анализа частоты встречаемости ишемии миокарда в зависимости от отведений представлен в таблице 3.

Как видно из полученных результатов на 2 сутки после операции ишемическая депрессия встречалась у 6 пациентов группы ОКТ и 10 пациентов из группы ОП, без достоверной разницы (p > 0,05). На 4 сутки после операции количество пациентов с ишемическими изменениями на ЭКГ составило 4 человека в основной группе и 15 человек в группе без КПТ (p < 0,05). При анализе отведений ЭКГ было установлено, что частота встречаемости ишемической депрессии в стандартных и грудных отведениях была достоверно выше в группе пациентов без КПТ на 4 сутки наблюдения. При сравнении результатов с данными из группы пациентов, которым не выполнялась холецистэктомия, можно отметить статистически значимое превышение случаев ишемии миокарда на 2 (3) сутки в стандартных отведениях. Во всех случаях ишемическая депрессия была

Таблица 2.  
Частота встречаемости  
бессимптомной  
депрессии сегмента ST

Частота встречаемости признака (%)	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОП (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
Ишемическая депрессия сегмента ST			
Исходно	12,69 (n = 8)	6,77 (n = 4)	30,00 (n = 6)
2 (3)° сутки	9,52 (n = 6)	16,94 (n = 10)	30,00 (n = 6)**
4 (6)° сутки	6,34 (n = 4)	25,42* (n = 15)	5,00 (n = 1)

Примечание: ° – в скобках указаны сроки выполнения ЭКГ для пациентов группы сравнения 2, \* – достоверность различия показателей между основной группой и группой ОП (\* – p < 0,05).

Table 2.  
Incidence of ST-segment  
ischemic depression

Frequency of occurrence of the trait (%)	OCT group (n = 63)	OP Group (n = 59)	CT Group (n = 20)
ST-segment ischemic depression			
Originally	12,69 (n = 8)	6,77 (n = 4)	30,00 (n = 6)
2 (3)° day	9,52 (n = 6)	16,94 (n = 10)	30,00 (n = 6)**
4 (6)° day	6,34 (n = 4)	25,42* (n = 15)	5,00 (n = 1)

Note: ° – the timing of ECG performance for patients of comparison group 2 is indicated in brackets, \* – the reliability of the difference between the main group and the OP group (\* – p < 0.05).

Частота встречаемости признака (%)	Группа ОКТ (n = 63)		Группа ОП (n = 59)		Группа КТ (n = 20)	
	Стандартные отведения	Грудные отведения	Стандартные отведения	Грудные отведения	Стандартные отведения	Грудные отведения
Ишемическая депрессия сегмента ST						
Исходно	4,76 (n = 3)	7,93 (n = 5)	3,38 (n = 2)	3,39 (n = 2)	15,00 (n = 3)	15,00 (n = 3)
2 (3) <sup>о</sup> сутки	3,17 (n = 2)	6,35 (n = 4)	6,77(n = 4)	10,17 (n = 6)	15,00* (n = 3)	15,00 (n = 3)
4 (6) <sup>о</sup> сутки	1,58 (n = 1)	4,76 (n = 3)	11,84 (n = 7)*	16,95 (n = 10)*	0	5 (n = 1)

Примечание: <sup>о</sup> – в скобках указаны сроки выполнения ЭКГ для пациентов группы сравнения 2, \* – достоверность различия показателей между основной группой и группой ОП (\* – p < 0,05).

Frequency of occurrence of the trait (%)	OCT group (n = 63)		Group OP (n = 59)		CT group (n = 20)	
	Standard leads	Thoracic leads	Standard Leads	Breast leads	Standard leads	Thoracic leads
Originally	4,76 (n = 3)	7,93 (n = 5)	3,38 (n = 2)	3,39 (n = 2)	15,00 (n = 3)	15,00 (n = 3)
2 (3) <sup>o</sup> day	3,17 (n = 2)	6,35 (n = 4)	6,77(n = 4)	10,17 (n = 6)	15,00* (n = 3)	15,00 (n = 3)
4 (6) <sup>o</sup> day	1,58 (n = 1)	4,76 (n = 3)	11,84 (n = 7)*	16,95 (n = 10)*	0	5 (n = 1)

Note: <sup>o</sup> – the timing of ECG performance for patients of comparison group 2 is indicated in brackets, \* – the reliability of the difference between the main group and the OP group (\* – p < 0.05).

бессимптомной и расценивалась, как безболевая ишемия миокарда.

Анализ новых случаев бессимптомной депрессии сегмента ST на ЭКГ на 2 и 4 сутки наблюдения представлен в таблице 4.

У пациентов на 2 и 4 сутки после холецистэктомии без КТ наблюдалось статистически значимое превышение частоты возникновения эпизодов новой ишемии миокарда в стандартных и грудных отведениях (всего 5 (8,47%) пациентов на 2 сутки и 11 (18,64%) пациентов на 4 сутки), по сравнению с теми, кому проводилась кардиопротективная терапия. Также было отмечено отсутствие разницы при регистрации новых эпизодов ишемии миокарда между пациентами основной группы и пациентами без хирургического вмешательства, но с использованием кардиопротективных подходов (табл. 3). Таким образом, у пациентов, которым выполнялась холецистэктомия, но не использовалась кардиопротективная терапия, чаще встречалась ишемическая депрессия сегмента ST на ЭКГ на 4 сутки после операции. Распространенность бессимптомной депрессии сегмен-

та ST была выше как в стандартных, так и в грудных отведениях. Также регистрировалось повышение частоты встречаемости новых эпизодов ишемии миокарда к 4-м суткам у пациентов после холецистэктомии без сопутствующей КПТ.

В последующем, используя данные пациентов, у которых была выявлена депрессия сегмента ST в раннем послеоперационном периоде, был проведен многофакторный анализ для выявления наиболее значимых предикторов в развитии данных кардиоваскулярных событий у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Вначале исследовалась задача нахождения предикторов для моделирования искомого признака. В силу того, что возможных значений исследуемого признака только два, то была использована логистическая регрессия (логит-модель). Оценка возможных предикторов возникновения эпизодов бессимптомной депрессии сегмента ST после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде представлена в таблице 5, AIC = 124.85.

Частота встречаемости признака (%)	Группа ОКТ (n = 63)		Группа ОП (n = 59)		Группа КТ (n = 20)	
	Стандартные отведения	Грудные отведения	Стандартные отведения	Грудные отведения	Стандартные отведения	Грудные отведения
Ишемическая депрессия сегмента ST						
2 (3) <sup>о</sup> сутки	1,58 (n = 1)	1,58 (n = 1)	3,38 (n = 2)	5,08(n = 3)	10 (n = 2)	5 (n = 1)
4 (6) <sup>о</sup> сутки	0	1,58 (n = 1)	8,47(n = 5)*	11,86 (n = 7)*	0	5 (n = 1)

Примечание: <sup>о</sup> – в скобках указаны сроки выполнения ЭКГ для пациентов группы сравнения 2, \* – достоверность различия показателей между основной группой и группой ОП (\* – p < 0,05).

Frequency of occurrence of the trait (%)	OCT group (n = 63)		Group OP (n = 59)		CT group (n = 20)	
	Standard leads	Breast leads	Standard Accounts	Breast leads	Standard leads	Thoracic leads
2 (3) <sup>o</sup> day	1,58 (n = 1)	1,58 (n = 1)	3,38 (n = 2)	5,08(n = 3)	10 (n = 2)	5 (n = 1)
4 (6) <sup>o</sup> day	0	1,58 (n = 1)	8,47(n = 5)*	11,86 (n = 7)*	0	5 (n = 1)

Note: <sup>o</sup> – the timing of ECG performance for patients of comparison group 2 is indicated in brackets, \* – the reliability of the difference between the main group and the OP group (\* – p < 0.05).

Таблица 3. Частота встречаемости бессимптомной депрессии сегмента ST в зависимости от отведений

Table 3. Incidence of ST-Segment Ischemic Depression by Lead

Таблица 4. Частота встречаемости новой бессимптомной депрессии сегмента ST на 2 и 4 сутки

Table 4. Incidence of new ST-segment ischemic depression on days 2 and 4

Таблица 5.  
Результаты оценки модели по всем признакам

Признаки	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень
(Intercept)	-3.02749	5.572204	-0.543	0.5869
Высокий КВР	2.011642	1.106164	1.819	0.069
Сахарный диабет	-1.57206	1.294398	-1.215	0.2246
ИБС	1.456101	0.825528	1.764	0.0778
Распространенность АГ 1 ст.	-1.43295	1.476609	-0.97	0.3318
Распространенность АГ 2 ст.	-1.31031	1.464604	-0.895	0.371
Распространенность АГ 3 ст.	-1.02364	1.621292	-0.631	0.5278
Риск по шкале Heart Score,%	-0.01856	0.076932	-0.241	0.8094
Возраст	-0.06251	0.061256	-1.02	0.3075
ИМТ	0.051492	0.054431	0.946	0.3441
САД	-0.00677	0.018839	-0.359	0.7193
Лейкоцитоз	0.134548	0.090848	1.481	0.1386
Креатинин в крови	0.002231	0.011232	0.199	0.8425
Холестерол	-0.06109	0.35124	-0.174	0.8619
Холестерол ЛПНП	0.810022	0.578559	1.4	0.1615
ФИБР	-0.23778	0.282693	-0.841	0.4003
Уровень Д-димеров	0.000793	0.000507	1.564	0.1179
Активность АТIII	-0.01171	0.016708	-0.701	0.4835
ВЧСРБ	-0.01027	0.024204	-0.424	0.6714
Толщина стенки желчного пузыря	0.231637	0.205724	1.126	0.2602

Примечание: «Высокий КВР» – наличие высокого КВР, «ИБС» – наличие ишемической болезни сердца в анамнезе, «Сахарный диабет» – наличие СД 2 типа в анамнезе, «АГ» – наличие артериальной гипертензии в анамнезе, «Риск по шкале Heart Score, %» – процент риска по шкале HeartScore, «Возраст» – возраст пациента, «ИМТ» – индекс массы тела, «САД» – систолическое артериальное давление в 1 сутки госпитализации, «Лейкоцитоз» – уровень лейкоцитов в крови в 1 сутки госпитализации, «Креатинин в крови» – уровень креатинина в крови в 1 сутки госпитализации, «Холестерол» – уровень холестерина в крови, «Холестерол ЛПНП» – уровень холестерина ЛПНП в крови, «ФИБР» – уровень фибриногена в крови в 1 сутки госпитализации, «Уровень Д-димеров» – уровень Д-димеров в крови в 1 сутки госпитализации, «Активность АТIII» – активность антитромбина III в крови в 1 сутки госпитализации, «СРБ» – концентрация Ц-реактивного белка в крови в 1 сутки госпитализации, «Толщина стенки желчного пузыря» – толщина стенки желчного пузыря по данным УЗИ исследования в 1 сутки госпитализации. В результате начальная модель имеет следующие коэффициенты.

Table 5.  
Results of the model evaluation for all features

Signs	Evaluation	Standard error	Z	P-Level
(Intercept)	-3.02749	5.572204	-0.543	0.5869
High CVR	2.011642	1.106164	1.819	0.069
Diabetes mellitus	-1.57206	1.294398	-1.215	0.2246
IHD	1.456101	0.825528	1.764	0.0778
Prevalence of stage 1 HTN hypertension	-1.43295	1.476609	-0.97	0.3318
Prevalence of stage 2 HTN hypertension	-1.31031	1.464604	-0.895	0.371
Prevalence of stage 3 HTN hypertension	-1.02364	1.621292	-0.631	0.5278
Heart Score risk, %	-0.01856	0.076932	-0.241	0.8094
Age	-0.06251	0.061256	-1.02	0.3075
BMI	0.051492	0.054431	0.946	0.3441
SBP	-0.00677	0.018839	-0.359	0.7193
Leukocytosis	0.134548	0.090848	1.481	0.1386
Creatinine in the blood	0.002231	0.011232	0.199	0.8425
Cholesterol	-0.06109	0.35124	-0.174	0.8619
Cholesterol LDL	0.810022	0.578559	1.4	0.1615
FIBR	-0.23778	0.282693	-0.841	0.4003
D-dimer level	0.000793	0.000507	1.564	0.1179
Activity of ATIII	-0.01171	0.016708	-0.701	0.4835
HSCRП	-0.01027	0.024204	-0.424	0.6714
Thickness of the gallbladder wall	0.231637	0.205724	1.126	0.2602

Note: "High CVR" – the presence of high cardiovascular risk, "IHD" – the presence of coronary heart disease in anamnesis, "Diabetes mellitus" – the presence of type 2 diabetes in anamnesis, "HTN" – the presence of arterial hypertension in anamnesis, "Risk according to the Heart Score scale, %" – the percentage of risk according to the HeartScore scale, "Age" – the patient's age, "BMI" – body mass index, "SBP" – systolic blood pressure on the 1st day of hospitalization, "Leukocytosis" – the level of leukocytes in the blood on the 1st day of hospitalization, "Creatinine in the blood" – creatinine level in the blood on the 1st day of hospitalization, "Cholesterol" – the level of cholesterol in the blood, "LDL cholesterol" – the level of LDL cholesterol in the blood, "FIBR" – the level of fibrinogen in the blood on the 1st day of hospitalization, "D-dimer level" – the level of D-dimers in the blood on the 1st day of hospitalization, "ATIII activity" – the activity of antithrombin III in the blood on the 1st day of hospitalization, "CRP" – the concentration of C-reactive protein in the blood on the 1st day of hospitalization, "Thickness of the gallbladder wall" – the thickness of the gallbladder wall according to the ultrasound of the study on the 1st day of hospitalization. As a result, the initial model has the following coefficients.

Для нахождения наиболее существенных предикторов использовался метод последовательного исключения переменных. Основная идея этого метода состоит в том, что из двух моделей, адекватность которых отличается незначимо, следует предпочесть ту у которой меньшее число переменных. Поэтому, отправляясь от модели с большим числом параметров, последовательно убирают наименее значимые предикторы, причем таким образом, чтобы различие в значениях исследуемого признака было незначимым. В качестве критерия сравнения моделей использовался информационный критерий Акаике (AIC). Отметим, что при этом следует предпочесть модели с меньшим значением AIC. Кроме того, для проверки гипотезы о различии двух моделей применялся хи-квадрат критерий. Таким образом, на каждом шаге из модели исключалась одна переменная, в результате чего новая модель имела меньшее значение AIC критерия и критерий c-квадрат отвергал гипотезу различия моделей.

### Оценка вероятности возникновения эпизодов бессимптомной депрессии сегмента ST после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде

Окончательные результаты последовательного исключения переменных представлены в таблице 6.

Вероятность  $Y$  того, что депрессия ST примет значение 1 вычисляется по формуле [1]:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1X_1 - b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5)}, \quad (1)$$

где,  $Y$  – показатель вероятности возникновения эпизода депрессии сегмента ST (%);

$b_0 = -8,73164$  – константа регрессионного анализа,

$b_1 = 1,889241$  – константа наличия высокого кардиоваскулярного риска,

$b_2 = 0,134494$  – константа уровня лейкоцитоза,

$b_3 = 0,84622$  – константа уровня холестерина ЛПНП,

$b_4 = 0,000689$  – константа уровня Д-димеров,

$b_5 = 0,183295$  – константа уровня толщины стенки желчного пузыря,

$X_1$  – показатель наличия (значение – 1) или отсутствия (значение – 0) высокого кардиоваскулярного риска,

$X_2$  – числовой показатель уровня лейкоцитоза (109/л),

$X_3$  – числовой показатель уровня холестерина ЛПНП (моль/л),

$X_4$  – числовой показатель уровня Д-димеров в венозной крови (нг/мл),

$X_5$  – числовой показатель толщины стенки желчного пузыря (мм)

и при получении  $Y$  равного или более 79,5% прогнозируют высокую вероятность возникновения эпизодов депрессии сегмента ST, при получении  $Y$  менее 79,5% прогнозируют низкую вероятность возникновения эпизодов депрессии сегмента ST.

Апробация полученной модели по оценке вероятности возникновения эпизодов де-

	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень
(Intercept)	-8,73164	2,097639	-4,163	0,0000
Высокий КВР	1,889241	0,821416	2,3	0,0214
Лейкоцитоз	0,134494	0,06876	1,956	0,0505
Холестерол ЛПНП	0,84622	0,442051	1,914	0,0556
Уровень Д-димеров в крови 1 сутки	0,000689	0,000376	1,831	0,0671
Толщина стенки желчного пузыря	0,183295	0,132232	1,386	0,1657

В результате можно рекомендовать в качестве предикторов следующие переменные: «Высокий КВР» – наличие высокого кардиоваскулярного риска, «Лейкоцитоз» – уровень лейкоцитов в крови в 1 сутки госпитализации, «Холестерол ЛПНП» – уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, «Уровень Д-димеров в крови 1 сутки» – уровень Д-димеров в крови в 1 сутки госпитализации и «Толщина стенки желчного пузыря» – толщина стенки желчного пузыря по данным УЗИ исследования в 1 сутки госпитализации.

	Evaluation	Standard error	With	p-level
(Intercept)	-8,73164	2,097639	-4,163	0,0000
High CVR	1,889241	0,821416	2,3	0,0214
Leucocytosis	0,134494	0,06876	1,956	0,0505
LDL cholesterol	0,84622	0,442051	1,914	0,0556
Level of D-dimers in the blood on the 1 day	0,000689	0,000376	1,831	0,0671
Gallbladder wall thickness	0,183295	0,132232	1,386	0,1657

As a result, the following variables can be recommended as predictors: "High CVR" – the presence of high cardiovascular risk, "Leukocytosis" – the level of leukocytes in the blood on the 1st day of hospitalization, "LDL cholesterol" – the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood, "D-dimer level in the blood 1 day" – the level of D-dimers in the blood on the 1st day of hospitalization, and "Thickness of the gallbladder wall" – the thickness of the gallbladder wall according to the ultrasound study on the 1st day of hospitalization.

Таблица 6. Результаты оценки модели

Table 6. Model Evaluation Results

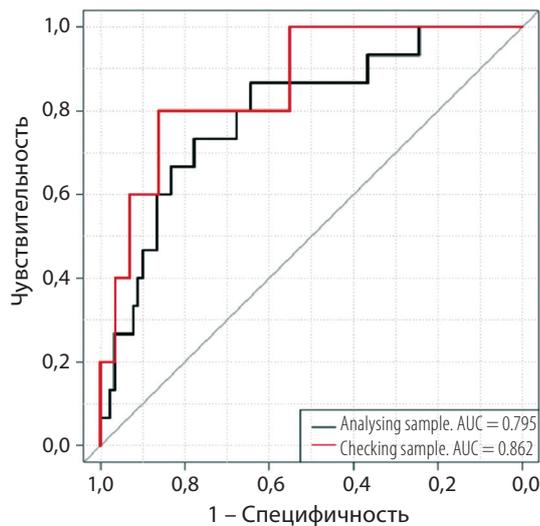


Рисунок 1.  
Характеристика  
качества бинарного  
классификатора  
для модели 1

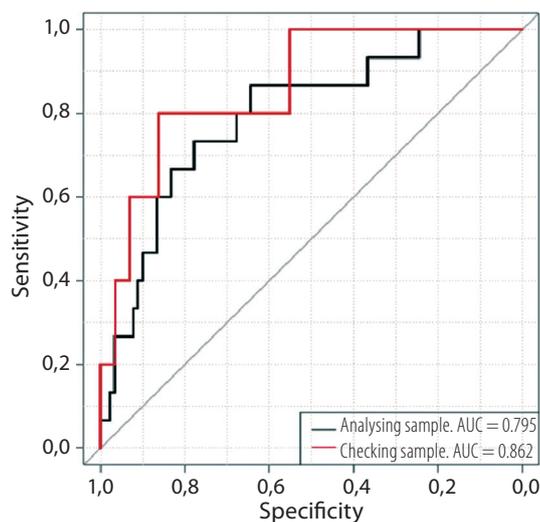


Figure 1.  
The performance  
of a binary classifier  
for model 1

прессии сегмента ST после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде проходила на базе хирургического отделения № 3, городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска (рисунок 1).

## REFERENCES

- Piepoli M.F., et al. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381.
- Kim YJ, Park YS, Shin CM, Han K, Park SH, Yoon H, Kim N, Lee DH. Risk of Heart Disease after Cholecystectomy: A Nationwide Population-Based Cohort Study in South Korea. *J Clin Med*. 2021 Jul 23;10(15):3253
- Amim T., Maseri A. *Silent Ischemia: Current concepts and Management*. Springer Science & Bussines Media, 2013, 213 p.
- Ellis, S. How Should We Treat Patients With Silent Myocardial Ischemia?: Learning From Relevant Evidence. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2019 Feb, 12 (3) 242–244.
- Chaudhry W., Mylan C. Cohen Cardiac Screening in the Noncardiac Surgery Patient. *Surgical Clinics of North America*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 717–732.
- Sigrun Halvorsen et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 39, 14 October 2022, Pages 3826–3924, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

В последующем были построены ROC-кривые с вычислением AUC для каждой модели. Для анализируемой (большей) выборки площадь под ROC-кривой составила  $AUC = 0.795$ , для тестовой (меньшей) –  $AUC = 0.862$

## Заключение

1. У пациентов, которым была выполнена холецистэктомия, в раннем послеоперационном периоде на ЭКГ покоя в 15% ( $n = 19$ ) случаев были зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST.

2. Частота встречаемости бессимптомной депрессии сегмента ST была достоверно выше в группе пациентов, перенесших срочную холецистэктомию и не получающих кардиопротективную терапию по сравнению с прооперированными пациентами, дополнительно принимающими аторвастатин и ацетилсалициловую кислоту (6,34 % ( $n = 4$ ), 25,42% ( $n = 15$ ), группа ОКТ и ОП, соответственно,  $p < 0,05$ ). Так же у пациентов без КПП чаще выявлялись эпизоды новой ишемии миокарда на 4 сутки после холецистэктомии (18,64% ( $n = 11$ ), 1,58% ( $n = 1$ ), группа ОП и ОКТ, соответственно,  $p < 0,05$ ).

3. При использовании многофакторного анализа была создана модель по оценке вероятности возникновения эпизодов безболевой депрессии сегмента ST после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде.

**Источник финансирования:** работа выполнялась в рамках инновационного проекта по созданию новых технологий, приборов, материалов и социальным проблемам «Разработать и внедрить метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы». № гос. регистрации: 20151649 от 22.10.2015.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

Поступила: 12.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2105>

# ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.Ю. Григорьева<sup>1</sup>, Е.В. Королева<sup>1</sup>, М.О. Петрова<sup>1</sup>, Е.В. Кондакова<sup>1</sup>, И.С. Петелина<sup>2</sup>

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия<sup>1</sup>  
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия<sup>2</sup>  
grigoreva28@mail.ru

УДК 616.127:616.98:578.834.1SARS-CoV-2:616.12-005.4-036.12

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронавирусная инфекция, сосудистое старение, экспрессия генов, сердечно-сосудистые заболевания.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Ю. Григорьева, Е.В. Королева, М.О. Петрова, Е.В. Кондакова, И.С. Петелина. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с коронавирусной инфекцией и сопутствующей хронической ишемической болезнью сердца. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2105–2112.

Анализ маркеров цитокинового профиля во взаимосвязи с клинико-функциональными особенностями состояния сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) может дать ценную информацию о патогенетических механизмах сердечно-сосудистых осложнений и рассматриваться как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Цель.** Изучить клинико-функциональные особенности состояния сердца и развернутого цитокинового профиля у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и сопутствующей ИБС.

**Материал и методы.** Ретроспективное исследование включало анализ медицинской документации с определением основных характеристик пациентов, показателей летальности, оценкой полиморбидного фона, результатов аутопсий у 247 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. В проспективное исследование включены 90 пациентов, проходящих стационарное лечение в кардиологическом отделении с диагнозом COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 представлена пациентами с COVID-19 и ИБС (n = 42), группа 2 – пациентами с COVID-19 без ИБС (n = 48). Обследование пациентов включало в себя определение стандартных биохимических показателей, оценку цитокинового профиля (48 цитокинов и хемокинов), эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), компьютерную томографию легких (КТ).

**Результаты.** При исследовании аутопсийного материала сердечно-сосудистой системы гипертрофия левого желудочка была выявлена у 185 человек (74,9%). По результатам проведенных исследований в группе 1 наблюдались наибольшие значения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL): IL-1, IL-6, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), интерферон-гамма индуцируемый протеин-10 (IP-10), воспалительный белок макрофагов 1b (MIP-1b), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) относительно группы 2. Выявлена положительная связь между уровнем С-реактивного белка и IL-2, IL-6, IL-7, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, воспалительный белок макрофагов-1a (MIP-1a), MIP-1b, TNF-α, ферритина и IL-2, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1a, MIP-1b, TNF-α, а также между уровнем D-димера и IL-2, IL-6, IL-7, IL-17a, MIP-1a, MIP-1b, TNF-α. По данным ЭХО-КГ в группе 1 выявлено статистически значимое увеличение продольного размера правого предсердия, уровня среднего давления в легочной артерии (СДЛА), расширение поперечного размера левого предсердия по сравнению с группой 2 (p < 0,05).

**Заключение.** На основании полученных результатов о выраженном системном воспалении, которое развивается у пациентов с коронавирусной инфекцией с сопутствующей ИБС, следствием которого являются быстроразвивающиеся морфо-функциональные изменения миокарда, можно рассматривать коронавирусную инфекцию как фактор, усугубляющий дальнейшее течение ИБС.

## MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION AND CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASES

N.Y. Grigorieva<sup>1</sup>, E.V. Koroleva<sup>1</sup>, M.O. Petrova<sup>1</sup>, E.V. Kondakova<sup>1</sup>, I.S. Petelina<sup>2</sup>

National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia<sup>1</sup>  
City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia<sup>2</sup>

**Key words:** coronary heart disease, coronavirus infection, vascular aging, gene expression, cardiovascular diseases.

**FOR REFERENCES.** N.Y. Grigorieva, E.V. Koroleva, M.O. Petrova, E.V. Kondakova, I.S. Petelina. Myocardial remodeling in patients with coronavirus infection and concomitant coronary heart diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2105–2112.

The analysis of cytokine profile markers with reference to the clinical and functional features of the heart condition in case of new coronavirus infection (COVID-19) can provide valuable information about the pathogenetic mechanisms of cardiovascular complications and be considered as an additional factor of unfavorable prognosis in patients with concomitant coronary heart disease (CHD).

**Aim.** To study the clinical and functional features of the heart condition and the expanded cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 coronavirus infection and concomitant coronary artery disease.

**Material and methods.** The retrospective study included an analysis of medical documentation to determine the main characteristics of patients, mortality rates, assessment of the polymorbid background, and autopsy results in 247 patients hospitalized with COVID-19. The prospective study included 90 patients undergoing inpatient treatment in the cardiology department with a diagnosis of COVID-19. The patients were divided into 2 groups: group 1 represented by patients with COVID-19 and coronary heart disease ( $n = 42$ ), group 2 – patients with COVID-19 without coronary heart disease ( $n = 48$ ). The examination of patients included the determination of standard biochemical parameters, assessment of the cytokine profile (48 cytokines and chemokines), echocardiography (ECHO), computed tomography of the lungs (CT).

**Results.** In the study of autopsy material of the cardiovascular system, left ventricular hypertrophy was detected in 185 patients (74.9%). According to the results of the conducted studies, the highest values of inflammatory cytokines interleukins (IL): IL-1, IL-6, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interferon  $\gamma$ -induced protein-10 (IP-10), macrophage inflammatory protein-1b (MIP-1b), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were observed in group 1 relative to group 2. A positive relationship was revealed between the level of C-reactive protein and IL-2, IL-6, IL-7, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, macrophage inflammatory protein-1a (MIP1a), MIP1b, TNF $\alpha$ , ferritin and IL-2, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP1a, MIP1b, TNF $\alpha$ , as well as between the D-dimer level and IL-2, IL-6, IL-7, IL-17a, MIP1a, MIP1b, TNF- $\alpha$ . According to ECHO data, a statistically significant increase in the longitudinal size of the right atrium, the level of mean pulmonary artery pressure (mPAP), and an expansion of the transverse size of the left atrium were revealed in group 1 compared with group 2 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Based on the findings obtained regarding pronounced systemic inflammation that develops in patients with coronavirus infection associated with concomitant coronary heart disease, it resulting in rapidly developing morpho-functional changes in the myocardium, coronavirus infection can be considered as a factor exacerbating the further course of coronary heart disease.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 2019-2021 года, вызванная вирусом SARS-CoV-2, создала серьезную угрозу для человечества всего мира. Вирус SARS-CoV-2 продолжает поражать людей разных возрастов. Инфекция COVID-19 обладает полиморфизмом клинических проявлений, которые преимущественно представлены респираторными симптомами, однако нередко в процесс вовлекается и сердечно-сосудистая система, причем именно повреждение миокарда ассоциировано с увеличением смертности от COVID-19 [1, 2]. Одним из основных механизмов тяжелого течения COVID-19 является цитокиновый шторм, ключевые звенья патогенеза которого включают нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточную активацию цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением маркеров воспаления, инфильтрацию внутренних органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к гипервоспалительной реакции и прогрессированию полиорганной недостаточности [3]. В настоящее время известно, что полиморбидность при COVID-19 (главным образом, наличие сердечно-сосудистой патологии) является важным фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции [4].

Актуальную и малоизученную на настоящий момент проблему представляют собой сердечно-сосудистые осложнения от COVID-19, приводящие к структурным изменениям миокарда и плохо поддающиеся лечению. Высокий уровень провоспалительных цитокинов на фоне коронавирусной инфекции может

запустить каскад патологических реакций, приводящих к раннему и быстро прогрессирующему поражению сердечно-сосудистой системы [5]. Одним из механизмов повреждения сердца при COVID-19 является дисфункция эндотелия. Существует немало статей, обзоров и клинических испытаний, посвященных изучению провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин (IL): IL-1, IL-6, IL-18, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)), которые вовлечены в патогенез эндотелиальной дисфункции и ассоциированы с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. Неслучайно ряд авторов рассматривают пациентов, перенесших COVID-19, как модель ускоренного сосудистого старения [9–11]. Имеющиеся данные показывают, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, обуславливает развитие долгосрочных изменений в артериях. У лиц, перенесших COVID-19, отмечается повышение артериальной ригидности и развитие эндотелиальной дисфункции. В исследовании российских ученых (Олейников В.Э. и соавт. 2023) значения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) были достоверно выше в группе пациентов, перенесших COVID-19 и значимо выше у пациентов COVID-19, страдающих артериальной гипертензией [9]. По данным исследования Aydin E., et al. (2022), сердечно-лодыжечный индекс (CAVI) был выше у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми [10]. В работе Lambadiari V. et al. (2021), у пациентов с COVID-19 наблюдается стойкое увеличение артериальной ригидности и нарушение функции эндотелия после получения положительного теста

на SARS-CoV-2 [11]. Системное воспаление снижает биодоступность оксида азота, что увеличивает жесткость сосудов [12]. Интересен вопрос о состоянии миокарда у пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто имеет сердечно-сосудистую патологию на момент развития COVID-19, однако к настоящему времени этот вопрос остается малоизученным.

В связи с этим, *целью* настоящего исследования явилось изучить клинико-функциональные особенности состояния сердца и развернутого цитокинового профиля у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС).

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе инфекционного госпиталя городской клинической больницы (ГКБ) № 5 г. Нижнего Новгорода. Проведение одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО ННГУ им. Н. И. Лобачевского (протокол № 1 от 04.12.2022 г.). В ретроспективное исследование включены все пациенты (n = 11146), госпитализированные с диагнозом «коронавирусная инфекция» в ГКБ № 5 г. Нижнего Новгорода в 2020–2021 году. Был произведен анализ медицинской документации, определены основные характеристики пациентов (возраст, гендерные различия, наличие сопутствующей патологии), проанализированы показатели летальности, дана оценка полиморбидного фона умерших пациентов, а также результатов аутопсий (n = 247) с определением особенностей структурных изменений миокарда у умерших пациентов.

В проспективное исследование в соответствии с критериями включения и исключения включены 90 пациентов, проходящих стационарное лечение с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Разделение осуществлялось в соответствии с поставленным диагнозом на две группы: группа 1 представлена пациентами с COVID-19 и хронической ИБС (n = 42), группа 2 – пациентами с COVID-19 без ИБС (n = 48). В свою очередь, группы 1 и 2 в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией [13] разделены на подгруппы по степени тяжести течения коронавирусной инфекции: подгруппа 1 – пациенты с COVID-19 и ИБС с легким и среднетяжелым течением, подгруппа 2 – пациенты с COVID-19 и ИБС с тяжелым и крайне тяжелым течением, подгруппа 3 – пациенты с COVID-19 без ИБС с легким и среднетяжелым течением (n = 34), и подгруппа 4 – пациенты с COVID-19 без ИБС с тяжелым и крайне тяжелым течением (n = 14).

Критерии включения в проспективное исследование: возраст 18–90 лет, информированное добровольное согласие на участие в исследовании, коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции, наличие хронической ИБС (стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК)) в анамнезе. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, пациенты с хронической сердечной недостаточностью выше III функционального класса, пациенты с другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе онкологическими.

Группа контроля была представлена пациентами без COVID-19 (n = 17) с целью оценки показателей цитокинового профиля.

Диагноз коронавирусная инфекция был поставлен на основании диагностических критериев согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» № 6 (28.04.2020 г.), № 7 (03.06.2020 г.), № 8 (03.09.2020) [13], диагноз ИБС на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020) [14].

Обследование пациентов проводили по классической схеме, которая заключалась в сборе жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, объективного обследования, проведения комплекса лабораторно-инструментальных исследований.

Стандартный набор биохимических показателей определялся на аппарате Dirui CS-1200 методом конечных точек и кинетического анализа. Показатели цитокинового профиля определялись методом мультиплексного анализа на аппарате Luminex MAGPIX с помощью технологии xMAP. Данная методика позволила одновременно определить 48 цитокинов и хемокинов, диагностически значимые изменения определены для следующих цитокинов: интерлейкины (IL): IL1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17a, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), интерферон-гамма индуцируемый протеин-10 (IP-10), воспалительный белок макрофагов 1a (MIP-1a), воспалительный белок макрофагов 1b (MIP-1b), фактор некроза опухоли-а (TNF-а), фактор роста эндотелия-А (VEGF-A), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2). Полученные значения оценивались в двух диапазонах контроля качества, предоставленных производителем. Цитокины определены в единицах измерения пг/мл. Референсные значения для большинства цитокинов не регламентированы, поэтому сравнивались с группой контроля (n = 17). За норму были приняты результаты данных величин, которые были получены у 17 исследуемых, не инфицированных COVID-19: IL1 < 1,6 пг/мл,

IL-2 < 0,64 пг/мл, IL-6 < 0,64 пг/мл, IL-10 < 0,64 пг/мл, IL-17a < 1,28 пг/мл, G-CSF < 4,8 пг/мл, MCP-1 = 218,6 ± 82,4 пг/мл, IP-10 < 2,56 пг/мл, MIP-1a < 3,2 пг/мл, MIP-1b = 12,4 ± 7,6 пг/мл, VEGF-A = 107,5 ± 69,1 пг/мл, FGF-2 < 25,6 пг/мл, TNFa < 6,4 пг/мл.

Эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) произведено на ультразвуковом аппарате «GEVIVID 7 Pro», США. С помощью эхокардиографического исследования определены размеры правого предсердия (ПП), размеры левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), систолическая и диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ). Проводилось измерение среднего давления в легочной артерии (СДЛА), оценка конечно-диастолического размера правого желудочка (КДР ПЖ).

Диастолическая функция оценивалась методом тканевой доплеркардиографии. С помощью тканевого доплера проводилась оценка диастолической функции левого желудочка путем измерения пиков E и A и их соотношения. Оценивались показатели максимальной скорости раннего (E, м/с) и позднего (A, м/с) диастолического наполнения, их соотношение (E/A), время замедления раннего диастолического наполнения (DT, с), время изоволюметрического расслабления (IVRT, с). Наличие диастолической дисфункции желудочков сердца определялось в соответствии с критериями, предложенными С. Appleton (1988). Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (КТ) выполнена на аппарате GeneralElectric Revolution EVO.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 10.0. Анализ вида распределения оценивался критерием Колмогорова-Смирнова. При отсутствии соответствия вида распределения признака закону нормального распределения данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p;75p]). В этом случае о статистической значимости различий двух групп судили по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществляли с помощью непараметрического критерия Спирмена (R) с визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. При значениях в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 – средними, более 0,6 – сильными. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

За все время работы временного ковид-госпиталя (с апреля 2020 года по декабрь 2021 года), развернутого на базе ГКБ № 5 города Нижнего Новгорода, было госпитализировано 11146 пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, средний возраст которых составил  $68,2 \pm 1,2$  лет. По гендерному признаку в структуре госпитализированных пациентов преобладали женщины (55,4% женщин, 44,6% мужчин). Госпитальная летальность за 21 месяц работы составила 15,1%, что значительно выше, чем в исследованиях отечественных и зарубежных авторов. Так, по данным международного регистра АКТИВ, госпитальная летальность составила 7,6% [15]. Это можно объяснить тем, что в Нижегородской области во время пандемии COVID-19 по распоряжению министерства здравоохранения Нижегородской области маршрутизация пациентов осуществлялась таким образом, что данный стационар выполнял функцию первичного сосудистого центра для пациентов с коронавирусной инфекцией и острым коронарным синдромом, а также острым нарушением мозгового кровообращения. Таким образом, все пациенты с острой сердечно-сосудистой патологией проходили лечение в ГКБ № 5. Среди умерших пациентов преобладали женщины (52% женщин, 48% мужчин). Средний возраст пациентов, умерших от COVID-19 в ковид-госпитале среди мужчин составил  $73,4 \pm 4,5$  года, что ниже, чем у женщин –  $78,9 \pm 6,7$  лет. Умершие пациенты имели выраженную полиморбидность. Так, у 89,9% пациентов в анамнезе была гипертоническая болезнь, у 68,8% – ишемическая болезнь сердца, у 34,4% – сахарный диабет 2 типа. Следовательно, в структуре полиморбидного фона пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, на первом месте стоит сердечно-сосудистая патология.

Была проведена оценка результатов патологоанатомического вскрытия 247 умерших пациентов. При исследовании аутопсийного материала сердечно-сосудистой системы, гипертрофия левого желудочка (толщина МЖП > 12,0 мм, ММЛЖ > 200 грамм) была выявлена у 185 человек (74,9%). Медиана значимой массы миокарда левого желудочка и толщины МЖП у пациентов с гипертрофией левого желудочка составила 390,0 [360;430] грамм и 1,60 [1,5;1,8] см соответственно. Это позволяет сделать вывод о том, что гипертрофия миокарда, развившаяся у пациентов задолго до коронавирусной инфекции, вследствие основного сердечно-сосудистого заболевания – гипертонической болезни или ишемической болезни сердца, может являться предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов COVID-19 с сопутствующей сере

дечно-сосудистой патологией. Наши результаты частично совпадают с результатами других исследований, подтверждающих вероятность более тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов ИБС с гипертрофией левого желудочка [16].

В проспективное исследование были включены 90 пациентов, которые были разделены на группы. Среди сопутствующих заболеваний гипертоническую болезнь имели 74,4% исследуемых, сахарный диабет 28,9%, хроническую обструктивную болезнь легких 22,2%, бронхиальную астму 3,3%.

Группа 1 представлена пациентами с COVID-19 и ИБС (n = 42). Средний возраст участников исследования в группе 1 составил 69 [61;74] лет. Группа 1 разделена на две подгруппы: подгруппа 1 – пациенты с легким и среднетяжелым течением, подгруппа 2 – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением. В группе 1 мужчины преобладали над женщинами (57,1% мужчины, 42,8% женщины), легкое течение заболевания имели 12 пациентов (28,5%), среднетяжелое – 5 (19,1%), тяжелое – 14 (33,3%), крайне тяжелое – 8 (19,1%).

Группа 2 представлена пациентами с COVID-19 без ИБС (n = 48). Средний возраст участников исследования в группе 2 составил 55 [45;60] лет. Группа 2 разделена на две подгруппы: подгруппа 3 – пациенты с легким и среднетяжелым течением (n = 34), и подгруппа 4 – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением (n = 14). Мужчины преобладали над женщинами в группе 2 (58,3% мужчины, 41,6% женщины). Легкое течение заболевания имели 17 пациентов (35,4%), среднетяжелое – 18 (37,5%), тяжелое – 13 (27,1%).

Статистически значимые изменения в группе 1 были выявлены для следующих цитокинов: IL1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1a, MIP-1b, VEGF-A, FGF-2, TNF $\alpha$ . Из пациентов группы 1 максимальные значения провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNF $\alpha$  наблюдались в подгруппе 2 (таблица 1). В группе 2 также наблюдалось превышение нормальных значений для цитокинов IL6, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNF $\alpha$  (таблица 2). При сравнении подгруппы 1 и подгруппы 3 следует отметить, что в подгруппе 1 наблюдались изменения, характеризующие более выраженное системное воспаление, чем в подгруппе 3. Так уровень IL-6, MCP-1 в группе 1 был достоверно выше, чем в подгруппе 3 (p < 0,05). Подобная же тенденция наблюдалась и при сравнении подгруппы 2 и подгруппы 4. Следовательно, при сопутствующей ИБС коронавирусная инфекция дает более выраженную иммунную реакцию и чаще может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям.

Таблица 1. Сравнительная оценка уровня цитокинов и хемокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца с разными степенями тяжести COVID-19 (p < 0,05)

Показатель, пг/мл	Группа 1 (COVID-19+ишемическая болезнь сердца) n = 42		p
	Подгруппа 1 n = 21	Подгруппа 2 n = 21	
IL-1	38,38[5,41;54,01]	51,44[27,14;69,67]	0,03
IL-2	0,64 [0,64;1,14]	1,88 [0,64;3,82]	0,07
IL-6	5,40 [2,59;9,36]	13,35 [3,82;44,42]	0,04
IL-10	1,59 [0,64;2,62]	3,34 [2,01;7,48]	0,03
IL-17a	3,27 [2,20;4,38]	5,36 [4,32;6,89]	0,003
G-CSF	77,78 [62,41;109,44]	167,8 [88,84;310,84]	0,008
MCP-1	161,58 [111,98;215,69]	301,66 [241,09;378]	0,0002
IP-10	719,14 [399,26;2456]	40000 [2046,56;40000]	0,005
MIP-1a	14,96 [9,03; 19,30]	21,63 [11,635;29,3]	0,09
MIP-1b	14,10 [11,96;18,83]	19,45 [14,03;28,8]	0,01
VEGF-A	173,64 [91,22;91,67]	162,92 [85,95;205,67]	0,02
FGF-2	129,65 [96,84;278,18]	156,14 [114,33;286,26]	0,003
TNF $\alpha$	77,02 [38,73;103,46]	148,6 [112,81;170,17]	0,00001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами. IL-интерлейкин, G-CSF-колониестимулирующий фактор гранулоцитов, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1, IP-10 – интерферон-гамма индуцируемый протеин-10, MIP-1a воспалительный белок макрофагов-1a, MIP-1b – воспалительный белок макрофагов-1b, TNF- $\alpha$  фактор некроза опухоли- $\alpha$ , VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов-A, FGF-2 – фактор роста фибробластов-2.

Table 1. Comparative assessment of cytokine and chemokine levels in patients with coronary heart disease with different degrees of severity of COVID-19 (p < 0,05)

Parameter, pg/ml	Group 1 (COVID-19+ coronary heart disease) n = 42		p
	Subgroup 1 n = 21	Subgroup 2 n = 21	
IL-1	38.38[5.41;54.01]	51.44[27.14;69.67]	0.03
IL-2	0.64 [0.64;1.14]	1.88 [0.64;3.82]	0.07
IL-6	5.40 [2.59;9.36]	13.35 [3.82;44.42]	0.04
IL-10	1.59 [0.64;2.62]	3.34 [2.01;7.48]	0.03
IL-17a	3.27 [2.20;4.38]	5.36 [4.32;6.89]	0.003
G-CSF	77.78 [62.41;109.44]	167.8 [88.84;310.84]	0.008
MCP-1	161.58 [111.98;215.69]	301.66 [241.09;378]	0.0002
IP-10	719.14 [399.26;2456]	40000 [2046.56;40000]	0.005
MIP-1a	14.96 [9.03; 19.30]	21.63 [11.635;29.3]	0.09
MIP-1b	14.10 [11.96;18.83]	19.45 [14.03;28.8]	0.01
VEGF-A	173.64 [91.22;91.67]	162.92 [85.95;205.67]	0.02
FGF-2	129.65 [96.84;278.18]	156.14 [114.33;286.26]	0.003
TNF $\alpha$	77.02 [38.73;103.46]	148.6 [112.81;170.17]	0.00001

Note: The data is presented in the form of a median and an interquartile range (Me [25p; 75p]); p is the statistical significance of the differences between the study groups. IL-interleukin, G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1(), IP-10 – interferon  $\gamma$ -induced protein-10 (), MIP-1a – macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1b – macrophage inflammatory protein-1b, TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ , VEGF-A – vascular endothelial growth factor A, FGF-2 – fibroblast growth factor-2.

У пациентов группы 1 (COVID-19 с сопутствующей ИБС) выявлена положительная корреляционная связь между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и рядом цитокинов, а также между ферритином и рядом цитокинов (таблица 3). Также выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем D-димера и такими цитокинами как IL2, IL-6,7,17a, MIP1a, MIP1b, TNF $\alpha$  (таблица 4).

Таблица 2. Сравнительная оценка уровня цитокинов и хемокинов у пациентов с COVID-19 без сопутствующей ишемической болезни сердца

Показатель, пг/мл	Группа 2 (COVID-19) n = 48		p
	Подгруппа 3 n = 34	Подгруппа 4 n = 14	
IL-1	51,44 [36,16;60,88]	48,67 [38,38;54,01]	0,6
IL-2	0,64 [0,64;0,64]	0,79 [0,64;2,44]	0,07
IL-6	3,21 [0,64;10,65]	12,3 [2,83;44,65]	0,03
IL-17a	3,074 [2,20;4,32]	4,33 [2,74;4,85]	0,1
G-CSF	105,19 [54,76;138,52]	155,09 [84,60;215,88]	0,04
MCP-1	160,47 [126,05;214,83]	214,92 [157,05;321,32]	0,04
IP-10	817,89 [318,73;2506]	40000 [990,67;40000]	0,008
MIP-1a	11,63 [5,87;17,92]	16,96 [9,03;21,45]	0,1
MIP-1b	12,44 [9,55;14,61]	15,58 [13,14;22,13]	0,02
VEGF-A	110,0 [71,61;168,78]	113,36 [79,8;140,39]	0,03
FGF-2	129,69 [93,79;259,47]	129,65 [75,79;167,93]	0,005
TNFa	74,62 [52,72;109,12]	142,51 [94,68;186,52]	0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами. IL-интерлейкин, G-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1, IP-10 – интерферон-гамма индуцируемый протеин-10, MIP-1a воспалительный белок макрофагов-1a, MIP-1b – воспалительный белок макрофагов-1b, TNF-a фактор некроза опухоли-a, VEGF-A – фактор роста эндотелия-A, FGF-2 – фактор роста фибробластов-2.

Table 2. Comparative assessment of cytokine and chemokine levels in patients with COVID-19 without concomitant coronary heart disease

Parameter, pg/ml	Group 2 (COVID-19) n = 48		p
	Subgroup 3 n = 34	Subgroup 4 n = 14	
IL-1	51.44 [36.16;60.88]	48.67 [38.38;54.01]	0.6
IL-2	0.64 [0.64;0.64]	0.79 [0.64;2.44]	0.07
IL-6	3.21 [0.64;10.65]	12.3 [2.83;44.65]	0.03
IL-17a	3.074 [2.20;4.32]	4.33 [2.74;4.85]	0.1
G-CSF	105.19 [54.76;138.52]	155.09 [84.60;215.88]	0.04
MCP-1	160.47 [126.05;214.83]	214.92 [157.05;321.32]	0.04
IP-10	817.89 [318.73;2506]	40000 [990.67;40000]	0.008
MIP-1a	11.63 [5.87;17.92]	16.96 [9.03;21.45]	0.1
MIP-1b	12.44 [9.55;14.61]	15.58 [13.14;22.13]	0.02
VEGF-A	110.0 [71.61;168.78]	113.36 [79.8;140.39]	0.03
FGF-2	129.69 [93.79;259.47]	129.65 [75.79;167.93]	0.005
TNFa	74.62 [52.72;109.12]	142.51 [94.68;186.52]	0.001

Note: The data is presented in the form of a median and an interquartile range (Me [25p; 75p]); p is the statistical significance of the differences between the study groups. IL-interleukin, G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, IP-10 – interferon γ-induced protein-10, MIP-1a – macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1b – macrophage inflammatory protein-1b, TNF-a – tumor necrosis factor-a, VEGF-A – vascular endothelial growth factor A, FGF-2 – fibroblast growth factor-2.

Анализ результатов пульсоксиметрии также продемонстрировал наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем насыщения крови кислородом и рядом цитокинов (таблица 5). Полученные данные в очередной раз подтверждают мысль о том, что СРБ и ферритин являются важными критериями, определяющими тяжесть течения коронавирусной инфекции. Степень их повышения может дать информацию о выраженности

системной воспалительной реакции при коронавирусной инфекции. При сопутствующей ИБС наблюдается схожая тенденция, что и у пациентов без ИБС, однако, степень выраженности изменений выше, а следовательно, при сопутствующей ИБС у пациентов коронавирусной инфекцией возрастает риск летальных исходов, что и наблюдалось во время пандемии по результатам многих проведенных исследований, например по данным регистра АКТИВ [4]. Наибольшая сила связи тяжелого клинического течения коронавирусной инфекции у пациентов с ИБС была выявлена между следующими показателями цитокинового профиля: IL-2, IL-6, IL-10, MCP-1, TNFα (p < 0,05).

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между уровнем С-реактивного белка, ферритина с цитокинами у пациентов группы 1 (COVID-19 с сопутствующей ишемической болезнью сердца)

Показатель	С-реактивный белок		Ферритин	
	R-Спирмена	p	R-Спирмена	p
IL-2	0,44	< 0,001	0,24	0,02
IL-6	0,39	< 0,001	0,27	0,009
IL-7	0,21	0,05	0,08	0,45
IL-17a	0,37	< 0,001	0,28	< 0,001
G-CSF	0,36	< 0,001	0,36	< 0,001
MCP-1	0,45	< 0,001	0,28	0,007
IP-10	0,47	< 0,001	0,41	< 0,001
MIP-1a	0,33	< 0,001	0,25	0,06
MIP-1b	0,25	0,017	0,27	0,01
TNFa	0,58	< 0,001	0,45	< 0,001

Примечание: метод Спирмена, R-критерий Спирмена, p – статистическая значимость различий. IL-интерлейкин, G-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1, IP-10 – интерферон-гамма индуцируемый протеин-10, MIP-1a воспалительный белок макрофагов-1a, MIP-1b – воспалительный белок макрофагов-1b, TNF-a фактор некроза опухоли-a.

Table 3. Correlations between the level of CRP, ferritin and cytokines in patients of group 1 (COVID-19 with concomitant coronary heart disease)

Parameter	CRP		Ferritin	
	Spearman's R	p	Spearman's R	p
IL-2	0.44	< 0.001	0.24	0.02
IL-6	0.39	< 0.001	0.27	0.009
IL-7	0.21	0.05	0.08	0.45
IL-17a	0.37	< 0.001	0.28	< 0.001
G-CSF	0.36	< 0.001	0.36	< 0.001
MCP-1	0.45	< 0.001	0.28	0.007
IP-10	0.47	< 0.001	0.41	< 0.001
MIP-1a	0.33	< 0.001	0.25	0.06
MIP-1b	0.25	0.017	0.27	0.01
TNFa	0.58	< 0.001	0.45	< 0.001

Note: Spearman's method, R is Spearman's criterion, p is the statistical significance of the differences. IL-interleukin, G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, IP-10 – interferon γ-induced protein-10, MIP-1a – macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1b – macrophage inflammatory protein-1b, TNF-a – tumor necrosis factor-a.

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между уровнем D-димера и цитокинами у пациентов группы 1 (COVID-19 с сопутствующей ишемической болезнью сердца)

Показатель	D-димер (R-Спирмена)	P
IL-2	0,37	< 0,001
IL-6	0,29	0,005
IL-7	0,3	0,003
IL-17a	0,29	0,006
MIP-1a	0,31	0,003
MIP-1b	0,7	p = 0,01
TNFa	0,28	p < 0,001

Примечание: метод Спирмена, R-критерий Спирмена, p – статистическая значимость различий. IL – интерлейкин, MIP-1a – воспалительный белок макрофагов-1a, MIP-1b – воспалительный белок макрофагов-1b, TNF-a – фактор некроза опухоли-a.

Table 4. Correlations between the level of D-dimer and cytokines in Group 1 patients (COVID-19 with concomitant coronary heart disease)

Parameter	D-dimer (Spearman's R)	P
IL-2	0.37	< 0.001
IL-6	0.29	0.005
IL-7	0.3	0.003
IL-17a	0.29	0.006
MIP-1a	0.31	0.003
MIP-1b	0.7	p = 0.01
TNFa	0.28	p < 0.001

Note: Spearman's method, R is Spearman's criterion, p is the statistical significance of the differences. IL-interleukin, MIP-1a – macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1b – macrophage inflammatory protein-1b, TNF-a – tumor necrosis factor-a.

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между значениями сатурации с цитокинами у пациентов группы 1 (COVID-19 с сопутствующей ишемической болезнью сердца)

Показатель	Сатурация (R-Спирмена)	p
IL-2	0,33	0,03
IL-6	0,34	0,03
IL-7	0,36	0,02
IL-10	0,4	< 0,001
IL-17a	0,41	0,007
G-CSF	0,49	< 0,001
MCP-1	0,63	< 0,001
IP-10	0,52	< 0,001

Примечание: метод Спирмена, R-критерий Спирмена, p – статистическая значимость различий. IL-интерлейкин, G-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1, IP-10 – интерферон-гамма индуцируемый протеин-10.

Table 5. Correlations between cytokine saturation values in group 1 patients (COVID-19 with concomitant coronary heart disease)

Parameter	Saturation (Spearman's R)	P
IL-2	0.33	0.03
IL-6	0.34	0.03
IL-7	0.36	0.02
IL-10	0.4	< 0.001
IL-17a	0.41	0.007
G-CSF	0.49	< 0.001
MCP-1	0.63	< 0.001
IP-10	0.52	< 0.001

Note: Spearman's method, R is Spearman's criterion, p is the statistical significance of the differences. IL-interleukin, G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, IP-10 – interferon  $\gamma$ -induced protein-10.

По данным ЭХО-КГ в группе 1 выявлено увеличение продольного размера правого предсердия 53 [48;55,5] мм, уровня СДЛА 28,0 [23;32], по сравнению с группой 2, где значения не отличались от нормы. В обеих группах выявлено расширение поперечного размера левого предсердия: 38[36,5;42,0] мм и 38 [34;41,5] мм соответственно. Обращает на себя внимания утолщение стенки межжелудочковой перегородки в обеих группах: 13,0 [12;13] мм и 13,0 [12;13] мм соответственно. КДР ПЖ был в пределах нормальных значений в обеих группах и составил 27,0 [25;29] и 27,5 [24;29] соответственно. Значимых изменений показателей систолической функции левого желудочка в исследуемых группах выявлено не было (таблица 6). Таким образом, при сопутствующей ИБС у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдаются более выраженные морфо-функциональные изменения сердца, особенно правых отделов.

Нами была исследована возможная взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов и ремоделирования миокарда. Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина MIP-1a, увеличением размеров правого предсердия и значением СДЛА. Корреляция Спирмена между размером ПП и уровнем MIP-1a составила  $R = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ; величиной СДЛА и уровнем MIP-1a –  $R = 0,48$ ,  $p < 0,05$ . Помимо этого, обращают на себя внимание корреляционные взаимосвязи слабой и средней силы у этого же цитокина с развитием диастолической дисфункции. Корреляция Спирмена между наличием диастолической дисфункции и уровнем MIP-1a составила  $R = 0,48$ ,  $p < 0,05$ . С толщиной межжелудочковой перегородки корреляционная взаимосвязь была выявлена для TNFa ( $R = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами исследований, подтверждающих зависимость уровня данного цитокина от гипертрофии миокарда левого желудочка [16], в связи с чем уровень TNFa можно расценивать как маркер вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19.

## Заключение

По данным ретроспективного анализа пациентов, находившихся на лечении в госпитале ГКБ № 5 по лечению коронавирусной инфекции в период с апреля 2019 года по декабрь 2021 года, факторами ее неблагоприятного течения являются возраст и сердечно-сосудистая полиморбидность, а именно артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет. Выраженная сердечно-сосудистая полиморбидность оказывает неблагоприятное влияние на показатель смертности, составивший, по данным работы инфекционного госпиталя, развернутого на базе ГКБ № 5 г. Нижнего Новгорода, 15,1%.

Таблица 6. Сравнительная характеристика параметров эхокардиографии между исследуемыми группами

Показатель	Группа 1 COVID-19+ИБС	Группа 2 COVID-19	P
ЛП поперечный размер, мм	38 [36,5;42,0]	38 [34;41,5]	0,023
ЛП продольный размер, мм	53 [48;55,5]	51 [46,0;55]	0,29
ПП поперечный размер, мм	36 [33,5;39,0]	33,5 [30,0;36,0]	0,38
ПП продольный размер, мм	47 [46,53]	45,5 [43;47]	0,029
КДО ЛЖ, мл	112,5 [93;132,5]	110,5 [93;127]	0,78
КСО ЛЖ, мл	46 [38;65]	44 [37;62]	0,54
ФВ ЛЖ (Симпсон),%	56,5 [47,5;60,5]	59 [55;62]	0,23
МЖП, мм	13,0 [12;13]	13,0 [12;13]	0,14
КДР ПЖ, мм	27,0 [25;29]	27,5 [24;29]	0,79
СДЛА, мм.рт.ст.	28,0 [23;32]	20 [19;28]	0,06

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, СДЛА – среднее давления в легочной артерии, КДР ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка.

Table 6. Comparative characteristics of echocardiography parameters between the study groups

Parameter	Group 1 COVID-19+CHD	Group 2 COVID-19	P
LAtransversesize, mm	38 [36.5;42.0]	38 [34;41.5]	0.023
LAlongitudinalsize, mm	53 [48;55.5]	51 [46.0;55]	0.29
RAtransversesize, mm	36 [33.5;39.0]	33.5 [30.0;36.0]	0.38
RAlongitudinalsize, mm	47 [46.53]	45.5 [43;47]	0.029
LVEDV, ml	112.5 [93.132.5]	110.5 [93;127]	0.78
LVESV, ml	46 [38;65]	44 [37;62]	0.54
LVEF (Simpson),%	56.5 [47.5;60.5]	59 [55;62]	0.23
IVS, mm	13.0 [12;13]	13.0 [12;13]	0.14
RVEDD, mm	27.0 [25;29]	27.5 [24;29]	0.79
mPAP, mm Hg	28.0 [23;32]	20 [19;28]	0.06

Note: The data is presented in the form of a median and an interquartile range (Me [25p; 75p]); p is the statistical significance of the differences between the study groups. CHD – coronary heart disease, LA – left atrium, RA – right atrium, LVEF – left ventricular ejection fraction, LVEDV – left ventricular end-diastolic volume, LVESV – left ventricular end-systolic volume, IVS – interventricular septum, RVEDD – right ventricle end-diastolic diameter, mPAP – mean pulmonary artery pressure.

REFERENCES

- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020, vol. 5(7), pp. 802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020, vol. 5(7), pp. 811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020, vol. 20(6), pp. 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Analysis of the Impact of Comorbid Cardiovascular Pathology to the Course of COVID-19 and its' Outcomes in Inpatients Admitted to Hospital During the First and the Second Waves of the Novel Coronavirus Infection in the Eurasian Region. *Kardiologiya*, 2022, vol. 62(11), pp. 38-49. (in Russian).
- The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(11), pp. 1033-1058. doi: 10.1093/eurheartj/ehab696.
- Sasayama S., Okada M., Matsumori A. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*, 2000, vol. 45(2), pp. 267-269. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00381-8.
- Lee W.H., Kim S.H., Lee Y., Lee B.B., Kwon B., Song H., et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2001, vol. 21(12), pp. 2004-2010. doi: 10.1161/hq1201.098945.
- Dri E., Lampas E., Lazaros G., Lazarou E., Theofilis P., Tsioufis C., et al. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel)*, 2023, vol. 13(6), pp. 1420. doi: 10.3390/life13061420.

Выявленная гипертрофия миокарда при анализе аутопсийного материала, а также прямая корреляционная зависимость между высокими значениями TNFα и толщиной миокарда левого желудочка, межжелудочковой перегородки позволяют считать гипертрофию левого желудочка дополнительным фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 и сопутствующей ИБС.

Течение коронавирусной инфекции при сопутствующей ИБС, в отличие от пациентов без ИБС, сопровождается более значимым повышением провоспалительных цитокинов, таких как G-CSF, MCP-1, MIP1a, MIP1b, TNF-α, IL-1b, IL-6, I-L8, IL-17a.

У пациентов с коронавирусной инфекцией и сопутствующей ИБС высокие значения цитокина MIP-1a имеют корреляцию онную взаимосвязь с перегрузкой правых отделов сердца и развитием диастолической дисфункции, что позволяет говорить о том, что повышение провоспалительных цитокинов при коронавирусной инфекции приводит к быстрому развитию ремоделирования миокарда.

Таким образом, на основании полученных результатов о выраженном системном воспалении, которое развивается у пациентов с коронавирусной инфекцией с сопутствующей ИБС, следствием которого являются быстроразвивающиеся морфо-функциональные изменения миокарда, можно рассматривать коронавирусную инфекцию как фактор, усугубляющий дальнейшее течение ИБС.

Конфликт интересов не заявляется.

- Oleinikov V.E., Avdeeva I.V., Polezhaeva K.N., Pavlenko K.I., Borisova N.A., Khromova A.A. et al. Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023, vol. 22(5), pp. 3541. (in Russian).
- Aydin E., Kant A., Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2022, vol. 68(1), pp. 73-76. doi:10.1590/1806-9282.20210781.
- Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycolyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail*, 2021, vol. 23(11), pp. 1916-1926. doi:10.1002/ehf.2326.
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*, 2018, vol. (4), pp. 32-36. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36. (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. *Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)*. Version 7(3.06.2020). (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. *Clinical recommendations. Stable ischemic heart disease*. 2020. (in Russian).
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*, 2021, vol. 26(3), pp. 4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358. (in Russian).
- Selyutina A.G. Changes in the functional state of the heart in a new coronavirus infection (COVID-19). *Fundamental research in chemistry, biology and ecology: Materials of the International student scientific and practical conference, Orenburg, October 24-25, 2022*. Orenburg: Orenburg State University, 2022. pp. 262-264. (in Russian).

Поступила: 29.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2113>

# СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА С УЧЕТОМ ОЦЕНКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ С 5-ОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

К.А. Курилович<sup>1,2</sup>, К.С. Комиссаров<sup>2,3</sup>, О.В. Красько<sup>4</sup>

Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь<sup>4</sup>  
khruns89@gmail.com

УДК 616.12-009.17-053.88:616.61-036.12

**Ключевые слова:** хронический диализ, выживаемость, пожилые, факторы риска, старческая астения, кумулятивный индекс старческой астении, коморбидность, индекс коморбидности Чарлсон.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** К.А. Курилович, К.С. Комиссаров, О.В. Красько. Стратификация риска летального исхода с учетом оценки старческой астении и коморбидности у пациентов в возрасте 60 лет и старше с 5-ой стадией хронической болезни почек. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2113–2124.

**Цель исследования:** оценить влияние старческой астении (СА) и коморбидности на исход лечения у пациентов в возрасте 60 лет и старше, начинающих терапию хроническим диализом (ХД).

**Методы.** Одноцентровое исследование включало 245 пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с 5-ой стадией хронической болезни почек (ХБП С5). Все пациенты были осмотрены на предмет наличия гипергидратации, у всех пациентов определялась остаточная функция почек, а также преддиализные уровни креатинина, мочевины, калия, альбумина, лимфоцитов, гемоглобина в крови. Для измерения физиологического резерва организма использовался кумулятивный индекс СА (КИСА). Для количественной оценки тяжести сопутствующих заболеваний применялся индекс коморбидности Чарлсон (ИКЧ). Анализ выживаемости осуществляли с помощью оценки Каплан–Майера, факторы риска оценивались на основании отношения рисков.

**Результаты.** В однофакторном анализе выявлены следующие предикторы летального исхода: возраст  $> 65$  лет, состояние остаточной функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле  $CKD-EPI \leq 3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диурез  $< 400$  мл/сутки), наличие гипергидратации на момент начала диализа, лабораторные показатели выраженности уремии

(креатинин  $\leq 520$  мкмоль/л, мочевина  $> 44$  ммоль/л), признаки белково-энергетической недостаточности (БЭН) (альбумин  $\leq 30$  г/л, лимфоциты  $\leq 0,6 \times 10^9$ /л), а также  $КИСА \geq 0,5$  (3,5 (2,4–5,1),  $p < 0,001$ ),  $ИКЧ > 5$  баллов (1,6 (1,2–2,3),  $p = 0,005$ ). Все пациенты были разделены на 1 группу (пациенты с  $КИСА \geq 0,5$ ), 2 группу 1 подгруппу ( $КИСА < 0,5$  и  $ИКЧ > 5$  баллов), 2 группу 2 подгруппу ( $КИСА < 0,5$  и  $ИКЧ \leq 5$  баллов). Имелись различия медиан выживаемости (44 vs 279 vs 672 дней), одно- и двухлетней выживаемости в группах и подгруппах. Выявлено, что наибольшее влияние на продолжительность жизни на ХД у пациентов  $\geq 60$  лет с ХБП С5 оказывали не классические показатели возраста, азотовыделительной функции почек и показатели БЭН, а наличие выраженной СА и высокой коморбидности, что позволило выделить группы риска летального исхода: группу высокого риска составили пациенты с  $КИСА \geq 0,5$ , группу промежуточного риска – пациенты с  $КИСА < 0,5$  и  $ИКЧ > 5$  баллов, группу стандартного риска – пациенты с  $КИСА < 0,5$  и  $ИКЧ \leq 5$  баллов.

**Заключение.** КИСА и ИКЧ превосходят показатели азотемии, БЭН и расчет СКФ при прогнозировании и стратификации риска смерти у пациентов  $\geq 60$  лет с ХБП С5. Ввиду этого мы предлагаем использовать КИСА и ИКЧ для определения метода лечения ХБП С5 в данной когорте пациентов.

## DEATH RISK STRATIFICATION IN PATIENTS AGED 60 YEARS AND OLDER WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE USING FRAILTY ASSESSMENT AND COMORBIDITY EVALUATION

K.A. Kurylovich<sup>1,2</sup>, K.S. Komissarov<sup>2,3</sup>, O.V. Krasko<sup>4</sup>

1st City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus<sup>1</sup>

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

Minsk Scientific Research Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus<sup>4</sup>

**Key words:** chronic dialysis, survival, elderly, risk factors, frailty, cumulative frailty index, comorbidity, Charlson comorbidity index.

**FOR REFERENCES.** K.A. Kurylovich, K.S. Komissarov, O.V. Krasko. Death risk stratification in patients aged 60 years and older with stage 5 chronic kidney disease using frailty assessment and comorbidity evaluation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2113–2124.

**Aim.** To assess the impact of frailty and comorbidity on treatment outcomes in patients aged 60 years and older starting chronic dialysis.

**Methods.** A single-center trial included 245 patients aged 60 years and older with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5). All the patients were examined for hyperhydration and residual renal function and pre-dialysis blood parameters (creatinine, urea, potassium, albumin, lymphocytes, hemoglobin) were evaluated. The Cumulative Frailty Index (CFI) and Charlson Comorbidity Index (CCI) were used to assess frailty and comorbid disease burden, respectively. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier estimator, Cox proportional hazard regression model was used to assess the impact of individual parameters on patient survival.

**Results.** As a result of the univariate statistical analysis, variables independently associated with worse survival were: age > 65 years, residual renal function (glomerular filtration rate (GFR) according to the CKD-EPI formula  $\leq 3$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, diuresis < 400 ml/day), hyperhydration, uremia indicators (creatinine  $\leq 520$   $\mu$ mol/l, urea > 44 mmol/l), protein-energy undernutrition (PEU) laboratory signs (albumin  $\leq 30$  g/l, lymphocytes  $\leq 0.6 \times 10^9$ /l),

as well as CFI  $\geq 0.5$  (3.5 (2.4–5.1),  $p < 0.001$ ), CCI > 5 points (1.6 (1.2–2.3),  $p = 0.005$ ). All the patients were divided into group 1 (patients with CFI  $\geq 0.5$ ), group 2 subgroup 1 (CFI < 0.5 and CCI > 5 points), group 2 subgroup 2 (CFI < 0.5 and CCI  $\leq 5$  points). There were differences in median survival (44 vs 279 vs 672 days), one- and two-year survival in the selected groups and subgroups. It was revealed that the greatest influence on life expectancy in  $\geq 60$  year-old patients with CKD 5 on chronic dialysis was not exerted by the classic criteria of age, renal nitrogen excretion function and PEU, but by the presence of severe frailty and high comorbidity, which made it possible to identify groups at risk of death: the high-risk group included patients with CFI  $\geq 0.5$ , the intermediate-risk group – patients with CFI < 0.5 and CCI > 5 points, the standard-risk group – patients with CFI < 0.5 and CCI  $\leq 5$  points.

**Conclusion.** CFI and CCI are superior to azotemia, PEU, and GFR in predicting and stratifying risk of death in  $\geq 60$  year-old patients with CKD 5. We, therefore, propose that CFI and CCI be used to determine treatment modality for CKD 5 in this cohort of patients.

## Введение

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов старших возрастных групп все чаще рассматривается через призму «старческой астении» (СА) и «коморбидности». Понятие СА представляет собой отличный от старения, инвалидности и коморбидности синдром, обусловленный снижением физиологического резерва организма и накоплением субклинической органной дисфункции, в результате чего организм теряет способность противостоять даже незначительному стрессорному воздействию [1]. Наряду с этим коморбидность – наличие одновременно существующих двух или нескольких этиопатогенетически взаимосвязанных хронических инфекционных заболеваний разной степени активности у одного пациента [2]. Накопление взаимосвязанных хронических заболеваний по мере старения может истощать резервные возможности организма, однако это происходит не всегда и степень их истощения может быть разной. В настоящий момент известно, что в отличие от линейного процесса старения, СА представляет собой циклический процесс с возможностью обратного регресса. По данным исследователей примерно у 35% пациентов отмечен переход от состояний с большей степенью СА к состояниям с меньшей СА, что подчеркивает благоприятную роль программ реабилитации и изменения поведения в сторону повышения физической активности в обращении вспять цикла СА [1].

## Цель исследования

Оценить влияние СА и коморбидности на исход лечения у пациентов в возрасте 60 лет и старше, начинающих терапию хроническим диализом.

## Методы

С января 2017 г. по январь 2023 г. 563 пациента в возрасте  $\geq 18$  лет начали лечение программным диализом в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница». Пациентов не включали в настоящее исследование, если они: 1) были моложе 60 лет на момент начала диализа; 2) имели острое почечное повреждение; 3) при отсутствии полной информации о пациенте.

Таким образом, когорта исследования (рисунок 1) состояла из 245 пациентов (49,4% мужчин и 50,6% женщин) в возрасте от 60 до 83 лет (медиана возраста 68 лет), медиана наблюдения составила 2 (1,5; 2,5) года.

Кроме стандартного клинического обследования, включавшего измерение суточного диуреза и оценку статуса гипергидратации по данным объективного осмотра и рентгенологических признаков застоя по малому кругу кровообращения и/или наличия гидроторакса, у всех пациентов определялись резервные возможности организма на фоне имеющегося уровня коморбидности. Для измерения физиологического резерва и степени его истощения использовался кумулятивный индекс СА (КИСА) [3]. Для количе-

ственной оценки тяжести сопутствующих заболеваний применялся индекс коморбидности Чарлсон (ИКЧ) [4]. При этом, учитывая, что ХБП в данном исследовании имела у всех пациентов и рассматривалась в качестве основной патологии, при присуждении баллов по шкале ИКЧ этот показатель исключался и не учитывался. Лабораторные исследования проводились по стандартной методике и включали в себя определение уровней креатинина (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), калия (ммоль/л), альбумина (г/л), лимфоцитов ( $10^9$ /л) и гемоглобина (г/л) в крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI [5]. Модажность диализа (программный гемодиализ (ПГД) или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД)) определялась на момент начала почечной заместительной терапии (ПЗТ).

За клиническую конечную точку был принят летальный исход, а цензурирование проводилось в случаях: окончания периода наблюдения (пациент продолжил лечение после 23.07.2023), выполненной трансплантации почки, перевода на лечение в другое учреждение здравоохранения, прекращения диализа.

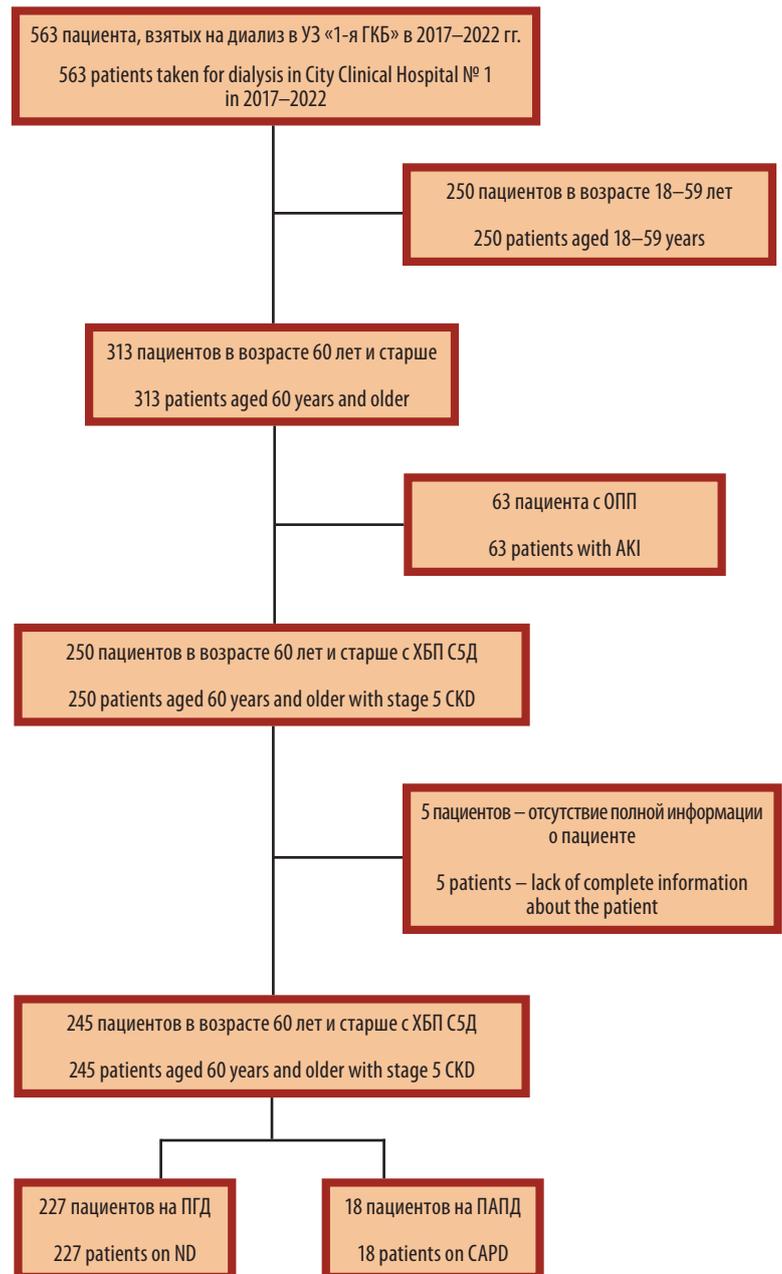
Анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Поскольку все показатели, полученные в данном исследовании, имели отклонения от нормального распределения, количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25; Q75). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений.

Анализ выживаемости осуществляли с помощью оценки Каплан-Майера, определялась кумулятивная вероятность дожития. Однолетняя и двухлетняя выживаемости представлены в виде  $\% \pm$  стандартная ошибка (SE).

Для выявления факторов риска использовалась полупараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Факторы риска оценивались на основании отношения рисков (ОР) и представлены как ОР (95% доверительный интервал (ДИ)). Для установления уровня количественного показателя, ассоциированного с риском неблагоприятного исхода, использовался метод максимальной ранговой статистики [6].

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета R, версия 4.1.3, и библиотек survival, survminer, maxstat.

Для статистических выводов ошибка первого рода была принята  $\alpha = 0,05$ .



Примечания: ОПП – острое почечное повреждение, ХБП С5Д – 5-я стадия хронической болезни почек, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

Note: AKI – acute kidney injury, CKD – chronic kidney disease, HD – hemodialysis, CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Рисунок 1. Когорта и дизайн исследования

Figure 1. Cohort and study design

## Результаты

Исходные данные пациентов представлены в таблице 1.

Медиана возраста когорты составила 68 (64; 73) лет, медиана расчетной СКФ на момент начала диализа равнялась 4,8 (3,8; 6,2) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Распределение ИКЧ и СА было следующим: медиана ИКЧ составила 5 (4; 7) баллов, медиана КИСА – 0,33 (0,17;

Таблица 1. Исходные данные пациентов в возрасте 60 лет и старше, начинающих лечение хроническим диализом

Параметры	Вся когорта N = 245
<i>Эпидемиологические данные</i>	
Возраст, лет	
Me (Q25; Q75)	68 (64; 73)
Пол, n (%)	
мужской	121 (49,4)
женский	124 (50,6)
ИКЧ, баллы	
Me (Q25; Q75)	5 (4; 7)
КИСА	
Me (Q25; Q75)	0,33 (0,17; 0,45)
<i>Клинико-инструментальные данные</i>	
Диурез, мл/сутки	
Me (Q25; Q75)	1050 (700; 1500)
Наличие гипергидратации, n/N (%)	
да	101/231 (43,7)
нет	130/231 (56,3)
<i>Лабораторные данные</i>	
Креатинин, мкмоль/л	
Me (Q25; Q75)	743,3 (606,8; 892,0)
Мочевина, ммоль/л	
Me (Q25; Q75)	35,5 (29,2; 42,8)
Калий, ммоль/л	
Me (Q25; Q75)	5,3 (4,8; 6)
Альбумин, г/л	
Me (Q25; Q75)	31,9(27,9; 36)
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	
Me (Q25; Q75)	1,15 (0,8; 1,59)
Гемоглобин, г/л	
Me (Q25; Q75)	90 (80; 102)
<i>Расчётные показатели</i>	
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	
Me (Q25; Q75)	4,8 (3,8; 6,2)
<i>Модальность диализа, n (%)</i>	
ПГД	227 (92,7)
ПАПД	18 (7,3)

Примечание: ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон, КИСА – кумулятивный индекс старческой астении, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

0,45). Большинство пациентов (92,7%) проводилось лечение методом ПГД.

С целью определения предикторов летального исхода был проведен однофакторный регрессионный анализ (таблица 2), по результатам которого были выявлены следующие факторы неблагоприятного прогноза: возраст > 65 лет, состояние остаточной функции почек (СКФ по формуле СКД-EPI, наличие олигоурии), наличие гипергидратации на момент начала диализа, лабораторные показатели выраженности уремии (креатинин и мочевина в сыворотке крови) и признаки белково-энергетической недостаточности (БЭН) (альбумин, лимфоциты).

Table 1. Baseline data of patients aged 60 years and older starting chronic dialysis

Parameters	Cohort N = 245
<i>Epidemiological data</i>	
Age, years	
Me (Q25; Q75)	68 (64; 73)
Gender, n (%)	
male	121 (49,4)
female	124 (50,6)
CCI, points	
Me (Q25; Q75)	5 (4; 7)
CFI	
Me (Q25; Q75)	0,33 (0,17; 0,45)
<i>Clinical and instrumental data</i>	
Diuresis, ml/day	
Me (Q25; Q75)	1050 (700; 1500)
Hyperhydration presence, n/N (%)	
yes	101/231 (43,7)
no	130/231 (56,3)
<i>Laboratory data</i>	
Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	
Me (Q25; Q75)	743,3 (606,8; 892,0)
Urea, mmol/l	
Me (Q25; Q75)	35,5 (29,2; 42,8)
Potassium, mmol/l	
Me (Q25; Q75)	5,3 (4,8; 6)
Albumin, g/l	
Me (Q25; Q75)	31,9(27,9; 36)
Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /l	
Me (Q25; Q75)	1,15 (0,8; 1,59)
Hemoglobin, g/l	
Me (Q25; Q75)	90 (80; 102)
<i>Estimated indicators</i>	
GFR according to the CKD-EPI formula, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	
Me (Q25; Q75)	4,8 (3,8; 6,2)
<i>Dialysis modality, n (%)</i>	
HD	227 (92,7)
CAPD	18 (7,3)

Note: CCI – Charlson comorbidity index, CFI – Cumulative frailty index, GFR – glomerular filtration rate, HD – hemodialysis, CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis.

При этом статистическую значимость также показали КИСА  $\geq 0,5$  (ОР 3,5; 95% ДИ 2,4–5,1;  $p < 0,001$ ) и ИКЧ > 5 баллов (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2–2,3;  $p = 0,005$ ).

Ввиду выявленного влияния ИКЧ и КИСА на выживаемость, все пациенты (N = 245) были разделены на 2 группы: первую группу составили пациенты с КИСА  $\geq 0,5$ , вторую – пациенты с КИСА < 0,5, среди пациентов второй группы были выделены 2 подгруппы пациентов: первую подгруппу составили пациенты с ИКЧ > 5 баллов, вторую подгруппу – пациенты с ИКЧ  $\leq 5$  баллов. Кумулятивная выживаемость групп и подгрупп отображена на рисунке 2.

Таблица 2. Однофакторный анализ влияния исследуемых показателей при начале диализа на выживаемость

Возможный предиктор	Уровни предиктора*	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Возраст, лет	≤ 65	ref	0,011
	> 65	1,5 (1,1 – 2,2)	
Пол	мужской	ref	0,206
	женский	1,2 (0,89 – 1,7)	
ИКЧ, баллы	≤ 5	ref	0,005
	> 5	1,6 (1,2 – 2,3)	
КИСА	< 0,5	ref	< 0,001
	≥ 0,5	3,5 (2,4 – 5,1)	
Диурез, мл	< 400	2,1 (1,3 – 3,4)	0,004
	≥ 400	ref	
Наличие гипергидратации	да	1,6 (1,2 – 2,3)	0,003
	нет	ref	
Креатинин, мкмоль/л	≤ 520	1,9 (1,2 – 3)	0,006
	> 520	ref	
Мочевина, ммоль/л	≤ 44	ref	< 0,001
	> 44	2,1 (1,4 – 3,1)	
Калий, ммоль/л	≤ 5,5	ref	0,352
	> 5,5	1,2 (0,83 – 1,7)	
Альбумин, г/л	≤ 30	2,3 (1,5 – 3,4)	< 0,001
	> 30	ref	
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≤ 0,6	2,9 (1,8 – 4,7)	< 0,001
	> 0,6	ref	
Гемоглобин, г/л	≤ 120	ref	0,438
	> 120	1,3 (0,66 – 2,6)	
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	≤ 3	2,3 (1,4 – 3,9)	0,001
	> 3	ref	
Модалность диализа	ПГД	1,5 (0,82 – 2,6)	0,203
	ПАПД	ref	

Примечание: \* – уровни количественных предикторов установлены методом максимальной ранговой статистики; ДИ – доверительный интервал, p – статистическая значимость, ref – референсное значение, ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон, КИСА – кумулятивный индекс старческой астении, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

Table 2. Univariate analysis of the studied parameters influences at dialysis initiation on survival

Possible predictor	Predictor levels*	Hazard ratio (95% CI)	p
Age, years	≤ 65	ref	0,011
	> 65	1,5 (1,1 – 2,2)	
Gender	male	ref	0,206
	female	1,2 (0,89 – 1,7)	
CCI, points	≤ 5	ref	0,005
	> 5	1,6 (1,2 – 2,3)	
CFI	< 0,5	ref	< 0,001
	≥ 0,5	3,5 (2,4 – 5,1)	
Diuresis, ml	< 400	2,1 (1,3 – 3,4)	0,004
	≥ 400	ref	
Hyperhydration presence	yes	1,6 (1,2 – 2,3)	0,003
	no	ref	
Creatinine, μmol/l	≤ 520	1,9 (1,2 – 3)	0,006
	> 520	ref	
Urea, mmol/l	≤ 44	ref	< 0,001
	> 44	2,1 (1,4 – 3,1)	
Potassium, mmol/l	≤ 5,5	ref	0,352
	> 5,5	1,2 (0,83 – 1,7)	
Albumin, g/l	≤ 30	2,3 (1,5 – 3,4)	< 0,001
	> 30	ref	
Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /l	≤ 0,6	2,9 (1,8 – 4,7)	< 0,001
	> 0,6	ref	
Hemoglobin, g/l	≤ 120	ref	0,438
	> 120	1,3 (0,66 – 2,6)	
GFR according to CKD-EPI, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	≤ 3	2,3 (1,4 – 3,9)	0,001
	> 3	ref	
Dialysis modality	HD	1,5 (0,82 – 2,6)	0,203
	CAPD	ref	

Note: \* – quantitative predictors levels are set by the maximally selected rank statistics; CI – confidence interval, p – statistical significance, ref – reference value, CCI – Charlson comorbidity index, CFI – Cumulative frailty index, GFR – glomerular filtration rate, HD – hemodialysis, CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis.

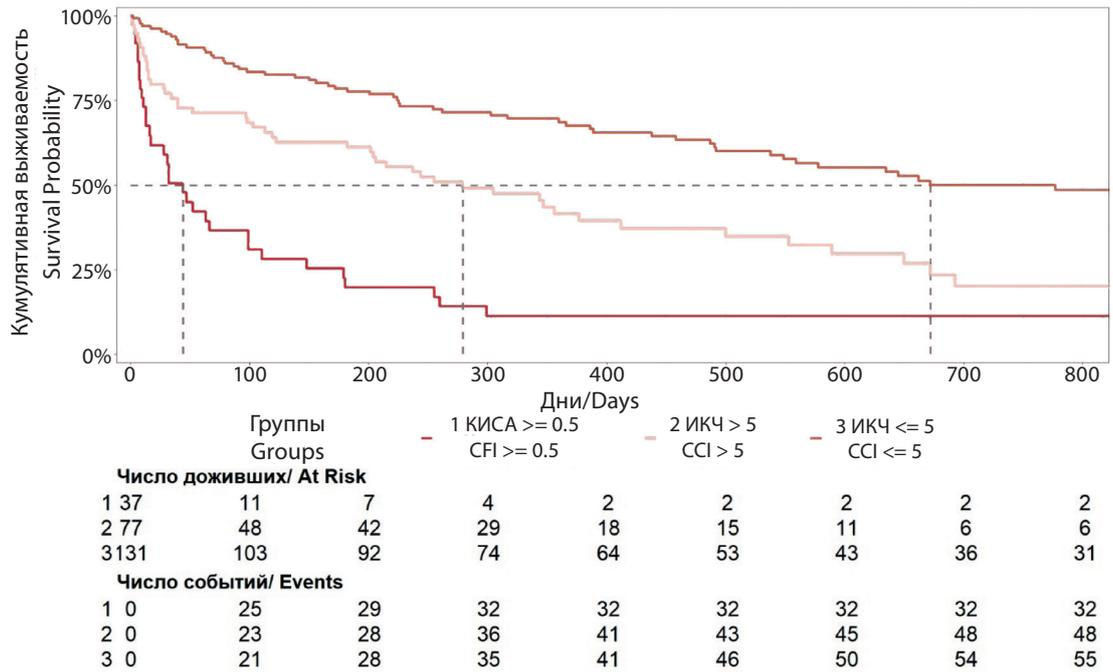


Рисунок 2.  
Кумулятивная выживаемость

Figure 2.  
Survival probability

Примечание: КИСА – кумулятивный индекс старческой астении, ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон.  
Note: CFI – Cumulative frailty index, CCI – Charlson comorbidity index

Имелись различия медиан выживаемости (44 vs 279 vs 672 дней), одно- и двухлетней выживаемости (таблица 3).

При этом группы и подгруппы практически не отличались по основным клинико-лабораторным характеристикам (таблица 4).

Таблица 3.  
Отдаленные исходы и выживаемость в группах и подгруппах

Параметры	КИСА ≥ 0,5		КИСА < 0,5		p
	N = 37	ИКЧ > 5 N = 77	ИКЧ ≤ 5 N = 131		
Исходы, n (%)					
летальный исход	34 (91,9)	53 (68,8)	69 (52,7)		
продолжает наблюдение	2 (5,4)	9 (11,7)	31 (23,7)		
Другие исходы					
трансплантирован	–	6 (7,8)	21 (16)		
переведен	–	4 (5,2)	8 (6,1)		
снят	1 (2,7)	5 (6,5)	2 (1,5)		
Медиана выживаемости, дни	44	279	672		
Выживаемость %, ± SE					< 0,001
однолетняя	11,2 ± 5,3	41,4 ± 6,2	68,5 ± 4,3		
двухлетняя	–	20,1 ± 6,3	50 ± 5,1		

Примечание: КИСА – кумулятивный индекс старческой астении, ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон, p – статистическая значимость различий, SE – стандартная ошибка.

Table 3.  
Long-term outcomes and survival in groups and subgroups

Parameters	CFI ≥ 0,5		CFI < 0,5		p
	N = 37	CCI > 5 N = 77	CCI ≤ 5 N = 131		
Outcomes, n (%)					
death	34 (91,9)	53 (68,8)	69 (52,7)		
continues observation	2 (5,4)	9 (11,7)	31 (23,7)		
Other outcomes					
transplanted	–	6 (7,8)	21 (16)		
transferred	–	4 (5,2)	8 (6,1)		
withdrawn	1 (2,7)	5 (6,5)	2 (1,5)		
Median survival, days	44	279	672		
Survival rate %, ± SE					< 0,001
one-year	11,2 ± 5,3	41,4 ± 6,2	68,5 ± 4,3		
two-year	–	20,1 ± 6,3	50 ± 5,1		

Note: CFI – Cumulative frailty index, CCI – Charlson comorbidity index, p – statistical significance of the differences, SE – standard error.

Параметры	КИСА ≥ 0,5		КИСА < 0,5		p
	N = 37	ИКЧ > 5 N = 77	ИКЧ ≤ 5 N = 131		
<b>Эпидемиологические данные</b>					
Возраст, лет					0,104
Me (Q25; Q75)	69 (64; 72)	69 (65; 74)	67 (63; 71)		
Пол, n (%)					0,893
мужской	17 (45,9)	38 (49,4)	66 (50,4)		
женский	20 (54,1)	39 (50,6)	65 (49,6)		
<b>Клинико-инструментальные данные</b>					
Диурез, мл/сутки					0,005
Me (Q25; Q75)	1000 (313; 1200)	1000 (700; 1500)	1200 (1000; 1600)		
Наличие гипергидратации, n/N (%)					< 0,001
да	19/33 (57,6)	49/74 (66,2)	33/124 (26,6)		
нет	14/33 (42,4)	25/74 (33,8)	91/124 (73,4)		
<b>Лабораторные данные</b>					
Креатинин, мкмоль/л					0,632
Me (Q25; Q75)	754 (617; 983)	755 (603; 843)	728(612; 892)		
Мочевина, ммоль/л					0,563
Me (Q25; Q75)	36,9 (29,4; 45,6)	36,4 (29; 44,4)	34,9 (29,1; 41,2)		
Калий, ммоль/л					0,995
Me (Q25; Q75)	5,4 (4,8;6)	5,3 (4,8; 6)	5,3(4,6; 6,3)		
Альбумин, г/л					0,056
Me (Q25; Q75)	30,8(27,1; 34)	29,3 (26; 35,3)	32,6(29,1; 37)		
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л					0,172
Me (Q25; Q75)	0,89 (0,76; 1,5)	1,12 (0,74; 1,76)	1,23 (0,9; 1,58)		
Гемоглобин, г/л					0,642
Me (Q25; Q75)	95(80; 104)	90 (80; 103)	89 (81;100)		
<b>Расчётные показатели</b>					
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>					0,591
Me (Q25; Q75)	4,7 (3,5; 6,1)	4,7 (3,9; 6,2)	5 (3,9; 6,1)		
<b>Модальность диализа, n (%)</b>					
ПГД	36 (97,3)	74 (96,1)	117 (89,3)		0,097
ПАПД	1 (2,7)	3 (3,9)	14 (10,7)		

Пр и м е ч а н и е: КИСА – кумулятивный индекс старческой астении, ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон, p – статистическая значимость различий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

Parameters	CFI ≥ 0,5		CFI < 0,5		p
	N = 37	CCI > 5 N = 77	CCI ≤ 5 N = 131		
<b>Epidemiological data</b>					
Age, years					0,104
Me (Q25; Q75)	69 (64; 72)	69 (65; 74)	67 (63; 71)		
Gender, n (%)					0,893
male	17 (45,9)	38 (49,4)	66 (50,4)		
female	20 (54,1)	39 (50,6)	65 (49,6)		
<b>Clinical and instrumental data</b>					
Diuresis, ml/day					0,005
Me (Q25; Q75)	1000 (313; 1200)	1000 (700; 1500)	1200 (1000; 1600)		
Hyperhydration presence, n/N (%)					< 0,001
yes	19/33 (57,6)	49/74 (66,2)	33/124 (26,6)		
no	14/33 (42,4)	25/74 (33,8)	91/124 (73,4)		
<b>Laboratory data</b>					
Creatinine, μmol/l					0,632
Me (Q25; Q75)	754 (617; 983)	755 (603; 843)	728(612; 892)		
Urea, mmol/l					0,563
Me (Q25; Q75)	36,9 (29,4; 45,6)	36,4 (29; 44,4)	34,9 (29,1; 41,2)		
Potassium, mmol/l					0,995
Me (Q25; Q75)	5,4 (4,8;6)	5,3 (4,8; 6)	5,3(4,6; 6,3)		

Таблица 4. Распределение основных клинико-лабораторных параметров в группах и подгруппах

Table 4. Main clinical and laboratory parameters distribution in groups and subgroups

Parameters	CFI $\geq$ 0,5		CFI < 0,5		p
	N = 37		CCI > 5 N = 77	CCI $\leq$ 5 N = 131	
Albumin, g/l					0,056
Me (Q25; Q75)	30,8(27,1; 34)		29,3 (26; 35,3)	32,6(29,1; 37)	
Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /l					0,172
Me (Q25; Q75)	0,89 (0,76; 1,5)		1,12 (0,74; 1,76)	1,23 (0,9; 1,58)	
Hemoglobin, g/l					0,642
Me (Q25; Q75)	95(80; 104)		90 (80; 103)	89 (81;100)	
<b>Estimated indicators</b>					
GFR according to CKD-EPI, ml/min/1.73m <sup>2</sup>					0,591
Me (Q25; Q75)	4,7 (3,5; 6,1)		4,7 (3,9; 6,2)	5 (3,9; 6,1)	
<b>Dialysis modality, n (%)</b>					
HD	36 (97,3)		74 (96,1)	117 (89,3)	0,097
CAPD	1 (2,7)		3 (3,9)	14 (10,7)	

Note: CFI – Cumulative frailty index, CCI – Charlson comorbidity index, p – statistical significance of the differences, GFR – glomerular filtration rate, HD – hemodialysis, CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Были зарегистрированы различия в диурезе и в наличии гипергидратации на момент начала диализа: наименьший диурез был зарегистрирован в группе пациентов с КИСА  $\geq$  0,5, а гипергидратация реже регистрировалась в группе с ИКЧ  $\leq$  5 баллов.

Таким образом, выявлено, что наибольшее влияние на продолжительность жизни на диализе у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП С5 оказывали не классические показатели возраста, азотовыделительной функции почек и показатели БЭН, а наличие выраженной СА и высокой коморбидности, что позволило выделить (стратифицировать) группы риска летального исхода: группу высокого риска составили пациенты с КИСА  $\geq$  0,5 (медиана выживаемости 44 дня, к концу года лечения диализом в живых осталось 2 человека), группу промежуточного риска – пациенты с КИСА < 0,5 и ИКЧ > 5 баллов (медиана выживаемости 279 дней, однолетняя выживаемость – 41,4  $\pm$  6,2%), группу стандартного риска – пациенты с КИСА < 0,5 и ИКЧ  $\leq$  5 баллов (медиана выживаемости составила 672 дня, однолетняя выживаемость – 68,5  $\pm$  4,3%).

## Обсуждение

В настоящее время активно обсуждается важность внедрения оценки СА в повседневную клиническую нефрологическую практику и необходимость включения данной оценки в принятие клинических решений, а также при создании плана ведения и лечения пациентов [1, 7]. Европейская рабочая группа (The European Renal Best Practice Group) одобрила скрининг СА у пожилых пациентов с ХБП 3Б-5Д стадиями с целью выявления тех из них, кому будет полезна комплексная гериатрическая оценка [8] и проведение интервенционного вмешательства [9].

Патофизиология СА имеет свои особенности. В основе ее лежит накопление стареющих клеток во взаимосвязанных системах органов с приобретением данными клетками нового секреторного фенотипа. В результате происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), повышаются уровни прокоагуляционных маркеров (Д-димеры, фибриноген) [10], увеличивается выработка свободных радикалов и возникает оксидативный стресс. Все это способствует гибели соседних клеток с возникновением дисфункций нервной, эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой систем. В дальнейшем повышается реакция на стресс, возникает саркопения и потеря веса [1]. Наличие хронического системного неспецифического воспалительного фона [10], лежащего в основе СА, и степень его активности обусловлены не только генетическими факторами, но и воздействием окружающей среды, привычками поведения и питанием конкретного пациента [1].

В свою очередь патогенез ХБП включает наличие абактериального воспаления, увеличение активности окислительного стресса, которые способствуют развитию саркопении и потере веса. При этом строгие ограничения питания, налагаемые при ХБП, также будут вносить свой вклад в развитие СА, а решение вопроса о начале ПЗТ и необходимость частых посещений стационара может значительно усугубить состояние пожилых диализных пациентов. Таким образом, общие патофизиологические механизмы уремического синдрома с СА позволяют рассматривать ХБП как состояние, характеризующееся ускоренным старением с неблагоприятным прогнозом [1].

Общность патофизиологических путей СА и ХБП обуславливает высокую распространенность СА в пожилой диализной популя-

ции. Согласно проведенным исследованиям, распространенность СА в общей популяции возрастных пациентов составляет 14–24%, на преддиализной стадии – 53,8%, среди пациентов на диализе колеблется от 30

до 82% в зависимости от метода измерения СА и дизайна проводимого исследования [1].

Существует три метода измерения СА. Их методология, а также преимущества и недостатки описаны в таблице 5.

Метод измерения СА (разработчики)	Клиническая модель (Linda P. Fried в соавт. [11])	Клиническая классификация СА и степени ее тяжести (Kenneth Rockwood в соавт. [12, 13])	Индекс СА [15], в том числе КИСА [3]
Методология	СА устанавливается при наличии 3 из 5 критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>• непреднамеренного похудения на 4,5 кг за 12 месяцев,</li> <li>• чувства усталости и истощения,</li> <li>• снижения мышечной силы,</li> <li>• медленной скорости ходьбы,</li> <li>• низкой физической активности</li> </ul>	Содержит описание 9 категорий пациентов, отличающихся по своему функциональному статусу и наличию определенных дефицитов, каждой категории пациентов присуждается определенный балл: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отличное состояние здоровья (1 балл),</li> <li>• хорошее состояние здоровья (2 балла),</li> <li>• удовлетворительное состояние здоровья (3 балла),</li> <li>• преаестения (4 балла),</li> <li>• легкая СА (5 баллов),</li> <li>• умеренная СА (6 баллов),</li> <li>• тяжелая СА (7 баллов),</li> <li>• очень тяжелая СА (8 баллов),</li> <li>• терминальное состояние (9 баллов)</li> </ul>	Представляет собой отношение имеющихся у пациента дефицитов к общему числу рассматриваемых дефицитов и выражается числом от 0 (нет СА) до 1 (наиболее тяжелая СА). Шкала дефицитов должна содержать не менее 30 параметров и охватывать ряд показателей здоровья, включая хронические заболевания, физические/когнитивные дефициты и общее состояние здоровья. В настоящее время создано множество индексов СА, все они имеют схожую структуру: <ul style="list-style-type: none"> <li>• канадский индекс СА Canadian study of health and aging frailty index [12], содержащий 70 переменных,</li> <li>• канадский индекс Canadian Community Health Survey-based frailty index, состоящий из 30 переменных [16],</li> <li>• использованный в нашем исследовании КИСА [3], содержащий 32 переменные.</li> </ul>
Преимущества	1. СА устанавливается по данным объективного осмотра пациента 2. Валидирована на нефрологической популяции*	1. Быстрота и удобство применения 2. Высокая производительность 3. Высокая прогностическая ценность 4. Высокая валидность и надежность полученных результатов 5. Валидирована на нефрологической популяции [14]*	1. Многонаправленный подход – рассматривает СА в купе с разных ракурсов 2. Легко вычисляется 3. Позволяет количественно выразить снижение резервных возможностей организма 4. Высокая прогностическая ценность 5. Схожая производительность с клинической классификацией СА 6. Возможность использования в ретроспективных исследованиях 7. Возможность использования не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне
Недостатки	1. Трудность выполнения, требует наличия дополнительных устройств (динамометр, секундомер) и обученного среднего медперсонала 2. Временные затраты 3. Производительность и прогностическая достоверность хуже, чем у 2-х других методов 4. Невозможность проведения ретроспективного анализа 5. Не включает деменцию, которая может повлиять на результат оценки	1. Возможны неточности при использовании в ретроспективных исследованиях 2. Пациенты на ПЗТ получают минимум 3 балла по этой шкале ввиду имеющегося хорошо контролируемого лечением хронического заболевания*	1. Требуется некоторых временных затрат при осмотре пациента 2. Нет единой точки отсечения СА: в большинстве исследований, за точку отсечения СА принят индекс СА $\geq 0,25$ , предложенный Rockwood в соавт. [12]; по данным Hoover в соавт. за оптимальную точку отсечения СА следует принять индекс СА $> 0,21$ [16]; в части исследований оптимальной точкой отсечения СА являлся индекс СА равный 0,35 [17].

Таблица 5. Методы измерения СА

Метод измерения СА (разработчики)	Клиническая модель (Linda P. Fried в соавт. [11])	Клиническая классификация СА и степени ее тяжести (Kenneth Rockwood в соавт. [12, 13])	Индекс СА [15], в том числе КИСА [3]
	6. Критерий непреднамеренной потери веса труднооценим в популяции с колебаниями гидратационного статуса* 7. Трудности в использовании данного метода в популяциях с высокой распространенностью СА, такой как диализная популяция*		То же самое касается выделения группы пациентов с тяжелой СА, здесь предложены следующие индексы СА $\geq 0,4$ и $\geq 0,45$ [16, 17, 18]. 3. Несмотря на тесную взаимосвязь между ХБП и СА, ХБП не включена в перечень заболеваний индекса СА, что может влиять на результаты проводимой оценки* 4. Не валидирован на нефрологической популяции*

Примечание: СА – старческая астения, КИСА – кумулятивный индекс старческой астении, ПЗТ – почечная заместительная терапия, ХБП – хроническая болезнь почек, \* Применительно к популяции с ХБП.

Table 5. Methods for measuring frailty

Method for measuring frailty (developers)	Phenotype assessment (Linda P. Fried and colleagues [11])	Clinical Frailty Scale (Kenneth Rockwood and colleagues [12, 13])	Frailty Index [15], including CFI [3]
Methodology	Frailty is established if 3 of 5 criteria are met: <ul style="list-style-type: none"> <li>• unintentional weight loss of 4.5 kg in 12 months,</li> <li>• feeling exhausted,</li> <li>• weak grip strength,</li> <li>• slow walking speed,</li> <li>• low physical activity</li> </ul>	Contains a description of 9 categories of patients, differing in their functional status and the presence of certain deficits, each category of patients is awarded a certain score: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Very Fit (1 point),</li> <li>• Well (2 points),</li> <li>• Managing Well (3 points),</li> <li>• Vulnerable (4 points),</li> <li>• Mildly Frail (5 points),</li> <li>• Moderately Frail (6 points),</li> <li>• Severely Frail (7 points),</li> <li>• Very Severely Frail (8 points),</li> <li>• Terminally ill (9 points)</li> </ul>	This is the ratio of the number of existing health deficits to the total number of health indicators considered; expressed as a number from 0 (no frailty) to 1 (most severe frailty). The deficit scale must contain at least 30 items and cover a range of health indicators, including chronic conditions and physical/cognitive limitations, and general health. Currently, many frailty indices have been created, all of them have a similar structure: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Canadian study of health and aging frailty index [12], containing 70 variables,</li> <li>• Canadian Community Health Survey-based frailty index, consisting of 30 variables [16],</li> <li>• used in our study CFI [3], containing 32 variables.</li> </ul>
Advantages	1. Frailty is established based on an objective examination of the patient 2. Validated in nephrology populations*	1. Simplicity and quick to use 2. High performance 3. High predictive value 4 High validity and reliability of the results obtained 5. Validated in nephrology populations [14]*	1. Multidirectional approach – considers the SA in a compartment from different angles 2. Easy to calculate 3. Allows you to quantify the decrease in the body's reserve capabilities 4. High predictive value 5. Similar performance to Clinical Frailty Scale 6. Possibility of use in retrospective studies 7. Possibility of use not only at the individual, but also at the population level
Limitations	1. Difficult to perform, requires additional devices (dynamometer, stopwatch) and trained nursing staff 2. Time costs	1. Possible inaccuracies when used in retrospective studies 2. Patients on RRT receive a minimum of 3 points on this scale due to the existing well-controlled chronic disease *	1. Requires some time when examining a patient 2. There is no single cut-off point for frailty: in most studies, the frailty cut-off point is taken to be a frailty index of $\geq 0.25$ , proposed

End of the table 5

Method for measuring frailty (developers)	Phenotype assessment (Linda P. Fried and colleagues [11])	Clinical Frailty Scale (Kenneth Rockwood and colleagues [12, 13])	Frailty Index [15], including CFI [3]
	3. Performance and predictive validity are worse than 2 other methods 4. Impossibility of retrospective analysis 5. Doesn't include dementia, which may affect assessment result 6. Its weight loss criterion may be problematic in populations with fluctuations of fluid status* 7. Limited utility of Fried phenotype assessments in populations where the prevalence of frailty is high, such as dialysis populations*		by Rockwood and colleagues [12]; according to Hoover and colleagues, the optimal cut-off point for frailty should be taken as the frailty index $>0.21$ [16]; In some studies, the optimal cut-off point for frailty was the frailty index equal to 0.35 [17]. The same applies to identifying a group of patients with severe frailty; the following frailty indices are proposed here: $\geq 0.4$ and $\geq 0.45$ [16, 17, 18]. 3. Despite strong associations between CKD and frailty, CKD is not included in the frailty index, which may affect the assessment results* Not validated in nephrology populations*

Note: CFI – Cumulative frailty index, RRT – Renal replacement therapy, CKD – Chronic kidney disease, \* Applicable to the population with CKD.

Учитывая, что наше исследование представляет собой историческое когортное исследование, мы остановили свой выбор на третьем методе измерения СА. Для удобства мы использовали КИСА [3], ввиду многогранности рассматриваемых им параметров при относительно небольшом количестве показателей.

Шкала дефицитов КИСА включает 3 основных домена:

1. хронические заболевания (глаукома, деменция, болезнь Паркинсона, артрит, перелом шейки бедра и др.),

2. клинические признаки и симптомы (проблемы с ходьбой, со зрением, слухом, мочеиспусканием и дефекацией и др.),

3. проблемы, связанные с выполнением навыков, включённых в шкалы оценки базовой функциональной активности (шкала Бартела) [19] и инструментальной функциональной активности в повседневной жизни (шкала Лоутона) [20].

Данные домены позволяют одновременно провести целостную оценку степени снижения резервных возможностей организма.

Согласно результатам проведенного исследования имеется функциональная неоднородность пожилой диализной популяции, где более 25% пациентов на момент начала диализа не имеют СА, 25% пациентов имеют тяжелую СА и 50% находятся в состоянии преастении или СА легкой и умеренной тяжести.

Выделенная нами группа пациентов с КИСА  $\geq 0,5$  имела наименьшую медиану выживаемости (44 дня), что согласуется с данными клинических исследований, в которых индекс СА  $\geq 0,4$  использовался для выделения пациентов с тяжелой СА [17]. В исследовании Hoover в соавт. [16], пациенты

с индексом СА  $\geq 0,45$  имели наибольшую вероятность повторной и экстренной госпитализации с летальным исходом в стационаре. Ruth E. Hubbard в соавт. [18] предложила использовать значение индекса СА  $> 0,4$  для прогнозирования длительности нахождения в стационаре свыше 28 дней, прогнозирования риска летального исхода и падения в стационаре, вероятности снижения функционального статуса, развития делирия и пролежней, а также повторной госпитализации или летального исхода в течение 28 дней после выписки из стационара.

Медиана ИКЧ в нашем исследовании составила 5 (4; 7) баллов, более половины пациентов (135 человек или 55,1%) имело ИКЧ  $\leq 5$  баллов. При этом медианы выживаемости у пациентов с ИКЧ  $\leq$  и  $> 5$  баллов значительно различались (672 против 279 дней). Аналогичные результаты получены Yu Lin в соавт. при многофакторном анализе различных групп пациентов, получающих лечение хронически диализом, в котором ИКЧ 3–4 балла не обладал повышенным риском 30-дневной повторной госпитализации в отличие от групп пациентов с ИКЧ 4–5 баллов и ИКЧ  $> 6$  баллов [21]. В исследовании Yee-Yung Ng в соавт., включавшем 7391 пациента, начинающих лечение ПГД, показано, что наличие высокого ИКЧ на додиализном этапе отрицательно влияет на выживаемость пациентов на ПЗТ [22].

Результаты статистического анализа выживаемости пациентов старше 60 лет позволяют стратифицировать группы риска летального исхода, базирующиеся на оценке показателей, КИСА и ИКЧ при начале лечения диализом. Группу высокого риска составили пациенты с КИСА  $\geq 0,5$  (медиана выживаемости 44 дня, к концу года лечения диа-

лизом в живых осталось 2 человека), группу промежуточного риска – пациенты с КИСА < 0,5 и ИКЧ > 5 баллов (медиана выживаемости 279 дней, однолетняя выживаемость – 41,4 ± 6,2%), группу низкого риска – пациенты с КИСА < 0,5 и ИКЧ ≤ 5 баллов (медиана выживаемости составила 672 дня, однолетняя выживаемость – 68,5 ± 4,3%). Данные группы показали различия медиан выживаемости, одно- и двухлетней выживаемости, что подтверждает их прогностическую ценность. Кроме того, отсутствие значимых различий по основным клинико-лабораторным параметрам в указанных группах подчеркивает ключевую роль КИСА и ИКЧ в предсказании риска смерти пациентов 60 лет и старше на хроническом диализе.

### Заключение

Наша работа подчеркивает важность целостного подхода при оценке функциональ-

ного статуса пациентов в возрасте 60 лет и старше, достигших 5 стадии ХБП. Разные функциональные возможности организма и разная степень истощения внутренних резервов на фоне имеющихся хронических заболеваний и установленного поведения, питания и образа жизни обуславливают разную продолжительность жизни вне зависимости от ключевых лабораторных параметров и превосходят показатели азотемии, БЭН и расчет СКФ при прогнозировании и стратификации риска смерти. Ввиду этого мы предлагаем использовать оценку СА для определения метода лечения ХБП С5 в данной когорте пациентов.

**Источник финансирования.** Работа проведена в рамках инициативной научно-исследовательской работы – источник финансирования отсутствует.

**Конфликт интересов.** Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### REFERENCES

- Kennard A., Glasgow N., Rainsford S., Talaulikar G. Frailty in chronic kidney disease: challenges in nephrology practice. A review of current literature. *Intern Med J*, 2023, vol. 53, no. 4, pp. 465–472. doi:10.1111/imj.15759.
- Naumova O.A., Efos L.A. Rasprostranennyye metody ocenki komorbidnosti (obzor literatury) [Common methods for evaluating comorbidity (literature review)]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*, 2022, no. 12, pp. 56. (in Russian).
- Cumulative Frailty Index (FI)*. Available at: <https://www.medicalalgorithms.com/frailty-index-calculator> (accessed January 5, 2024).
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Inker L.A., Eneanya N.D., Coresh J., Tighiouart H., Wang D., Sang Y., Crews D.C., Doria A., Estrella M.M., Froissart M., Grams M.E. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*, 2021, vol. 385, no. 19, pp. 1737–1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- Hothorn T., Lausen B. On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Computational Statistics Data Analysis*, 2003, vol. 43, no. 2, pp. 121–137. doi:10.1016/S0167-9473(02)00225-6.
- Kumarasinghe A.P., Chakera A., Chan K., Dogra S., Broers S., Maher S., Inderjeeth C., Jacques A. Incorporating the Clinical Frailty Scale into routine outpatient nephrology practice: an observational study of feasibility and associations. *Intern Med J*, 2021, vol. 51, no. 8, pp. 1269–1277. doi:10.1111/imj.14892.
- CGA in Primary Care Settings*. Available at: <https://www.bgs.org.uk/cgatookit> (accessed January 5, 2024).
- Farrington K., Covic A., Aucella F., Clyne N., De Vos L., Findlay A., Fouque D., Grodzicki T., Iyasere O., Jager K.J., Joosten H. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 9–16. doi:10.1093/ndt/gfw411.
- Mir R., Jha C.K., Khullar N., Maqbool M., Dabla P.K., Mathur S., Moustafa A., Faridi U.A., Hamadi A., Mir M.M., Abu Duhier F.M. The Role of Inflammatory and Cytokine Biomarkers in the Pathogenesis of Frailty Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, vol. 22, no. 14, pp. 1357–1366. doi:10.2174/1871530322666220304220522.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, vol. 56, no. 3, pp. doi:10.1093/gerona/56.3.M146.
- Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 2005, vol. 173, no. 5, pp. 489–495. doi:10.1503/cmaj.050051.
- Clinical Frailty Scale*. Available at: <https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/clinical-frailty-scale.html> (accessed January 5, 2024).
- Alfaadhel T.A., Soroka S.D., Kiberd B.A., Landry D., Moorhouse P., Tennakore K.K. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, vol. 10, no. 5, p. 832. doi:10.2215/CJN.07760814.
- Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A., Gill T.M., Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*, 2008, vol. 8, no. 1, pp. 1–10. doi:10.1186/1471-2318-8-24.
- Hoover M., Rotermann M., Sanmartin C., Bernier J. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health Rep*, 2013, vol. 24, no. 9, pp. 10–17.
- Gordon E.H., Reid N., Khetani I.S., Hubbard R.E. How frail is frail? A systematic scoping review and synthesis of high impact studies. *BMC Geriatr*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 1–9. doi:10.1186/s12877-021-02671-3.
- Hubbard R.E., Peel N.M., Samanta M., Gray L.C., Mitnitski A., Rockwood K. Frailty status at admission to hospital predicts multiple adverse outcomes. *Age Ageing*, 2017, vol. 46, no. 5, pp. 801–806. doi:10.1093/ageing/afx081.
- Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland State Med J*, 1965, vol. 14, pp. 61–65.
- Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969, vol. 9, pp. 179–186.
- Lin Y., Yang C., Chu H., Wu J., Lin K., Shi Y., Wang H., Kong G., Zhang L., China Kidney Disease Network Working Group. Association between the Charlson Comorbidity Index and the risk of 30-day unplanned readmission in patients receiving maintenance dialysis. *BMC Nephrol*, 2019, vol. 20, pp. 1–8. doi:10.1186/s12882-019-1538-0.
- Ng Y.Y., Hung Y.N., Wu S.C., Ko P.J., Hwang S.M. Progression in comorbidity before hemodialysis initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 1005–1012. doi:10.1093/ndt/gfs512.

Поступила: 05.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2125>

# SECONDARY DYSLIPIDEMIA AND ARTERIAL STIFFNESS IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS

E.B. Petrova<sup>1,2</sup>, O.N. Shishko<sup>1,3</sup>, M.G. Kaliadka<sup>2</sup>, T.V. Statkevich<sup>1</sup>, S.V. Chernyak<sup>2</sup>, A.N. Popel<sup>2</sup>, N. Ghanaatpishehsanani<sup>1</sup>, A.A. Pleshko<sup>1,2</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>1,2</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>1</sup>

State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus<sup>2</sup>

Minsk City Endocrinology Center, Minsk, Belarus<sup>3</sup>

E-mail: [katrin.sk-81@tut.by](mailto:katrin.sk-81@tut.by)

УДК 616.441-008.64-06-039-35:616.133-004.6:577.125

**Key words:** atherosclerosis, dyslipidemia, hyperlipidemia, thyroid disease, hypothyroidism, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI).

**FOR REFERENCES.** E.B. Petrova, O.N. Shishko, M.G. Kaliadka, T.V. Statkevich, S.V. Chernyak, A.N. Popel, N. Ghanaatpishehsanani, A.A. Pleshko, N.P. Mitkovskaya. Secondary dyslipidemia and arterial stiffness in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism and carotid atherosclerosis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiologicheskyye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2125–2136.

Secondary dyslipidemia accounts for 30–40% of all dyslipidemias and is a well-established risk factor for the development of atherosclerosis and its complications. The study of the contribution of endocrine pathology to cardiovascular risks and opportunities for prevention of cardiovascular complications is among the priority areas of healthcare worldwide. According to the World Health Organization, thyroid diseases hold one of the leading positions in the list of endocrine pathologies. Despite the high morbidity and mortality of patients worldwide due to cardiovascular diseases and considering the known success of healthcare in the prevention of the complications of atherothrombosis, there are still no clear therapeutic, diagnostic, and preventive guidelines in asymptomatic patients with concomitant endocrine pathology.

**Purpose of the study:** to evaluate the relationship of cardiac-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI) and brachiocephalic artery ultrasound findings and lipid profile in asymptomatic working-age patients with subclinical hypothyroidism.

**The design of the study.** A cross-sectional cohort study analyzing data from 70 patients of working age with different thyroid hormonal status without clinical signs of chronic insufficiency of cerebral circulation.

**Materials and methods.** The study included 70 persons of working-age without clinical signs of chronic insufficiency of cerebral circulation: 46 with laboratory-confirmed subclinical hypothyroidism (thyroid stimulating hormone (TSH) level > 4.0 mIU/L with normal thyroid hormone free fractions) and 24 patients without thyroid dysfunction. The groups were comparable in terms of age, sex, smoking, arterial hypertension. All patients underwent comparative analysis of lipid spectrum parameters (Total Cholesterol (TC), Triglycerides (TG), Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C), Low- and High-Density Apolipoproteins) and ultrasound examination of carotid arteries. One of the used methods of preclinical diagnostics of atherosclerosis – volumetric sphygmography with assessment of cardiac-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) – is described in detail in the article.

**Results.** Patients with subclinical hypothyroidism exhibited significantly higher levels of TC, LDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1 ratio, and atherogenic coefficient, and lower levels of HDL-C compared to patients without thyroid dysfunction. Additionally, a higher proportion of patients with subclinical hypothyroidism had

elevated total cholesterol and LDL-C levels. Our data indicate that a significantly higher proportion of patients with subclinical hypothyroidism have atherogenic types of hyperlipidemia compared to those without thyroid dysfunction. Specifically, Type IIa hyperlipidemia was more prevalent in the subclinical hypothyroidism group. A direct, moderately strong association between elevated TSH level and atherogenic type of hyperlipidemia ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.01$ ), atherosclerotic ( $r = 0.58$ ;  $p < 0.01$ ), multivessel ( $r = 0.54$ ;  $p < 0.05$ ) lesion of brachiocephalic arteries, presence of signs of atherosclerotic plaque instability ( $r = 0.64$ ;  $p < 0.01$ ) were found. In the group of patients with subclinical hypothyroidism, the proportion with low ABI was significantly higher: 34.7% ( $n = 16$ ) vs 12.5% ( $n = 3$ ) ( $F = 0.057$ ;  $p < 0.05$ ). A direct association between the reduced ABI value and the presence of ultrasound signs of multivessel atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries ( $r = 0.337$ ,  $p < 0.001$ ), and a negative association between  $ABI < 1.00$  and atherogenic hyperlipidemia type IIa ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.05$ ) were established.

**Conclusion.** In clinically healthy working-age patients with subclinical hypothyroidism compared to those with normal thyroid function, there is a higher proportion of individuals with atherosclerotic multivessel lesions of the precerebral basin (32.6% ( $n = 15$ ) vs 8.3% ( $n = 2$ ),  $\chi^2 = 5.05$ ;  $p < 0.05$ ). The disease progression is associated with a background of atherogenic type 2a hyperlipidemia (93.5% ( $n = 43$ ) vs 70.8% ( $n = 17$ ),  $\chi^2 = 6.60$ ;  $p < 0.05$ ) combined with a deficiency of antiatherogenic high-density lipoproteins (HDL-C) ( $1.0 \pm 0.09$  mmol/L vs.  $1.3 \pm 0.06$  mmol/L;  $p < 0.05$ ). The etiopathogenetic mechanisms of "early vascular aging", the criteria for stratification of risk groups for atherosclerosis-associated cardiovascular diseases, the selection of diagnostic algorithms for visualizing preclinical stages of atherogenesis, and timely antiatherogenic strategies in asymptomatic patients with comorbid thyroid pathology require further exploration. Active implementation in practical healthcare of the assessment of regional (segmental) vascular stiffness using volumetric sphygmography based on the characteristics of the main (CAVI) and peripheral (ABI) blood flow can be proposed for diagnosing preclinical stages of atherogenesis in comorbid patients with endocrinopathies. Verification of a stenosing hemodynamically significant or non-hemodynamically significant atherosclerotic lesion of the coronary arteries, irrespective of the clinical component, is a factor of high cardiovascular risk necessitating immediate correction of hyperlipidemia.

# ВТОРИЧНАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Е.Б. Петрова<sup>1,2</sup>, О.Н. Шишко<sup>1,3</sup>, М.Г. Колядко<sup>2</sup>, Т.В. Статкевич<sup>1</sup>, С.В. Черняк<sup>2</sup>, О.Н. Попель<sup>2</sup>, Н. Ганаатпишесани<sup>1</sup>, А.А. Плешко<sup>1,2</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1,2</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр», г. Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

**Ключевые слова:** атеросклероз, дислипидемия, гиперлипидемия, заболевания щитовидной железы, гипотиреоз, артериальная жесткость, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ABI).

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Е.Б. Петрова, О.Н. Шишко, М.Г. Колядко, Т.В. Статкевич, С.В. Черняк, О.Н. Попель, Н. Ганаатпишесани, А.А. Плешко, Н.П. Митьковская. Вторичная дислипидемия и показатели артериальной жесткости у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом и атеросклерозом прецеребральных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2125–2136.

Вторичная дислипидемия составляет 30–40% всех дислипидемий и является общепризнанным фактором риска развития атеросклероза и его осложнений. Изучение вклада эндокринной патологии в формирование сердечно-сосудистых рисков и возможностей профилактики кардиоваскулярных осложнений относится к приоритетным направлениям по охране здоровья во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания щитовидной железы занимают одну из лидирующих позиций в списке эндокринных заболеваний. Несмотря на высокую заболеваемость и смертность пациентов во всем мире по причине болезней системы кровообращения, успехи мирового здравоохранения в профилактике последствий атеротромбоза, не существует четких лечебно-диагностических и профилактических регламентов у бессимптомных пациентов с сопутствующей эндокринной патологией.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), лодыжечно-плечевого индекса (ABI) и результатов ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, липидного профиля у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом.

**Дизайн исследования.** Поперечное когортное исследование с анализом данных 70 пациентов трудоспособного возраста с различным гормональным статусом щитовидной железы (ЩЖ) без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 70 лиц трудоспособного возраста без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения: 46 – с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) > 4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 24 пациента без дисфункции ЩЖ. Группы сопоставимы по возрасту, полу, причастности к курению и наличию артериальной гипертензии. Всем пациентам проводился сравнительный анализ показателей липидного спектра и ультразвуковое исследование сонных артерий. В статье подробно описан одного из использованных методов доклинической диагностики атеросклероза – объемной сфигмографии с оценкой сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI).

**Результаты.** Установлена прямая, умеренно сильная взаимосвязь между повышением уровня ТТГ и атерогенным типом гиперлипидемии ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ), атеросклеротическим ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ), многососудистым ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) поражением брахиоцефальных артерий, наличием признаков нестабильности атеросклеротической бляшки ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ). В группе пациентов с субклиническим гипотиреозом доля с низким ABI была достоверно выше: 34,7% ( $n = 16$ ) против 12,5% ( $n = 3$ ) ( $F = 0,057$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная связь между сниженным значением ABI и наличием ультразвуковых признаков многососудистого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ( $r = 0,337$ ,  $p < 0,001$ ), отрицательная корреляционная взаимосвязь между снижением индекса ABI < 1,00 и атерогенной гиперлипидемией IIa типа ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом в сравнении нормальной функцией щитовидной железы выше доля лиц с атеросклеротическим многососудистым поражением прецеребрального бассейна (32,6% ( $n = 15$ ) против 8,3% ( $n = 2$ ) ( $\chi^2 = 5,05$ ;  $p < 0,05$ ), а заболевание протекает на фоне атерогенного 2a типа гиперлипидемии (93,5% ( $n = 43$ ) против 70,8% ( $n = 17$ ) ( $\chi^2 = 6,60$ ;  $p < 0,05$ ) в сочетании с недостаточностью проатерогенных липопротеидов высокой плотности ( $1,0 \pm 0,09$  ммоль/л против  $1,3 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Этиопатогенетические механизмы «раннего сосудистого старения», критерии стратификации групп риска атеросклероз-ассоциированных заболеваний, выбор диагностических алгоритмов визуализации доклинических стадий атерогенеза и своевременная антиатерогенная тактика у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией щитовидной железы требуют дальнейшего изучения. Для диагностики доклинических стадий атерогенеза можно предложить активное внедрение в практическое здравоохранение метода оценки региональной (сегментарной) сосудистой жесткости методом объемной сфигмографии с обязательным комбинированным анализом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI). Верификация атеросклеротического поражения артериального русла, независимо от клинического компонента, является фактором высокого сердечно-сосудистого риска, требующего немедленной коррекции гиперлипидемии.

## Introduction

Despite significant advancements in both national and international healthcare systems, cardiovascular diseases (CVDs) associated with atherosclerosis continue to exert a profound impact on global disability and mortality rates. Atherosclerosis, the principal pathological process underpinning the majority of CVDs, can initiate early in life and remain clinically silent for prolonged periods before advancing to more severe stages [1, 2]. In the post-war period of the 20th century, over 300 million individuals in the USA and Europe succumbed to complications related to atherosclerosis, a figure that surpasses the combined fatalities of all wars during that century. CVDs, especially coronary artery disease (atherosclerosis affecting the coronary arteries) and stroke (atherosclerosis affecting the cerebral arteries), are responsible for nearly 9 million deaths annually. Consequently, atherosclerosis is the foremost cause of mortality on a global scale (Figure 1) [3]. Projections by the World Health Organization (WHO) suggest that by the year 2030, approximately 23.6 million individuals will succumb to CVDs each year [1].

Atherosclerosis has emerged as a significant global health concern, with its risk extending beyond the older population and increasingly affecting younger individuals as well [1–3]. This issue is not restricted to developed nations alone, it has also become a considerable burden for low-income countries worldwide.

CVDs are significant cause of mortality globally, particularly in the United States and Europe. In the United States, approximately 610,000 people die from heart diseases each year, accounting for 1 in every 4 deaths. Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death in the Western world, responsible for over 370,000 deaths annually. Additionally, there are about 735,000 heart attacks in the United States each year, with 525,000 being initial attacks and 210,000 being recurrent attacks [4]. Atherosclerosis has been identified as the primary cause of CVDs in the United States, affecting around 16.5 million Americans aged 20 and above [5]. In Europe, CVDs remain the leading cause of mortality, causing approximately 4.1 million deaths per year, which accounts for 46% of all deaths in the region. Of these deaths, 20% are attributed to CHD and 12% to stroke. It is worth noting that cardiovascular disease causes a higher proportion of deaths among women (51%) than men (42%), and these deaths in women are more likely to occur in old age [3].

In Belarus, despite the potential underreporting of the prevalence and impact of atherosclerosis, CVDs closely associated with atherosclerosis are recognized as leading causes of mortality in the country [6]. The disability rate among the working-age population due to athero-

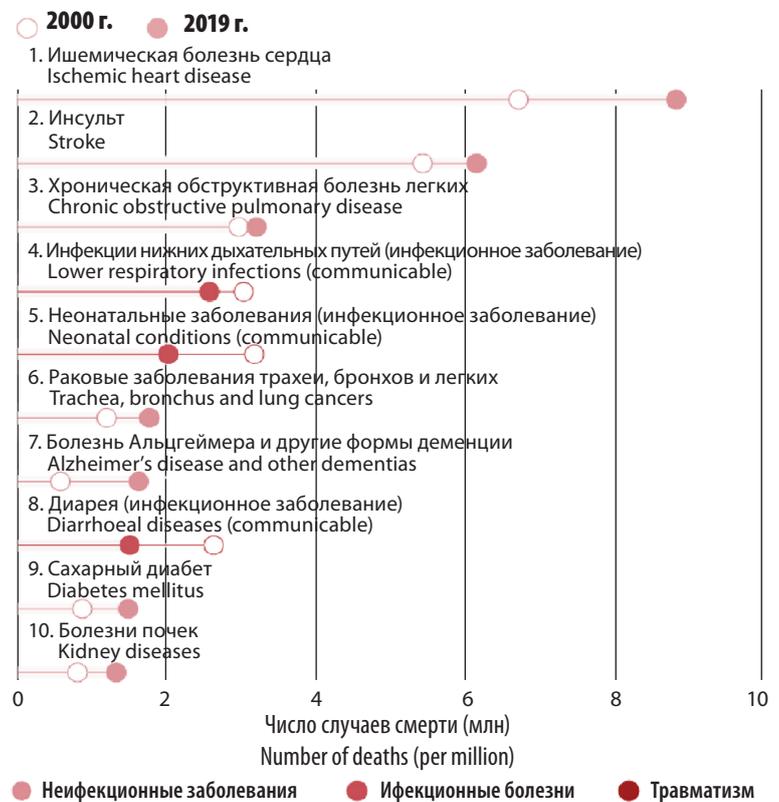
sclerosis-related conditions is notably high, affecting more than 50 individuals per 10,000. The severity of initial disability, categorized by the number of individuals within various disability groups, is approximately 7 individuals per 10,000 working-age population in group I and exceeds 40 individuals per 10,000 in groups II and III [7]. These statistics underscore the substantial burden of atherosclerosis-related conditions in Belarus.

Health patterns across Asia exhibit considerable diversity due to the continent's vast size and heterogeneous population. Nevertheless, atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) has become a major public health concern throughout the region, with case numbers escalating rapidly [8, 9]. In Iran, CVDs account for nearly half of all deaths, underscoring a critical public health issue. Similarly, in India, the prevalence of ASCVD is increasing, largely due to lifestyle changes and the growing adoption of Western dietary habits [10].

Lipid metabolism disorders are pivotal in the development of atherogenesis. Cholesterol is typically categorized into three types: low-density lipoprotein (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C), and very low-density lipoprotein (VLDL). Beyond these classical classifications, other lipid spectrum components also play significant roles in the pathogenesis

Figure 1. Leading causes of death globally (according to WHO data) [3]

Рисунок 1. Основные причины смертности в мире (по данным ВОЗ) [3]



Источники: Данные ВОЗ /WHO data\*

Примечания/Note: \* – [https://www.who.int/ru]

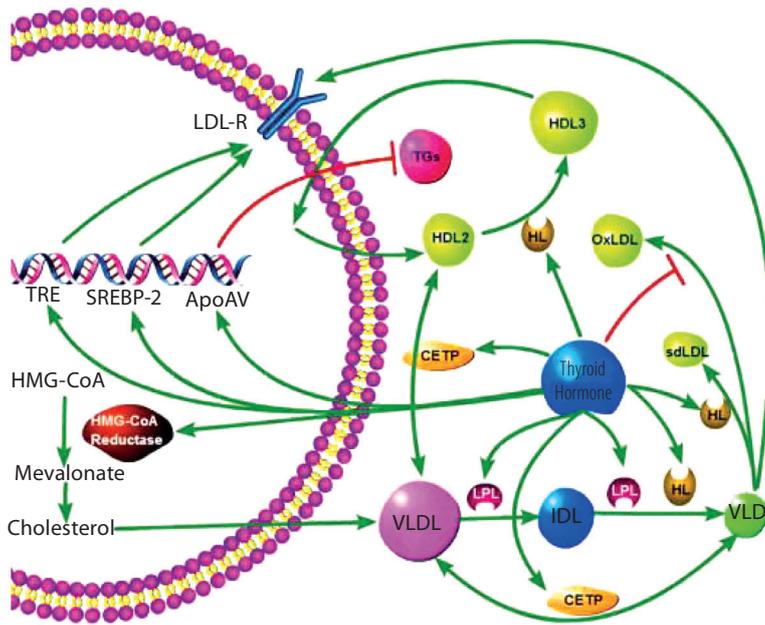


Figure 2. Regulation of Lipid Metabolic Parameters by Thyroid Function (adapted from Shin D.J et al., 2003 [25])

Рисунок 2. Регуляция параметров липидного обмена гормонами щитовидной железы (адаптировано из Shin D.J et al., 2003 [25])

Note: thyroid hormones induce the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, which is the first step in cholesterol biosynthesis. Moreover, triiodothyronine (T<sub>3</sub>) upregulates low-density lipoprotein (LDL-C) receptors by controlling the LDL-C receptor gene activation. This T<sub>3</sub>-mediated gene activation is done by the direct binding of T<sub>3</sub> to specific thyroid hormone responsive elements (TREs). Furthermore, T<sub>3</sub> controls the sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2), which in turn regulates LDL-C receptor gene expression. T<sub>3</sub> has also been associated with protecting LDL-C from oxidation. Thyroid hormones can influence HDL-C metabolism by increasing cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity, which exchanges cholesteryl esters from HDL2 to the very low-density lipoproteins (VLDL-C) and TGs to the opposite direction. In addition, thyroid hormones stimulate the lipoprotein lipase (LPL), which catabolizes the TG-rich lipoproteins, and the hepatic lipase (HL), which hydrolyzes HDL2 to HDL3 and contributes to the conversion of intermediate-density lipoproteins (IDL-C) to LDL-C and in turn LDL-C to small dense LDL-C (sdLDL). Another effect of T<sub>3</sub> is the up-regulation of apolipoprotein AV (ApoAV), which plays a major role in TG regulation. Indeed, increased levels of ApoAV have been associated with decreased levels of TGs. Proposed mechanisms for this effect include the decrease of hepatic VLDL-TG production and the increase of plasma LPL levels and activity, resulting in increase of lipoprotein remnant generation due to enhanced LPL-mediated lipolysis of VLDL-TG. Moreover, a greater clearance of lipoprotein core remnants, caused by increased hepatic uptake due to an enhanced affinity for the LDL-C receptor, has also been ascribed to ApoAV.

Примечание: тиреоидные гормоны индуцируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктазу, которая является первым этапом в биосинтезе холестерина. Кроме того, трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) увеличивает количество рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDL-C), контролируя активацию гена рецептора LDL-C. Эта активация гена, опосредованная Т<sub>3</sub>, осуществляется путем прямого связывания Т<sub>3</sub> с определенными элементами, реагирующими на тиреоидные гормоны (TREs). Т<sub>3</sub> контролирует белок-2, связывающий стерольные регуляторные элементы (SREBP-2), который, в свою очередь, регулирует экспрессию гена рецептора LDL-C. Т<sub>3</sub> также связан с защитой LDL-C от окисления. Тиреоидные гормоны могут влиять на метаболизм HDL-C, увеличивая активность белка, переносящего эфиры холестерина (CETP). Также тиреоидные гормоны стимулируют липопротеиновую липазу (LPL), которая катаболизирует липопротеины, богатые TG, и печеночную липазу (HL), которая гидролизует HDL2 до HDL3 и способствует превращению липопротеинов промежуточной плотности (IDL-C) в LDL-C, а затем LDL-C в мелкие плотные LDL-C (sdLDL). Другим эффектом Т<sub>3</sub> является увеличение аполипопротеина AV (ApoAV), который играет важную роль в регуляции TG. Повышенные уровни ApoAV ассоциируются со снижением уровней TG. Предлагаемые механизмы этого эффекта включают уменьшение продукции VLDL-TG в печени и увеличение уровней и активности LPL в плазме, что приводит к увеличению генерации остатков липопротеинов благодаря усиленному липолизу VLDL-TG, опосредованному LPL. Кроме того, более активное выведение остатков липопротеиновых ядер, вызванное увеличением печеночного захвата благодаря повышенной аффинности к рецептору LDL-C, также приписывается ApoAV.

of atherosclerosis. For instance, hypertriglyceridemia and the concentration of atherogenic lipoprotein particle Lp(a) in human blood have been directly linked to the severity of atherosclerosis in coronary, carotid, and peripheral arteries [11]. Additionally, the balance between low- and high-density apolipoproteins (ApoB/ApoA) serves as an indicator of cardiovascular

risk, independent of cholesterol-related lipid levels, even when LDL-C levels are normal or low [12].

Dyslipidemia is classified into primary and secondary types. Primary dyslipidemia is inherited and caused by single or multiple gene mutations that result in either the overproduction or defective clearance of triglycerides and cholesterol [12, 13]. Secondary dyslipidemia is caused by unhealthy lifestyle factors and acquired medical conditions including underlying diseases and the use of certain medications. Secondary dyslipidemia accounts for 30–40% of all dyslipidemia cases. A large number of scientists around the world are studying the contribution of comorbid pathologies to the mechanisms of atherogenesis. Many publications are devoted to the study of atherogenesis in various functional conditions of the thyroid gland [2, 14–22].

Thyroid hormones (THs) perform crucial functions, such as the regulation of nutrient metabolism, blood glucose, dyslipidemia, have their role in menstruation and pregnancy, could be involved in heart rhythm disturbances, cardiac remodeling and development of heart failure [14]. Uncompensated hypothyroidism is characterized by a deterioration in the quality of life and serious cardiometabolic disorders. The relationship between thyroid dysfunction, particularly manifest hypothyroidism (HT), and abnormal lipid metabolism, as well as the development and progression of atherosclerosis, has been recognized by medical professionals over the years (Figure 2) [7, 22–25].

According to a number of studies, underactivity of the thyroid gland promote dyslipidemia – a high level of cholesterol and/or triglycerides or a low level of HDL [12, 24, 26]. Elevated TC and LDL-C can lead to progressive lipid accumulation, plaque formation in the arteries and increase the risk of CVDs – of the leading cause of disability and death worldwide [27]. On the other hand, hyperthyroidism could cause increased heart rate, cardiac remodeling, and elevated pulse pressure. Pulse pressure may become an independent predictor of the phenomenon of early vascular aging [7, 28].

Subclinical hypothyroidism is observed in 4–10% of patients with dyslipidemia. However, the connection between subclinical hypothyroidism and atherosclerotic lesions has not been fully established. There are conflicting data on this issue in the literature. A number of studies, including one of the first cross-sectional cohort studies conducted in 1977 in the UK by Tunbridge et al., deny the connection between subclinical hypothyroidism and CVDs [29]. In a meta-analysis which studied the effect of dyslipidemia due to subclinical hypothyroidism on carotid artery intima-media thickness (cIMT), subclinical hypothyroidism with TSH  $\geq 10 \mu\text{U/mL}$  was associated with elevations of TC, LDL-C, TG, and cIMT [30]. Kim H. et al.

found no connection between atherosclerotic lesions of the carotid arteries and subclinical hypothyroidism in a 5-year follow-up study [31]. At the same time, they showed a strong association between the severity of precerebral atherosclerosis and such markers as gender, Body Mass Index (BMI), cholesterol, and LDL-C levels.

There is currently no such evidence showing that thyroid hormone replacement therapy reduces cardiovascular events [32]. A number of studies demonstrate that levothyroxine treatment and thyroid mimetics have been found beneficial for patients with subclinical hypothyroidism due to the reduction of both serum total cholesterol and LDL-C [33–35]. Furthermore, thyroid hormone replacement therapy reduced cIMT in patients with subclinical hypothyroidism [35, 36]. Probably, all conflicting data are due to factors such as differences in the selection of study groups and lack of control of thyroid status to exclude the transient nature of changes in thyroid hormones.

The complexities of dyslipidemia and premature vascular aging in individuals with thyroid dysfunction represent a multifaceted, interdisciplinary challenge necessitating comprehensive investigation. The pursuit of optimal protocols for the preclinical diagnosis of atherosclerosis and the development of strategies to correct secondary dyslipidemia hold the potential to yield more compelling clinical outcomes compared to conventional approaches. Such advancements are crucial for the effective prevention of atherosclerosis-associated CVDs in this patient population.

Early detection and diagnosis of atherosclerosis are critical for effective treatment and the prevention of complications. However, the early diagnosis of atherosclerosis remains challenging due to the lack of specific and sensitive diagnostic tests. Traditionally, atherosclerosis has been diagnosed through methods such as electrocardiogram (ECG) evaluation both at rest and during physical activity. However, exercise tests are not feasible or informative for certain patient categories. The gold standard for diagnosis is invasive angiography [2], which, despite its accuracy, is invasive, costly, and unsuitable for screening asymptomatic individuals. Currently, non-invasive imaging techniques have made it possible to visualize atherosclerotic plaques. These methods include ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), positron emission tomography (PET), and single-photon emission computed tomography (SPECT) (nuclear imaging techniques) [35].

Visualization methods vary, and a specific technique is selected based on the stage of plaque development. For instance, endothelial dysfunction at an early stage can be diagnosed by functional measurements such as peripheral arterial tonometry (PAT) and visualized using

PET and CT scans. More advanced lesions with lipid build-up can be detected using coronary intravascular ultrasound, MRI, and coronary CT. Expanded plaques are identifiable with electron beam computed tomography [35, 37, 38]. One of the major challenges in diagnosing early-stage atherosclerosis is the absence of symptoms. Consequently, atherosclerosis often remains undetected until it has progressed to a more advanced stage, thereby increasing the risk of complications. This underscores the necessity for non-invasive, cost-effective, and sensitive diagnostic tests capable of detecting atherosclerosis before the onset of symptoms.

**Sphygmography** encompassing metrics such as the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and the Ankle-Brachial Index (ABI) is gaining recognition for its utility in the early detection of atherosclerosis [40].

**The Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)** is an index that measures the overall stiffness of the artery from the origin of the aorta to the ankle [39, 40]. It was developed to obtain an arterial stiffness index that is not influenced by blood pressure at the time of measurement and which reflects the stiffness of a significant length of the artery [40]. CAVI reflects the stiffness of the entire arterial segment, including the aorta, femoral artery, and tibial artery (Figure 3) [40, 41].

CAVI can be calculated from the Pulse Wave Velocity (PWV) at the origin of the aorta to the ankle portion of the tibial artery, along with systolic and diastolic blood pressures measured at the upper brachial artery. This index was originally derived from the stiffness parameter  $\beta$  proposed by Hayashi [41–43] and Kawasaki et al., with the application of Bramwell-Hill's equation [40] (the principle of the CAVI formula is described briefly in Figure 4):

$$\text{CAVI} = a\{2\rho/\Delta P \times \ln(P_s/P_d) \text{PWV}^2\} + b$$

Where  $P_s$  – systolic blood pressure,  $P_d$  – diastolic blood pressure, PWV – pulse wave velocity from the origin of the aorta to tibial artery at the ankle through the femoral artery,  $\Delta P$  (pulse pressure) – difference  $P_s - P_d$ ,  $\rho$  – blood density,  $a$  and  $b$  – constants.

The derivation of the aforementioned equation is as follows: CAVI is fundamentally represented by  $\beta$ , where  $\beta$  is defined as  $\beta = \ln(P_s/P_d) \times (D/\Delta D)$ . In this equation,  $D$  signifies the arterial diameter, and  $\Delta D$  denotes the variation in the arterial diameter in response to changes in pressure [42].

$D/\Delta D$  can be obtained from a modification of The Bramwell-Hill's equation (Figure 4) [40]:

$$\text{PWV}^2 = \Delta P/\rho \cdot V/\Delta V$$

CAVI is designed to represent the overall stiffness of the aorta, femoral artery, and ti-

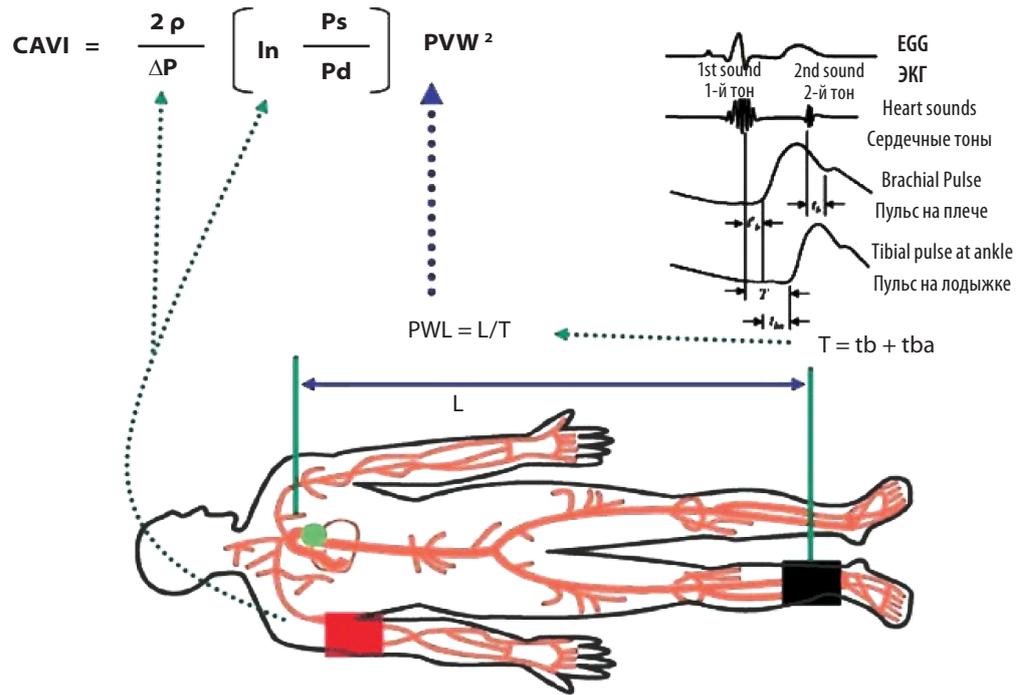


Figure 3. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and its measurement (adapted from Sumin A.N. et al., 2021 [40], Saiki A. et al., 2020 [41])

Рисунок 3. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и его измерение (адаптировано из Sumin A.N. et al., 2021 [40], Saiki A. et al., 2020 [41])

Note:  $P_s$  – systolic blood pressure,  $P_d$  – diastolic blood pressure,  $PWV$  – pulse wave velocity,  $\Delta P$  – pulse pressure, difference  $P_s - P_d$ ,  $\rho$  – blood density,  $L$  – length from the origin of the aorta to the ankle,  $T$  – time taken for the pulse wave to propagate from the aortic valve to the ankle,  $t_b$  – time between the rise of brachial pulse wave and the rise of ankle pulse wave,  $t_{ba}$  – time between aortic valve closing sound and the notch of brachial pulse wave,  $t'_b$  – time between aortic valve opening sound and the rise of brachial pulse wave, ECG – electrocardiogram. With the patient lying supine, an ECG and heart sounds are monitored.  $PWV$  from the heart to the ankle is obtained by measuring the length from the origin of the aorta to the ankle, and by calculating  $T = t_b + t_{ba}$ . Blood pressure is measured at the brachial artery.

Примечание:  $P_s$  – систолическое артериальное давление,  $P_d$  – диастолическое артериальное давление,  $PWV$  – скорость пульсовой волны,  $P$  – пульсовое давление, разница  $P_s - P_d$ ,  $\rho$  – плотность крови,  $L$  – длина от корня аорты до лодыжки,  $T$  – время, за которое пульсовая волна проходит расстояние от аортального клапана до лодыжки,  $t_b$  – время между началом прироста плечевого пульса и лодыжечного пульса,  $t_{ba}$  – время между тоном закрытия аортального клапана и зазубриной плечевой пульсовой волны,  $t'_b$  – время между тоном открытия аортального клапана и ростом плечевой пульсовой волны, ЭКГ – электрокардиограмма. При положении пациента лёжа на спине, мониторируются ЭКГ и сердечные тоны, скорость пульсовой волны (PWV) от сердца до лодыжки определяется измерением длины от начала аорты до лодыжки и расчётом  $T = t_b + t_{ba}$ , артериальное давление измеряется на плечевой артерии.

Bramwell-Hill's Equation/Уравнение Брэввелла-Хилла:

$$PWV^2 = \Delta P \cdot V / \Delta V \cdot \rho$$

Modification/Модификация

$$\frac{Dd}{\Delta D} = 2\rho \cdot PWV^2 / \Delta P$$

Stiffness Parameter  $\beta$ /  
Параметр жесткости  $\beta$   
 $\beta = \ln P_s / P_d \times Dd / \Delta D$

$$CAVI = 2\rho \cdot \ln P_s / P_d \cdot PWV^2 / \Delta P$$

Figure 4. The principle of the cardio-ankle vascular index (CAVI) formula (adapted from Sumin A.N. et al., 2021 [40])

Рисунок 4. Суть формулы расчета сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) (адаптировано из Sumin A.N. et al., 2021 [40])

Note: Equation 1, where  $\Delta P$  is pulse pressure,  $V$  is blood vessel volume,  $\Delta V$  is the change in  $V$ , and  $\rho$  is blood density,  $V/\Delta V$  can be expressed in terms of  $D$  and  $\Delta D$  as follows:  $V/\Delta V = (\pi L(D/2)^2)/(\pi L((D + \Delta D)/2)^2 - \pi L(D/2)^2) = D^2/(D^2 + 2D\Delta D + \Delta D^2 + D^2) = D^2/(2D\Delta D + \Delta D^2)$ . Since  $\Delta D^2$  is negligibly small compared with  $2D\Delta D$ , it is ignored. The equation becomes:  $V/\Delta V = D^2/2D\Delta D = D/2\Delta D$ ; Equation 2. Thus,  $V/\Delta V$  in equation 1 can be replaced by  $D/2\Delta D$ . Equation 1 becomes:  $PWV^2 = \Delta P/\rho \cdot V/\Delta V = \Delta P/\rho \cdot D/2\Delta D$ , and  $D/\Delta D = 2\rho/\Delta P \cdot PWV^2$ . Equation 3. Next, equation 3 is substituted into the equation of stiffness parameter  $\beta$  to obtain the new  $\beta$  ( $\beta'$ ).  $\beta' (= CAVI) = \ln(P_s/P_d) \times (D/\Delta D) = \ln(P_s/P_d) \times 2\rho/\Delta P \times PWV^2$

Примечание: Формула Bramwell–Hill выражает взаимосвязь между объемным эластическим модулем и скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ):  $PWV^2 = \Delta P/\rho \cdot V/\Delta V$ , (1) где  $PWV$  – СРПВ;  $\Delta P$  – пульсовое давление;  $V$  – объем кровеносного сосуда;  $\Delta V$  – изменения объема;  $\rho$  – плотность крови. Из формулы (1) следует:  $V/\Delta V = D/\Delta D/2 = 2\rho/\Delta P \times PWV^2$ , (2) где  $D$  – диаметр сосуда;  $\Delta D$  – изменения диаметра. Учитывая, что  $\beta = \ln(P_s/P_d) \times D/\Delta D$ , тогда  $\beta = \ln(P_s/P_d) \times 2\rho/\Delta P \times PWV^2 = CAVI$ . Таким образом, CAVI отражает жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерии в целом и теоретически не зависит от влияния артериального давления. Для удобства сравнения с  $PWV$  формула преобразовывается:  $CAVI = a \{ (2\rho/\Delta P) \times \ln(P_s/P_d) PWV^2 \} + b$

bial artery, and it is theoretically independent of blood pressure variations. CAVI is derived from the stiffness parameter  $\beta$ , expressed as  $\beta = \ln(P_s/P_d) \times (D/\Delta D)$ , however, unlike  $\beta$ , CAVI is calculated from the  $PWV$  over a specified length of the artery and the pressure change ( $\Delta P$ ), rather than the change in diameter ( $D/\Delta D$ ).

CAVI is proposed as a valuable indicator for estimating the risk of atherosclerosis due to its sensitivity to arterial stiffness. Research has shown that CAVI tends to increase linearly with age, and it is generally higher in men, which suggests greater arterial stiffness and an elevated risk of atherosclerosis (as demonstrated in Table 1) [42].

Furthermore, empirical research has identified elevated CAVI values in individuals presenting with risk factors such as diabetes mellitus and obesity, conditions frequently concomitant with atherosclerosis [40]. In a specific study, CAVI demonstrated a positive correlation with both carotid and coronary atherosclerosis. These findings propose that CAVI may serve as a preclinical marker for assessing the severity of atherosclerosis [41, 42].

CAVI reflects arterial resistance or compliance, indicating the degree of arterial sclero-

sis and providing insights into vascular function which is crucial for maintaining heart function and steady peripheral blood flow, the Windkessel effect (Figure 5). CAVI serves as a surrogate marker for arteriosclerosis and smooth muscle contraction. Additionally, it may play a role in protecting or improving left ventricular function and maintaining steady blood flow [43]. To substantiate these claims, further basic and clinical studies are necessary.

**The Ankle-Brachial Index (ABI)** is a straightforward and non-invasive test used to assess peripheral arterial disease (PAD) and to aid in the early diagnosis of atherosclerosis. The procedure involves placing blood pressure cuffs on both arms and at the ankles [39, 40, 42, 43]. A Doppler ultrasound probe is then used to measure the systolic blood pressure. ABI is calculated by dividing the systolic blood pressure at the ankle by the highest systolic blood pressure in the arms. Lower ABI values often suggest the presence of PAD, indicating a higher likelihood of systemic atherosclerosis. Conversely, an abnormally high ABI may indicate non-compressible vessels, which are commonly seen in older patients and those at risk for atherosclerosis. A study by Aboyans et al. emphasizes the significance of ABI as a reliable method for detecting the severity of systemic atherosclerosis and for predicting cardiovascular events. The ABI has been shown to be a strong predictor of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality. Furthermore, ABI is crucial in the early diagnosis of atherosclerosis, helping to identify individuals at risk for atherosclerosis-related complications. Patients with a lower ABI have an increased risk of atherosclerosis-related cardiovascular events. This is further supported by a study by Hussein et al. (2017), which demonstrated the role of low ABI as a potential predictor for subclinical atherosclerosis in asymptomatic individuals [43].

Normative indicators/ Нормативные показатели	
Normal level/ Нормальный уровень CAVI	CAVI < 8.0
Borderline values/ Пограничные значения	$8.0 \leq \text{CAVI} < 9.0$
High values/ Высокие значения	CAVI $\geq 9.0$

Note: CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index

Примечание: CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Table 1.  
Cardio-Ankle Vascular Index normative indicators

Таблица 1.  
Нормативные показатели сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)

In essence, sphygmography through indices such as CAVI and ABI offers non-invasive and practical method for the early detection of atherosclerosis. However, it is imperative to recognize that these measurements should be integrated with other established risk factors and diagnostic techniques to ensure an accurate identification and effective management of atherosclerotic disease.

### Purpose of the study

To evaluate the relationship of cardiac-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI) and brachiocephalic artery ultrasound findings and lipid profile in asymptomatic working-age patients with subclinical hypothyroidism.

### Materials and methods

The design of the study involved a cross-sectional cohort analysis of data from 70 working-age patients with varying hormonal statuses of the thyroid gland but without clinical signs of chronic cerebral circulatory insufficiency. Patients were divided into two groups based on their thyroid gland hormonal status: Group 1: 46 patients with laboratory-confirmed hypothyroidism (TSH level > 4.0 mMU/l with normal

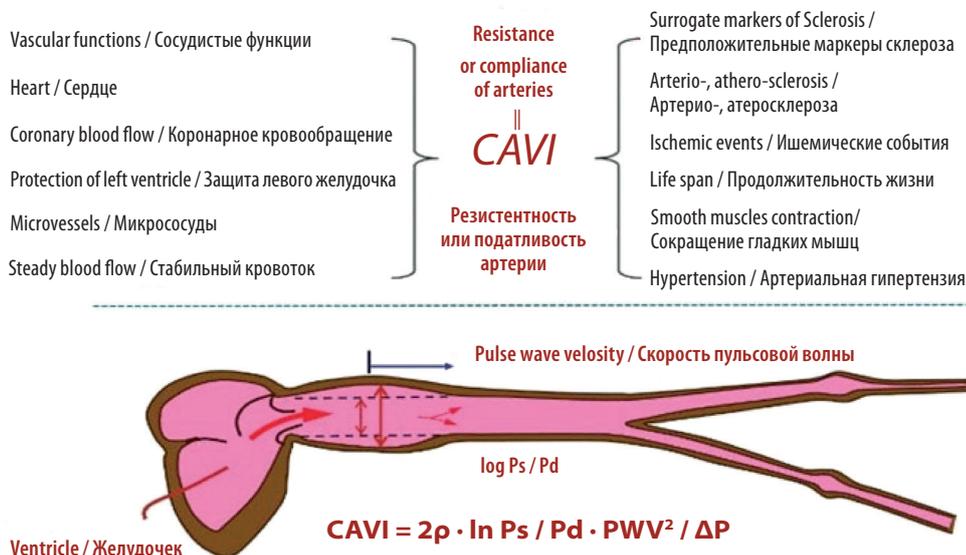


Figure 5.  
Roles of the cardio-ankle vascular index (CAVI) in resistance or compliance of the artery as a surrogate marker of arteriosclerosis and also vascular function [39–42]

Рисунок 5.  
Роль сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) в оценке сосудистой жесткости и податливости восходящей аорты, как одного из маркеров атеросклероза [39–42]

Table 2.  
Characteristics  
of the patients  
with different thyroid  
hormone statuses,  
which increase  
cardiovascular risk

Таблица 2.  
Характеристики  
пациентов с различным  
гормональным статусом  
щитовидной железы,  
увеличивающие  
сердечно-сосудистый  
риск

Characteristics*/ Признак*	Subclinical hypothyroidism/ Субклинический гипотиреоз (n = 46)	Normal thyroid function/ Нормальная функция щитовидной железы (n = 24)
Female, % (n)/ Женщины, % (n)	89.1 (41)	83.3 (20)
Male, % (n)/ Мужчины, % (n)	10.9 (5)	16.7 (4)
Age, years/ Возраст, лет	53.2 ± 4.01	51.8 ± 5.11
Smoking, % (n)/ Курение, % (n)	15.2 (7)	20.8 (5)
Obesity class I (BMI = 30–35 kg/m <sup>2</sup> )/ Ожирение I степени (ИМТ = 30–35 кг/м <sup>2</sup> )	39.1 (18)	37.5 (9)
<b>Arterial hypertension/ Артериальная гипертензия</b>		
Stage 1, % (n)/ 1-й степени, % (n)	28.3 (13)	29.2 (7)
Stage 2, % (n)/ 2-й степени, % (n)	71.7 (33)	70.8 (17)
Stage 3, % (n)/ 3-й степени, % (n)	–	–

Note: \* – no differences were found in the main characteristics of the established patient groups

Примечание: \* – по основным характеристикам групп пациентов различий не выявлено

free thyroid hormone fractions) and Group 2: 24 patients without thyroid dysfunction. These groups were comparable in terms of age, gender composition, presence and severity of hypertension, family history of early cardiovascular events, and smoking habits (see Table 2). Prior to inclusion in the study, none of the patients had received levothyroxine therapy, iodine-containing or antithyroid drugs, or lipid-lowering therapy with statins.

All patients underwent an ultrasound examination of the carotid arteries (CA). The procedure was performed with the patient lying on their back after a short rest. The examination included an analysis of the structural and functional state of the following arteries:

- Common carotid arteries
- Internal carotid arteries
- External carotid arteries
- Subclavian arteries
- Vertebral arteries in segments V1 and V2

The assessment included the following parameters:

1. Patency and anatomical features of the arteries.
2. Speed and spectral Doppler parameters of the precerebral basin.
3. Thickness of the intima-media complex (IMC) of the common carotid arteries.
4. Presence of atherosclerotic lesions with detailed characteristics, including:
  - Extent of atherosclerotic lesions
  - Percentage of stenosis
  - Surface condition

- Echogenicity
- Heterogeneity
- Signs of calcification of the atherosclerotic plaque (ASP)

The severity of stenosis of the precerebral arteries was determined using the European Carotid Surgery Trial (ECST) criteria. This involved calculating the ratio of the initial inter-arterial diameter of the artery at the site of stenosis to the lumen diameter of the analyzed artery at the site of stenosis, expressed as a percentage.

Unstable ASP was identified based on ultrasound criteria obtained through visual assessment on a gray scale, which included:

- Hypo- and anechoic plaque structure
- Heterogeneous plaque structure
- Signs of an uneven surface of the ASP

To assess regional (segmental) vascular stiffness and prognosis of atherosclerosis, we used the method of volumetric sphygmography on the VaSera-1000 device (Fukuda Denshi). The CAVI index was calculated from ECG, phonocardiogram (PCG), wave registration of the brachial and tibial arteries, using a special algorithm for calculations (Figure 3 and 4). According to the recommendations of the creators of the VaSera device, CAVI values of 9.0 and higher are considered pathological. The ABI measurement is conducted simultaneously with the CAVI stiffness index measurement (5–10 min). To measure ABI, it is enough to replace the ankle cuffs with finger cuffs, without changing the patient's position, and press "Start" (+ 3–5 min). Interpretation of data for asymptomatic patients was conducted according to the 2016 the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC) (AHA/ACC) Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary [45]: the norm corresponds to the result in which both legs have values of  $1.00 \leq \text{ABI} < 1.4$ .

Determination of biochemical parameters of the lipid spectrum was carried out using an automatic biochemical analyzer Architect c4000 (Abbott, USA). Material for the study was collected from the cubital vein in the morning, strictly on an empty stomach. Lipidemia was diagnosed taking into account the characteristics of the lipidogram and included determination of the level of TC, TG, LDL-C, HDL-C, low- and high-density apolipoproteins.

Statistical analysis of the obtained data was performed using Excel and Statistica software (version 10.0, StatSoft, Inc., USA). The following statistical methods were applied:

**1. Reliability of Data.** Data were considered reliable, and differences between indicators were deemed significant if the error-free prediction value was equal to or greater than 95% ( $p < 0.05$ ).

**2. Assessment of Differences.** The  $\chi^2$  goodness-of-fit test or Fisher's exact test (F) was used

to assess differences between independent samples on a qualitative basis.

**3. Correlation Analysis.** To determine the mutual influence of two characteristics, correlation analysis was conducted depending on the type of data presented. For normally distributed data, the Pearson method was used. For data that deviated from a normal distribution, the Spearman method was employed. The significance, direction of association, and strength of correlation interactions were interpreted based on the correlation coefficient ( $r$ ) as follows:  $r < 0.3$  – weak correlation,  $0.3 < r < 0.69$  – moderate correlation,  $r > 0.7$  or more – strong correlation.

This comprehensive approach to data analysis ensured the reliability and significance of the findings.

## Results and discussion

The study of lipid metabolism parameters demonstrated statistically significantly higher group average values of TC ( $5.9 \pm 0.12$  mmol/l versus  $4.8 \pm 0.15$  mmol/l ( $p < 0.05$ )), LDL-C ( $3.9 \pm 0.14$  mmol/l versus  $2.8 \pm 0.16$  mmol/l ( $p < 0.01$ )), ApoB ( $1.2 \pm 0.03$  versus  $0.8 \pm 0.04$  ( $p < 0.01$ )) and values of the ApoB/ApoA1 ratio ( $0.8 \pm 0.05$  versus  $0.5 \pm 0.02$  ( $p < 0.05$ )), atherogenic coefficient (AC) ( $4.6 \pm 0.2$  versus  $2.8 \pm 0.22$  ( $p < 0.001$ )) and lower levels of proatherogenic HDL cholesterol ( $1.0 \pm 0.09$  mmol/l versus  $1.3 \pm 0.06$  mmol/l ( $p < 0.05$ )) in the group of patients with subclinical hypothyroidism relative to the result of the group without thyroid dysfunction (Table 3). In patients with subclinical hypothyroidism, compared with patients without thyroid dysfunction, there was a higher proportion of people with increased total cholesterol (95.7% ( $n = 44$ ) versus 75.0% ( $n = 18$ ) ( $\chi^2 = 6.65$ ;  $p < 0.05$ )) and LDL-C (93.5% ( $n = 43$ ) vs. 70.8% ( $n = 17$ ) ( $\chi^2 = 6.60$ ;  $p < 0.05$ )).

According to the WHO classification (D. Fredrickson, 1965) [7], in patients with subclinical hypothyroidism the proportion of people with the atherogenic type of hyperlipidemia was higher than in patients without thyroid dysfunction (93.5% ( $n = 43$ ) versus 70.8% ( $n = 17$ ) ( $\chi^2 = 6.60$ ;  $p < 0.05$ )). We established type IIa hyperlipidemia in 84.8% ( $n = 39$ ) of patients in the group with subclinical hypothyroidism versus 62.5% ( $n = 15$ ) among patients without thyroid dysfunction ( $\chi^2 = 4.44$ ;  $p < 0.05$ ). We identified type IIb hyperlipidemia in 8.7% ( $n = 4$ ) of patients with subclinical hypothyroidism and 8.3% ( $n = 2$ ) of patients with normal thyroid function.

The study revealed that there were no ultrasound indications of hemodynamically significant stenosing atherosclerotic lesions in the carotid arteries among the examined working-age patients with varying thyroid hormonal statuses. This includes patients without signs of chronic cerebral circulatory insufficiency. The findings are summarized in Table 4.

We diagnosed ultrasound signs of atherosclerosis of the carotid arteries in 71.7% ( $n = 33$ ) of patients with subclinical hypothyroidism versus 45.5% ( $n = 11$ ) in people with normal thyroid function ( $\chi^2 = 4.53$ ;  $p < 0.05$ ). In the group of patients with thyroid hypofunction the proportion of people with multivessel atherosclerotic lesions was higher (32.6% ( $n = 15$ ) versus 8.3% ( $n = 2$ ) ( $\chi^2 = 5.05$ ;  $p < 0.05$ ), one or a combination of several signs of ASP instability (69.6% ( $n = 32$ ) versus 33.3% ( $n = 8$ ) ( $\chi^2 = 8.45$ ;  $p < 0.01$ )) thickening of the intima-media complex of the CCA more than 0.9 mm was observed in 76.1% ( $n = 35$ ) of patients with subclinical hypothyroidism versus 54.2% ( $n = 13$ ) of patients without thyroid dysfunction ( $\chi^2 = 6.41$ ;  $p < 0.05$ ).

We have established a direct, moderately strong correlation between increased TSH levels and the atherogenic type of hyperlipidemia ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.01$ ), atherosclerotic ( $r = 0.58$ ;  $p < 0.01$ ), multivessel ( $r = 0.54$ ;  $p < 0.05$ ) damage to the carotid arteries, the presence of signs of instability of the ASP ( $r = 0.64$ ;  $p < 0.01$ ).

The group average values of CAVI in the group of patients with subclinical hypothyroidism did not differ significantly from the result obtained in patients without thyroid dysfunction: R-CAVI was 7.7 (6.5-8.3) and 8.0 (6.47-9.2), L-CAVI – 7.3 (6.2-8.3) and 7.6 (6.7-8.9). We did not find

Characteristics/ Показатель	Subclinical hypothyroidism/ Субклиниче- ский гипоти- реоз (n = 46)	Normal thyroid function/ Нормальная функция щито- видной железы (n = 24)
TC, mmol/L/ ОХ, ммоль/л	$5.9 \pm 0.12^*$	$4.8 \pm 0.15$
LDL-C, mol/L/ ХС-ЛПНП, моль/л	$3.9 \pm 0.14^{**}$	$2.8 \pm 0.16$
HDL-C, mmol/L/ ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1.0 \pm 0.09^*$	$1.3 \pm 0.06$
AC = (TC-HDL)/HDL/ КА (ОХ – ЛПВП)/ЛПВП	$4.6 \pm 0.2^{***}$	$2.8 \pm 0.22$
TG, mmol/L/ ТГ, ммоль/л	$1.7 \pm 0.13$	$1.8 \pm 0.15$
ApoA1, g/L/ АпоА1, г/л	$1.4 \pm 0.05$	$1.5 \pm 0.04$
apoB, g/L/ АпоВ, г/л	$1.2 \pm 0.03^{**}$	$0.8 \pm 0.04$
apoB/apoA1/ АпоВ/АпоА1	$0.8 \pm 0.05^*$	$0.5 \pm 0.02$

Note: \* – reliability of the difference of the characteristics when comparing with the group of patients with normal thyroid hormone status at  $p < 0.05$ ; \*\* – at  $p < 0.01$ ; \*\*\* – at  $p < 0.001$ ; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; AC – atherogenic coefficient; apoB – apolipoprotein B; apoA1 – apolipoprotein A1

Примечание: \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов с нормальным гормональным статусом щитовидной железы при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности, рассчитанный по формуле  $КА = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$ , АпоВ и АпоА1 – аполипротеины низкой и высокой плотности

Table 3. Characteristics of the lipid spectrum of the patients included in the study with subclinical hypothyroidism and normal thyroid function

Таблица 3. Характеристики липидограммы включенных в исследование пациентов с субклиническим гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы

Table 4.  
Signs of atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries in patients with subclinical hypothyroidism and in those with normal thyroid function

Таблица 4.  
Признаки атеросклеротического поражения каротидных артерий у пациентов с субклиническим гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы

Signs/ Показатель	Subclinical hypothyroidism/ Субклинический гипотиреоз (n = 46)	Normal thyroid function/ Нормальная функция щитовидной железы (n = 24)
Atheroma, % (n)/ Наличие АСБ, % (n)	71.7 (33)*	45.5 (11)
Atheroma (0–50%), % (n)/ АСБ (0–50%), % (n)	56.5 (26)	41.7 (10)
Atheroma (50–70%), % (n)/ АСБ (50–70%), % (n)	15.2 (7)	4.2 (1)
Atheroma (> 70%), % (n)/ АСБ (более 70%), % (n)	0	0
Univasular lesion, % (n)/ Однососудистое поражение, % (n)	39.1 (18)	37.5 (9)
Multivessel lesion (> 2 vessels), % (n)/ Многососудистое поражение (более 2-х сосудов), % (n)	32.6 (15)*	8.3 (2)
Signs of atheroma instability, % (n)/ Признаки нестабильной АСБ, % (n)	69.6 (32)**	33.3 (8)
Heterogeneous structure of atheroma, % (n)/ Гетерогенная структура АСБ, % (n)	65.2 (30)*	33.3 (8)
Atheroma rough surface, % (n)/ Неровность поверхности АСБ, % (n)	6.5 (3)	0
ССА ИМС, мм/ КИМ ОСА, мм	1.1±0.19*	0.75±0.15
ССА ИМС > 0.9 mm, % (n)/ КИМОСА > 0,9 мм, % (n)	76.1 (35)	54.2 (13)

Note: \* – reliability of the difference of characteristics when comparing with the group of patients with normal thyroid hormone status at  $p < 0.05$ ; \*\*at  $p < 0.01$ ; ИМС – intima-media complex, ССА – common carotid artery

Примечание: \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов с нормальным гормональным статусом щитовидной железы при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , АСБ – атеросклеротическая бляшка, КИМ – комплекс интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия

a relationship between CAVI and the presence of atherosclerotic lesions of the carotid arteries, ultrasound signs of plaque instability in the carotid arteries ( $p = 0.073$  and  $p = 0.163$ ).

The group average ABI values in the group of patients with normal thyroid function were higher than in the group of patients with subclinical hypothyroidism and were: R-ABI 1.14 (1.04-1.26) versus 1.04 (0.84-1.13) and L-ABI 1.19 (1.13-1.22) versus 1.05 (0.86-1.09) ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively). We divided patients within the groups into subgroups: with normal ABI values (both legs had values of  $1.00 \leq \text{ABI} < 1.4$ ); “low” when at least one leg had a value  $< 1.00$ , and “high” when at least one leg was  $\geq 1.40$  or incompressible and the other leg was high/incompressible or normal.

We found in the group of patients with subclinical hypothyroidism the proportion with a low ABI index was statistically significantly higher: 34.7% ( $n = 16$ ) versus 12.5% ( $n = 3$ ) ( $F = 0.057$ ;  $p < 0.05$ ). There were no patients with an ABI index  $\geq 1.40$  in both groups. We established a direct association between a reduced ABI value in one of the legs and the presence of ultrasound signs of multivessel atherosclerotic lesions of the carotid system ( $r = 0.337$ ,  $p < 0.001$ ). We established a negative association between a decrease in ABI index  $< 1.00$  and atherogenic type IIa hyperlipidemia ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.05$ ).

Recent epidemiological studies have demonstrated an inverse relationship between TSH levels – primarily in individuals with overt hypo-

and hyperthyroidism – and the values of TC and LDL [7, 14, 22–25]. However, the issues of secondary hyperlipidemia in subclinical hypothyroidism, as well as the influence of TSH and free fractions of thyroid hormones on the values of HDL-C, TG, and apolipoproteins, remain poorly understood. Our data support the formation of secondary hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism, combined with a deficiency in HDL and confirm a more aggressive course of atherogenesis. This is illustrated through ultrasound visualization of atherosclerotic changes in the carotid arteries, in comparison with individuals without thyroid dysfunction. Evidence of early vascular remodeling processes and an independent risk factor for the development of transient ischemic attacks and stroke is a thickening of the intima-media complex of the common carotid artery of more than  $0.9 \pm 0.1$  mm [46].

In the group of patients with subclinical hypothyroidism the obtained average group value of BMI ( $1.1 \pm 0.19$  versus  $0.75 \pm 0.15$ ;  $p < 0.05$ ) and higher proportion of persons with IMT CCA  $> 0.9$  mm (76.1% ( $n = 35$ ) versus 54.2% ( $n = 13$ ) ( $\chi^2 = 6.41$ ;  $p < 0.05$ )) in comparison with data from patients without thyroid dysfunction indicate the need for a more in-depth study of cause-and-effect relationships and development preventive algorithms for cardiovascular accidents in this category of people.

Disability at an early age and high mortality in working-age patients due to cardiovascular

pathology coupled with the high costs of outpatient and inpatient treatment place a significant financial burden on the budgets of both developed and developing countries. This includes expenses for rehabilitation, preferential provision, and complex interventional/surgical treatments. These challenges underscore the urgent need to introduce new scientifically based principles for the stratification of cardiovascular risk groups. More effective prevention strategies, including antiatherogenic approaches, are essential, particularly for comorbid patients.

A number of large studies over the past decade have demonstrated that arterial stiffness is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the population. Its prognostic value is notably high at the preclinical stages of disease development. Most literature sources use an isolated estimate of CAVI values  $> 0.9$ . In our study, a third of the patients exhibited a significant decrease in the CAVI value. Interestingly, these same patients also had multivessel carotid artery disease as determined by ultrasound. This discrepancy can be attributed to significant atherosclerotic lesions, including those in peripheral arteries. Specifically, patients with subclinical hypothyroidism had a higher proportion with a reduced ABI value (34.7% versus 12.5%). ABI reflects peripheral circulation in smaller diameter arteries, which are less susceptible to calcification.

In addition, we established a direct association between a reduced ABI value in at least one leg and the presence of an atherogenic type of hyperlipidemia ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.05$ ), as well as ultrasound signs of multivessel atherosclerotic lesions in the carotid system ( $r = 0.337$ ,  $p < 0.001$ ). This observation suggests that comorbid patients with subclinical hypothyroidism are predisposed to a more aggressive course of atherogenesis and the initiation of “rapid vascular aging”.

Our results underscore the necessity for timely correction of cardiovascular risk factors and emphasize the importance of diagnosing atherosclerotic processes not only at the stage of fully formed atherosclerotic plaques (via ultrasound examination of the vascular bed and radiation

diagnostic methods) but also at the microlevel. There is a need for the active implementation of a combined analysis of vascular stiffness in practical healthcare utilizing the characteristics of the main blood flow (CAVI alongside with ABI results). This approach enables an objective assessment providing valuable information about the true state of blood circulation in this patient category.

## Conclusion

In clinically healthy working-age patients with subclinical hypothyroidism the proportion of individuals with ultrasound signs of multivessel atherosclerotic lesions of the carotid arteries is higher. Additionally, precerebral atherosclerosis occurs against the background of atherogenic type IIa secondary hyperlipidemia combined with insufficiency of antiatherogenic HDL-C, in comparison to individuals without thyroid dysfunction. The etiopathogenetic mechanisms of “early vascular aging”, the criteria for stratification of risk groups for atherosclerosis-associated cardiovascular diseases, the selection of diagnostic algorithms for visualizing preclinical stages of atherogenesis, and timely antiatherogenic strategies in asymptomatic patients with comorbid thyroid pathology require further exploration.

Active implementation in practical healthcare of the assessment of regional (segmental) vascular stiffness using volumetric sphygmography based on the characteristics of the main (CAVI) and peripheral (ABI) blood flow can be proposed for diagnosing preclinical stages of atherogenesis in comorbid patients with endocrinopathies. Verification of a stenosing hemodynamically significant or non-hemodynamically significant atherosclerotic lesion of the coronary arteries, irrespective of the clinical component, is a factor of high cardiovascular risk necessitating immediate correction of hyperlipidemia.

**Conflict of interest:** none.

**Конфликт интересов:** незаявлен.

## REFERENCES

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019 : *WHO Bulletin*. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (accessed 15.03.2024).
2. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, iss. 34, pp. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Capaeva N.L., Petrova E.B., Pleshko A.A. Pozhiloy pacient s ostrym koronarnym sindromom: osobennosti vedeniya v period pandemii COVID-19 [Elderly patient with acute coronary syndrome: features of management during the COVID-19 pandemic]. *Neotlozh kardiologiya i kardiovaskulyar riski*, 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1395–1405. (in Russian).
4. Pahwa R., Goyal A., Jialal I. Chronic Inflammation. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 7. PMID: 29630225.
5. Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2018, vol. 137(12), pp. e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
6. Pobivanceva N.F. Obosnovanie tekhnologij organizacii medicinskoj pomoshchi pacientam s vysokim kardiovaskulyarnym riskom na primere Brestskoj oblasti (chast 1) [Substantiation of technologies for the organization of medical care for patients with high cardiovascular risk on the example of the Brest region (part 1)]. *Neotlozh kardiologiya i kardiovaskulyar riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1234–1238. (in Russian).

7. Petrova E., Shishko O., Statkevich T., et al. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus*, 2022, vol. 14(6), pp. 814–829. doi: 10.34883/PI.2022.14.6.010. (in Russian).
8. Zhou M., Wang H., Zeng X. et al. Mortality, Morbidity and Risk Factors in China and Its Provinces. *Lancet*, 2019, vol. 394(10204), pp. 1145–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
9. Shimizu Y., Yamanashi H., Honda Y. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Structural Atherosclerosis, and Functional Atherosclerosis in Older Japanese. *Nutrients*, 2022, vol. 15(1), pp. 183. doi: 10.3390/nu15010183.
10. Gupta R., Guptha S., Sharma K. K., et al. Regional variations in cardiovascular risk factors in India: India heart watch. *World J Cardiol*, 2012, vol. 4(4), pp. 112–20. doi: 10.4330/wjc.v4.i4.112.
11. Ward N.C., Nolde J.M., Chan J. et al. Lipoprotein (a) and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2021, vol. 23, no. 12, pp. 44. doi: 10.1007/s11906-021-01161-6.
12. Davidson M.H. *Overview of Cholesterol and Lipid Disorders*. Reviewed/Revised Jul 2023.
13. Ganda O.P. Dyslipidemia: Pathophysiology, evaluation, and management. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000
14. Ameen M. Evaluation of Different Levels Thyroid Dysfunction in Patients having Diffuse Goiter from Rawalpindi and Islamabad. *J Clin Epigenet*, 2017, vol. 3, pp. 2472–1158. doi: 10.21767/2472-1158.100065.
15. Gutch M., Rungta S., Kumar S., et al. Thyroid functions and serum lipid profile in metabolic syndrome. *Biomed J*, 2017, vol. 40(3), pp. 147–153. doi: 10.1016/j.bj.2016.12.006.
16. Delitala A.P., Filigheddu F., Orrù M. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, vol. 25(12), pp. 1104–1110. doi: 10.1016/j.numecd.2015.09.001.
17. Chen Y., Wu X., Wu R. et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep*, 2016, vol. 19(6), pp. 26174. doi: 10.1038/srep26174.
18. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2016, vol. 133(4), pp. e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
19. Abdel-Gayoum A.A. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. *Saudi Med J*, 2014, vol. 35(12), pp. 1469–1476.
20. Liu H., Peng D. Association between thyroid dysfunction and dyslipidemia. *Endocr Connect*, 2022, vol. 11(2), pp. e210002. doi: 10.1530/EC-21-0002.
21. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I. et al. Thyroid dysfunction and arterial wall remodeling. *In Vivo*, 2020, vol. 34(6), pp. 3127–3136. doi: 10.21873/invivo.12147.
22. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2018, *Circulation*. vol. 137(12), pp. e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
23. Petrova E.B., Shishko O.N., Statkevich T.V., et al. Dyslipidemia and severity of atherosclerotic coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna Bulletin*, 2022, vol. 24(3), pp. 306–316. doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316. (in Russian).
24. Peixoto de Miranda É.J., Bittencourt M.S., Goulart A.C., et al. Lack of Association Between Subclinical Hypothyroidism and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in a Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil. *Am J Hypertens*, 2017, vol. 30(1), pp. 81–87. doi: 10.1093/ajh/hpw117.
25. Shin D.J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem*, 2003, vol. 278(36), pp. 34114–34118. doi: 10.1074/jbc.M305417200.
26. Knapp M., Lisowska A., Sobkowicz B., et al. Myocardial perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Med Sci*, 2013, vol. 58(1), pp. 44–49. doi: 10.2478/v10039-012-0068-9.
27. Liu H., Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr Connect*, 2022, vol. 11(2), pp. e210002. doi: 10.1530/EC-21-0002.
28. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr*, 2018, vol. 31(30), pp. 234–245. doi: 10.2337/ds18-0009.
29. Su X., Chen X., Peng H., Song J., et al. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, vol. 22(3), pp. 326–339. doi: 10.17305/bjbm.2021.6606.
30. Gao N., Zhang W., Zhang Y.Z. et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2013, vol. 227, pp. 18–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070.
31. Kim H., Kim T.H., Kim H.I., Park S.Y. et al. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2017, vol. 12 (7), pp. e0182090. doi: 10.1371/journal.pone.0182090.
32. Andersen M.N., Olsen A.S., Madsen J.C. et al. C. Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, vol. 101(11), pp. 4170–4177. doi: 10.1210/jc.2016-2226.
33. Li X., Wang Y., Guan Q. et al. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, vol. 87(1), pp. 1–9. doi: 10.1111/cen.13338.
34. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb*, 2017, vol. 24 (7), pp. 643–659. doi: 10.5551/jat.39917.
35. Zhao T., Chen B., Zhou Y. et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*, 2017, vol. 7(10), pp. e016053. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016053.
36. Shishikura D. Noninvasive imaging modalities to visualize atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, vol. 6(4), pp. 340–353. doi: 10.21037/cdt.2015.11.07.
37. Si D., Ni L., Wang Y. et al. A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, vol. 18(1), pp. 81. doi: 10.1186/s12872-018-0821-5.
38. Chistiakov D.A., Revin V.V., Sobenin I.A. et al. Vascular endothelium: functioning in norm, changes in atherosclerosis and current dietary approaches to improve endothelial function. *Mini Rev Med Chem*, 2015, vol. 15(4), pp. 338–350. doi: 10.2174/1389557515666150226114031.
39. Sun Ch.-K. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as an Indicator of Arterial Stiffness. *Integr Blood Press Control*, 2013, vol. 30(6), pp. 27–38. doi: 10.2147/IBPC.S34423.
40. Sumin A.N., Shcheglova A.V. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index – what we know and what we strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2021, vol. 17(4), pp. 619–627. doi: 10.20996/1819-6446-2021-08-09. (in Russian).
41. Saiki A. et al. The arterial stiffness estimated using CAVI in healthy subjects increases linearly with aging. *J Atheroscler Thrombos*, 2020.
42. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*, 2021, vol. 78(6), pp. 493–501. doi: 10.1016/j.jicc.2021.07.011.
43. Królczuk J., Piotrowicz K., Chudek J. et al. Clinical examination of peripheral arterial disease and ankle-brachial index in a nationwide cohort of older subjects: practical implications. *Aging Clin Exp Res*, 2019, vol. 31(10), pp. 1443–1449. doi: 10.1007/s40520-018-1095-6.
44. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 2012, vol. 34, pp. 290–296.
45. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. The 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med*. 2017, vol. 22(3), pp. NP1–NP43. doi: 10.1177/1358863X17701592.
46. Moskalenko Yu.E., Kravchenko T.I. Physiological and pathophysiological mechanisms of intracranial hemo- and liquorodynamics. *J Fundamental Med Biol*, 2017, vol. 4, pp. 3–11. (in Russian).

Поступила: 08.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2137>

# ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОТЯЖЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: НАХОДКИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Н.П. Стриго, В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.П. Бурый, И.Л. Татарницкая, Л.П. Сапун

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»  
e-mail: strygo@yandex.ru

УДК 616.132.2-089.81-073.756.8

**Ключевые слова:** коронарная ангиопластика, стентирование, протяженные поражения коронарных артерий, скаффолд, стент, оптическая когерентная томография, неинтима, эвагинации коронарных артерий.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.П. Стриго, В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.П. Бурый, И.Л. Татарницкая, Л.П. Сапун. Особенности ремоделирования сосудистой стенки после эндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронарных артерий: находки оптической когерентной томографии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2137–2145.

**Цель.** Изучить особенности ремоделирования коронарных артерий на основе анализа результатов оптической когерентной томографии после коррекции протяженных поражений коронарных артерий.

**Материал и методы.** В настоящее исследование включены 80 пациентов, которым на базе РНПЦ «Кардиология» была выполнена эндоваскулярная коррекция протяженных (более 25 мм) поражений коронарных артерий. Пациенты в рандомном порядке были разделены на две группы: основная группа (ОГ) в количестве 40 пациентов – коррекция поражений с помощью биodeградируемого сосудистого скаффолда BVS Absorb и контрольная группа (КГ) в количестве 40 пациентов – коррекция поражений с помощью металлического стента с медикаментозным покрытием (эверолимус) Xience V/Xience Pro.

**Результаты.** При проведении ОКТ исследования после процедуры имплантации площадь просвета внутри стента/скаффолда достоверно отличалась между группами и составляла  $6,89 \pm 1,93$  мм<sup>2</sup> в ОГ и  $8,33 \pm 2,94$  мм<sup>2</sup> в КГ. На 12-месячном контроле произошло достоверное снижение площади просвета в ОГ и КГ: до  $6,13 \pm 2,30$  мм<sup>2</sup> и  $7,72 \pm 3,11$  мм<sup>2</sup> соответственно. Анализ фрагментов имплантов показал достоверное различие в частоте встречаемости между ОГ и КГ малаппозиционированных страт как исходно (1,29% против 1,56%), так и на 12-месячном контроле (0,19% против 0,38% в КГ). Количество протрудирующих страт в свою очередь было достоверно выше в ОГ (2,26% против 0,14%). Наблюдалась значимая разница

в характере покрытия стентов/скаффолдов на 12-месячном контроле: неинтима более равномерно распределялась в ОГ с минимальной толщиной 50 мкм против 40 мкм, при этом встречаемость непокрытых эндотелием страт была существенно ниже в ОГ, чем в КГ – 1,26% против 12,6%. В обеих группах было выявлено развитие эвагинаций сосудистой стенки в месте имплантации с существенными различиями между группами: в КГ было выявлено 2 таких пациента (5%) с общим объемом эвагинаций 5,4 мм<sup>3</sup> и максимальной глубиной до 0,58 мм, в то время как в ОГ обнаружилось 12 таких пациентов (30%) с общим объемом эвагинаций 148,3 мм<sup>3</sup> и максимальной глубиной до 1,64 мм. При этом у пациента из ОГ с максимальным объемом, количеством и глубиной эвагинаций у единственного во всей выборке отмечен подтвержденный тромбоз в скаффолде.

**Заключение.** Биodeградируемые скаффолды Absorb BVS имеют более ровное и полное покрытие неинтимой на 12-месячном контроле в сравнении с металлическими стентами Xience V/Xience Pro. При этом артерии в местах имплантации скаффолдов Absorb BVS имеют значительно большую склонность к образованию выпячиваний сосудистой стенки – эвагинаций. Образованием этих эвагинаций можно объяснить большую склонность к тромбозам коронарных артерий в зоне установки импланта. По мере деградации скаффолда количество и объем эвагинаций снижается, таким образом можно ожидать и снижения числа возможных негативных исходов.

# CHARACTERISTICS OF VESSEL WALL REMODELING AFTER ENDOVASCULAR CORRECTION OF LONG CORONARY LESIONS: OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS

N. Strygo, V. Stelmashok, O. Polonetsky, A. Zatsepin, A. Zakharevich, A. Buryi, I. Tataritskaya, L. Sapun

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»

**Key words:** scaffold, stent, coronary angioplasty, long coronary lesions, percutaneous intervention, optical coherence tomography, neointima, coronary artery evagination.

**FOR REFERENCES.** N. Strygo, V. Stelmashok, O. Polonetsky, A. Zatsepin, A. Zakharevich, A. Buryi, I. Tataritskaya, L. Sapun. Characteristics of vessel wall remodeling after endovascular correction of long coronary lesions: optical coherence tomography findings. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2137–2145.

**Aim.** To examine the mechanisms of coronary artery vessel wall remodeling based on the analysis of the results of optical coherence tomography after correction of long coronary lesions.

**Material and methods.** This study includes 80 patients who underwent endovascular correction of long (more than 25 mm) coronary lesions at the Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. The patients were randomly divided into two groups: the main group (MG) of 40 patients – lesion correction with bio-degradable vascular scaffolds BVS Absorb and the control group (CG) of 40 patients – correction of lesions with drug-eluting metal stent Xience V/Xience Pro.

**Results.** In OCT study after implantation procedure, the lumen area inside the stent/scaffold was statistically different between groups and was  $6.89 \pm 1.93$  mm<sup>2</sup> in the main group and  $8.33 \pm 2.94$  mm<sup>2</sup> in the control group. At the 12-month follow-up, there was a significant decrease in the lumen area in the main and control groups: to  $6.13 \pm 2.30$  mm<sup>2</sup> and  $7.72 \pm 3.11$  mm<sup>2</sup>, respectively. Analysis of implant fragments revealed a significant difference in the incidence of strut malposition between the MG and CG both initially (1.29% versus 1.56%) and at 12-month follow-up (0.19% versus 0.38% in the control group). The number of protruding struts, in turn, was significantly higher in the main group (2.26% versus 0.14%). There was a significant difference in mechanisms of stents/scaffolds neointimal coverage at the 12-month control: the neointima was more smoothly

distributed in the main group with minimum thickness of 50 μm versus 40 μm in control, while the incidence of uncovered struts was significantly lower in the main group than in the control group – 1.26% versus 12.6%. In both groups, the development of evaginations of the vascular wall at the site of implantation was revealed with significant differences between the groups: in the control group, 2 such patients (5%) were identified with a total volume of evaginations of 5.4 mm<sup>3</sup> and a maximum depth of up to 0.58 mm, while in the MG there was 12 such patients (30%) with a total volume of evaginations of 148.3 mm<sup>3</sup> and a maximum depth of up to 1.64 mm. Moreover, one patient from the main group with the maximum volume, number and depth of evaginations was the only one in the entire sample with confirmed thrombosis in the scaffold.

**Conclusion.** Scaffolds Absorb BVS have smoother and more complete neointimal coverage at 12-month follow-up compared to Xience V/Xience Pro metal stents. At the same time, arteries at the sites of implantation of Absorb BVS scaffolds have a significantly greater tendency to form big protrusions of the vascular wall – evaginations. The formation of these evaginations can explain greater tendency to thrombosis of the coronary arteries in the area of the implanted device. With scaffold degradation the number and volume of evaginations decreases, so we can expect a decrease in the number of possible negative outcomes.

## Актуальность

Биодеградируемые скаффолды Absorb BVS применялись в клинической практике на протяжении более 10 лет начиная с 2006 года, отдалённые клинические результаты их применения изучены достаточно хорошо [1, 2, 3, 4, 5] и в целом были сопоставимы с металлическими стентами с лекарственным покрытием. Вместе с тем в ряде работ отмечалась тенденция к более частым случаям тромбоза скаффолда [6, 7]. Исторически применение покрытых стентов первого поколения сопровождалось относительно большим количеством поздних и очень поздних тромбозов внутри стента [8, 9]. Связывалось это

как со специфической реакцией на материал покрытия стента, так и с большим количеством непокрытых эндотелием страт стентов [10]. Эвагинации и аневризматические трансформации коронарных артерий также наблюдалась со времен появления первых покрытых стентов, однако с появлением покрытых стентов нового поколения количество выявленных эвагинаций/аневризматических трансформаций артерий значительно снизилось [11]. Доказано, что эвагинации и аневризматические трансформации артерий создают турбулентный поток в области коронарной стенки и таким образом могут являться причиной тромбообразования в зонах их развития [12].

Вместе с тем, механизмы ремоделирования сосудистой стенки после имплантации биодеградируемых сосудистых скаффолдов в мировой литературе недостаточно изучены, а причины более частых случаев тромбоза скаффолдов, упоминающиеся в ряде исследований [6, 7, 20–22], не совсем понятны. В связи с этим мы считаем необходимым и целесообразным изучение механизмов ремоделирования сосудистой стенки на ОКТ исследовании после коррекции протяженных поражений с помощью биодеградируемых сосудистых скаффолдов в сравнении с металлическими стентами с лекарственным покрытием, что и явилось целью данной работы.

## Материалы и методы

За период с 2013 по 2018 годы на базе РНПЦ «Кардиология» нами была выполнена эндоваскулярная коррекция протяженных (более 25 мм) поражений коронарных артерий у 80 пациентов со стабильной стенокардией напряжения или безболевого ишемией миокарда. Пациенты в рандомном порядке были разделены на две группы: основная группа (ОГ) в количестве 40 пациентов – коррекция поражений с помощью биодеградируемого сосудистого скаффолда BVS Absorb и контрольная группа (КГ) также в количестве 40 пациентов – коррекция поражений с помощью металлического стента Xience V/ Xience Pro. Оба девайса имеют цитостатическое лекарственное покрытие эверолимус. Процесс имплантации, кроме ангиографии, дополнительно контролировался проведением оптической когерентной томографии (ОКТ) у 34 пациентов (85%) в ОГ и у 27 пациентов (67,5%) в КГ. ОКТ выполнялась при помощи аппарата Illumien (St. Jude Medical / Abbott Vascular, США) с введением йодсодержащего рентгенконтрастного вещества в просвет коронарной артерии автоматическим инъектором в количестве 12–16 мл со скоростью 3,0–4,0 мл/с. После имплантации через 12,2±0,6 месяцев в ОГ и через 12,4±0,8 месяцев в КГ пациентам проводился клинический и ангиографический контроль. Также 34 пациентам (85%) в ОГ и 36 пациентам (90%) в КГ выполнена контрольная ОКТ зоны стентирования. После завершения данного исследования выполнялась обработка полученных данных, в процессе которой рассчитывались такие показатели, как минимальный, максимальный и средний диаметры просвета сосуда в зоне имплантации, площадь просвета сосуда, площадь просвета внутри скаффолда/стента, толщина и площадь неоинтимы на годовом контрольном исследовании. Подсчитано общее количество страт, количество мальаппозиционированных, протрудирующих страт, количество не покрытых эндотелем страт стентов/скаффолдов на годовом

контроле. Измерения проводились общепринятой методике [13, 14] с длиной шага измерений 1 мм. Кроме того, при формировании эвагинаций сосудистой стенки в зоне стентирования проводился количественный подсчет эвагинаций, их протяженности, глубины и площади на всем протяжении с шагом в один кадр (0,2–0,25 микрометра). Эвагинации сосудистой стенки по определялись как углубления в сосудистой стенке между стратами стента/скаффолда глубиной более толщины страт внутрисосудистого импланта (толщина балок + толщина покрытия). Для стента Xience V/Xience Pro она составляет более 90 мкм, для скаффолда Abbott BVS Absorb – более 160 мкм. Эвагинации расценивались нами как большие при глубине более 300 мкм. Мальаппозиционированные страты на ОКТ определялись как отстоящие от сосудистой стенки на расстояние больше толщины балок стента/скаффолда (90 и 160 мкм соответственно), протрудирующие – как выпирающие в просвет сосуда на меньшее расстояние. Не покрытые эндотелем страты определялись как страты с толщиной покрытия эндотелем менее 10 мкм на 12-месячном контроле.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5) и IBM SPSS Statistics (версия 21). Первоначально выполнялась проверка гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному закону, а также по критериям согласия Колмогорова-Смирнова. Для параметрически распределенных величин с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента; для изучения различий между несколькими показателями в динамике внутри одной и той же группы выполнялся парный тест Стьюдента. В случае несоответствия распределения величин нормальному закону с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался тест Манна-Уитни.

Количественные показатели представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Непараметрические количественные величины представлены как медиана, верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки ( $Me (Q1; Q3)$ ). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также указаны доли в процентах ( $n (\%)$ ). Результаты регрессионного анализа для непрерывных величин представлены в виде стандартизованной разности средних и границ 95 % доверительного интервала; для дихотомических величин – в виде отношения шансов и границ 95 % доверительного интервала.

### Результаты

В таблице 1 отражены клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по демографическим признакам, частоте перенесенных инфарктов миокарда, доле активно курящих и ранее куривших лиц, наличию сопутствующей патологии, состоянию сократительной способности левого желудочка, а также наличию кардиохирургических вмешательств или ЧКВ в анамнезе ( $p > 0,05$  во всех случаях).

При дальнейшем контроле по частоте встречаемости первичных (смерть, инфаркт миокарда, развитие несостоятельности прохо-

димости целевого поражения) и вторичных конечных точек (тромбоз в зоне импланта, несостоятельность проходимости и повторная реваскуляризация целевого сосуда) не было найдено статистически значимых различий в изучаемых группах как в среднесрочном, так и в долгосрочном периоде. Данные результаты подробно представлены в наших опубликованных ранее работах [15, 16]. Следует подробнее остановиться на встречаемости тромбоза стента/скаффолда при контрольном годовом исследовании, так как этот показатель представляется нам важным в рамках текущей публикации. Данные отражены в таблице 2.

В ОГ через 12 месяцев после проведенной процедуры выявлено два случая тромбоза: один случай реокклюзии скаффолда

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов

Признак	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
Возраст (лет), M±σ	56,1 ± 10,1	57,4 ± 7,6
Мужской пол, n (%)	34 (85 %)	29 (72,5 %)
Женский пол	6 (15 %)	11 (27,5 %)
Курильщики текущие, n (%)	8 (20 %)	6 (15 %)
Курившие в анамнезе, n (%)	15 (37,5 %)	17 (42,5 %)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,2 ± 4,5	30,9 ± 4,4
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (90 %)	37 (92,5 %)
Сахарный диабет, n (%)	5 (12,5 %)	9 (22,5 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	28 (70 %)	26 (65 %)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	2 (5 %)	3 (7,5 %)
Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) в анамнезе, n (%)	9 (22,5 %)	6 (15 %)
Фракция выброса левого желудочка, %	54,8 ± 8,5	53,8 ± 8,1

Table 1. Patient's baseline characteristics

Parameter	Main group (n = 40)	Control group (n = 40)
Age (years), M±σ	56.1 ± 10.1	57.4 ± 7.6
Male, n (%)	34 (85 %)	29 (72.5 %)
Female, n (%)	6 (15 %)	11 (27.5 %)
Current smokers, n (%)	8 (20 %)	6 (15 %)
Ex-smokers, n (%)	15 (37.5 %)	17 (42.5 %)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.2 ± 4.5	30.9 ± 4.4
Arterial hypertension, n (%)	36 (90 %)	37 (92.5 %)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (12.5 %)	9 (22.5 %)
Previous myocardial infarction, n (%)	28 (70 %)	26 (65 %)
Previous PCI, n (%)	9 (22.5 %)	6 (15 %)
Previous CABG, n (%)	2 (5 %)	3 (7.5 %)
LVEF, %	54.8 ± 8.5	53.8 ± 8.1

\* BMI: body mass index; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Частота встречаемости тромбоза стента/скаффолда на годовом контрольном исследовании

Показатель	ОГ (n = 40)	КГ (n = 40)
Тромбоз в зоне импланта подтвержденный, n (%)	1 (2,5)	0 (0)
Тромбоз в зоне импланта вероятный, n (%)	1 (2,5)	0 (0)
Все случаи тромбоза в зоне импланта, n (%)	2 (5)	0 (0)

Table 2. 12-month control stent/scaffold thrombosis rate

Parameter	Main group (n = 40)	Control group (n = 40)
Definite stent/scaffold thrombosis, n (%)	1 (2.5)	0 (0)
Probable stent/scaffold thrombosis, n (%)	1 (2.5)	0 (0)
Total stent/scaffold thrombosis, n (%)	2 (5)	0 (0)

в зоне предшествующей реканализации и стентирования хронической окклюзии огибающей ветви (вероятный тромбоз скаффолда) и один случай подтвержденного тромбоза, выраженный в обнаружении неокклюзирующего пристеночного тромбоза на контрольном ОКТ исследовании у пациента через 11 месяцев после стентирования протяженного субокклюзирующего поражения правой коронарной артерии. Следует отметить, что у последнего пациента обнаружению пристеночного тромбоза предшествовало развитие эпизода нестабильной стенокардии с исходом в стабильную стенокардию напряжения ФК2. В КГ случаев тромбоза импланта отмечено не было. Несмотря на разницу в абсолютных числах, статистически достоверной разницы между группами в отношении тромбоза импланта обнаружено не было ( $p = 0,49$ ).

### **Пролиферация неоинтимы в отдаленном периоде после лечения протяженных поражений коронарных артерий, выполненного при помощи различных интервенционных технологий**

Данные, характеризующие линейные размеры сосудистого просвета и его площадь, суммированы ниже в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, и линейные размеры, и площадь просвета были достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) в ОГ непосредственно после коррекции протяженных поражений коронарных артерий. Через 12 месяцев после выполненного вмешательства отмечалось статистически значимое уменьшение данных показателей ( $p < 0,01$ ) в обеих группах. В то же время следует отметить, что к концу 1-го года после коррекции протяженных поражений

средняя площадь просвета внутри импланта была выше общепринятого [17, 18, 19] минимально допустимого для крупных коронарных эпикардиальных ветвей значения в  $4 \text{ мм}^2$  как в опытной, так и в контрольной группе, что свидетельствует об адекватности кровотока в среднесрочно-отдаленном периоде после использования как перманентных, так и рассасываемых сосудистых имплантов.

Анализ характера прилегания элементов каркаса стентов / скаффолдов (стратов) к сосудистой стенке показал, что мальаппозиция (неполное прилегание) и протрузия наблюдалась как непосредственно после завершения ЧКВ, так и через 12 месяцев после проведенного вмешательства (таблица 4).

Число мальаппозиционированных страт непосредственно после имплантации достоверно выше было в случаях использования металлических стентов (1,56 % против 1,29 %,  $p < 0,01$ ). Через 12 месяцев в обеих группах количество неполно прилегающих страт достоверно уменьшалось. Тем не менее, общее количество мальаппозиционированных фрагментов каркаса в данные временные интервалы достоверно реже регистрировалось в ОГ (0,19 % против 0,38 %,  $p < 0,01$ ). Количество непокрытых эндотелием частей стента на 12-месячном контрольном исследовании было значительно ниже в ОГ (1,26 % против 12,61 %,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, наблюдается различная реакция сосудистой стенки после имплантации перманентных и деградируемых коронарных изделий, основным отличием которой является уменьшение числа мальаппозиционированных и непокрытых эндотелием частей в случаях использования БСС.

Оценка показателей, характеризующих пролиферацию неоинтимы, показала достоверно более высокие значения минимальной толщины неоинтимы после имплантации

Показатель	Группа	Исходно, баллы	Контроль 1 год, баллы
Минимальный диаметр сосудистого просвета, мм	ОГ (n = 40)	2,70 ± 0,40**	2,47 ± 0,52^^
	КГ (n = 40)	3,02 ± 0,56	2,88 ± 0,61^^
Максимальный диаметр сосудистого просвета, мм	ОГ (n = 40)	3,18 ± 0,48**	3,01 ± 0,62^^
	КГ (n = 40)	3,42 ± 0,60	3,28 ± 0,71^^
Площадь сосудистого просвета, мм <sup>2</sup>	ОГ (n = 40)	6,89 ± 1,93**	6,13 ± 2,30^^
	КГ (n = 40)	8,33 ± 2,94	7,72 ± 3,11^^

Примечания: \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с КГ; ^^ –  $p < 0,01$  внутри группы в сравнении с данными непосредственно после завершения стентирования.

Parameter	Group	Baseline	12-month control
Minimal lumen diameter, mm	Main (n = 40)	2.70 ± 0.40**	2.47 ± 0.52^^
	Control (n = 40)	3.02 ± 0.56	2.88 ± 0.61^^
Maximal lumen diameter, mm	Main (n = 40)	3.18 ± 0.48**	3.01 ± 0.62^^
	Control (n = 40)	3.42 ± 0.60	3.28 ± 0.71^^
Lumen area, mm <sup>2</sup>	Main (n = 40)	6.89 ± 1.93**	6.13 ± 2.30^^
	Control (n = 40)	8.33 ± 2.94	7.72 ± 3.11^^

Notes: \*\* –  $p < 0.01$  compared with main group; ^^ –  $p < 0.01$  compared to baseline characteristics in the group.

Таблица 3.

Состояние сосудистого просвета, верифицируемого методом оптической когерентной томографии, в различные сроки после выполненного рентгеноэндоваскулярного лечения протяженных поражений коронарных артерий

Table 3.

Coronary lumen characteristics on OCT at baseline and 12 months after intervention

Таблица 4. Динамика состояния фрагментов каркаса имплантов через 12 месяцев после выполненного рентгеноэндоваскулярного лечения протяженных поражений коронарных артерий

Группа	Исходно		Через 12 месяцев			
	Проанализировано страт, n	Мальаппозиция страт, n (%)	Проанализировано страт, n	Мальаппозиция страт, n (%)	Протрузия страт, n (%)	Непокрытые страты, n (%)
ОГ	14897	192 (1,29 %)	14403	28 (0,19 %)	325 (2,26 %)	182 (1,26 %)
КГ	11215	175 (1,56 %)	11747	45 (0,38 %)	17 (0,14 %)	1481 (12,61 %)
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Table 4. Dynamics of implant struts 12 months after intervention

Group	Baseline after intervention			12-month control		
	Struts analysed, n	Malapposed struts, n (%)	Struts analysed, n	Malapposed struts, n (%)	Protruded struts, n (%)	Uncovered struts, n (%)
Main	14897	192 (1.29 %)	14403	28 (0.19 %)	325 (2.26 %)	182 (1.26 %)
Control	11215	175 (1.56 %)	11747	45 (0.38 %)	17 (0.14 %)	1481 (12.61 %)
p	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

биodeградируемых сосудистых скаффолдов (p < 0,01), что, по всей видимости, было обусловлено значительно меньшим числом непокрытых фрагментов у лиц ОГ (таблица 5).

Другие линейные размеры (максимальная и средняя толщина неоинтимы) достоверно не различались в изучаемых группах. В то же время площадь неоинтимы была достоверно меньшей в ОГ (p = 0,033).

Таким образом, через 12 месяцев после выполнения рентгеноэндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронар-

ных артерий более равномерный характер пролиферации неоинтимы наблюдается у лиц ОГ, которым имплантировались биodeградируемые сосудистые скаффолды BVS Absorb.

Другой важной и в некотором роде неожиданной для нас в данном исследовании находкой явилось обнаружение эвагинаций сосудистой стенки на 12-месячном контроле как в основной, так и в контрольной группе. Ниже в таблице 6 суммированы данные, описывающие особенности развития эвагинаций у лиц ОГ и КГ.

Таблица 5. Характер пролиферации неоинтимы через 12 месяцев после выполненного рентгеноэндоваскулярного лечения протяженных поражений коронарных артерий

Показатель	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Минимальная толщина неоинтимы, мкм	50 (40;90)	40 (0;80)	< 0,001
Максимальная толщина неоинтимы, мкм	180 (120;260)	200 (120;290)	0,18
Средняя толщина неоинтимы, мкм	120 (80;170)	120 (70;180)	0,67
Средняя площадь неоинтимы, мм <sup>2</sup>	1,19 ± 0,78	1,38 ± 0,85	0,033

Table 5. Neointimal proliferation characteristics 12 months after intervention

Parameter	Main group (n = 40)	Control group (n = 40)	p
Minimum neointimal thickness, µm	50 (40;90)	40 (0;80)	< 0.001
Maximum neointimal thickness, µm	180 (120;260)	200 (120;290)	0.18
Mean neointimal thickness, µm	120 (80;170)	120 (70;180)	0.67
Mean neointimal area, mm <sup>2</sup>	1.19 ± 0.78	1.38 ± 0.85	0.033

Таблица 6. Характеристика эвагинаций, выявленных в местах имплантации металлических стентов / БСС через 12 месяцев после имплантации

Показатель	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	p
Общее количество эвагинаций, n	53	5	< 0,001
Количество пациентов с эвагинациями, n (%)	12 (30%)	2 (5%)	< 0,001
Количество эвагинаций в пересчете на одного пациента в группе, n	1,32	0,125	< 0,001
Средняя глубина эвагинаций, мм	0,63±0,44	0,46±0,12	< 0,01
Максимальная глубина эвагинаций, мм	1,64	0,58	< 0,01
Средний объем эвагинаций, мм <sup>3</sup>	11,4±23,5	2,7±1,5	< 0,001
Общий объем эвагинаций, мм <sup>3</sup>	148,3	5,4	< 0,001

Parameter	Main group (n = 40)	Control group (n = 40)	P
All evaginations, n	53	5	< 0.001
Patients with evaginations, n (%)	12 (30%)	2 (5%)	< 0.001
Evaginations for patient in group, n	1.32	0.125	< 0.001
Mean evaginations depth, mm	0.63±0.44	0.46±0.12	< 0.01
Maximum evaginations depth, mm	1.64	0.58	< 0.01
Mean evaginations volume, mm <sup>3</sup>	11.4±23.5	2.7±1.5	< 0.001
All evaginations volume, mm <sup>3</sup>	148.3	5.4	< 0.001

Как следует из таблицы 6, имплантация БСС ассоциировалась со статистически достоверно более частым развитием эвагинаций в 12-месячные сроки после выполненного вмешательства. Также глубина и объём эвагинаций были существенно и достоверно выше в опытной группе. Вместе с тем, не было выявлено чёткой ассоциативной связи между появлением данных изменений и развитием статистически значимой вероятности негативных исходов у пациентов ОГ и КГ. Причём объём эвагинаций напрямую зависел от вида каркаса импланта и не зависел от протяженности зоны стентирования. Данная взаимосвязь отражена в таблице 7.

Следует отметить, что у пациента с максимальным объёмом и глубиной эвагинаций коронарных артерий, выявленных на внеплановом ОКТ-контроле через 6 месяцев после имплантации скаффолда Absorb BVS у единственного в опытной группе в динамике наблюдения в 12-месячный период возник подтверждённый неокклюзирующий тромбоз в зоне имплантации скаффолда, сопровождаемый клинически развитием эпизода нестабильной стенокардии. Следует отметить 5-кратное снижение объёма эвагинаций у данного пациента на четырёхлетнем ОКТ-контроле на фоне полной деградации страт скаффолда и лизирования элементов тромбоза. В таблице 8 представлены результаты 6-месячного и 4-летнего ОКТ-контроля данного пациента.

На серии рисунков 1–4 отражена динамика изменений на ОКТ у данного пациента.

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Средняя протяженность зоны стентирования в группе, мм	44,9±13,5	41,6±15,3
Средняя протяженность зоны стентирования среди пациентов с эвагинациями, мм	44,8±12,8	44,5±13,5

Parameter	Main group	Control group
Stented length in group, mm	44.9±13.5	41.6±15.3
Stented length among patients with evaginations, mm	44.8±12.8	44.5±13.5

Параметр	ОКТ-контроль 6 месяцев	ОКТ-контроль 4 года
Количество эвагинаций, шт	7	3
Протяженность эвагинаций, мм	1,3–8,4	2,5–2,7
Максимальная глубина эвагинаций, мм	1,64	0,98
Общий объём эвагинаций, мм <sup>3</sup>	61,12	12,52
Объём на 1 мм протяженности скаффолда, мм <sup>3</sup>	1,39	0,28

Parameter	6 months OCT control	Four years OCT control
All evaginations, n	7	3
Evaginations length, mm	1,3–8,4	2,5–2,7
Maximum evaginations depth, mm	1,64	0,98
Total evaginations volume, mm <sup>3</sup>	61,12	12,52
Evaginations volume for 1 mm of scaffold length, mm <sup>3</sup>	1,39	0,28

Table 6. Evaginations characteristics in places of stents/scaffolds implantation after 12 months

Таблица 7. Взаимосвязь развития эвагинаций и протяженности зоны стентирования

Table 7. The relationship between the development of evaginations and the length of the stented zone

Таблица 8. Результаты оптической когерентной томографии (ОКТ)-контроля

Table 8. OCT control results

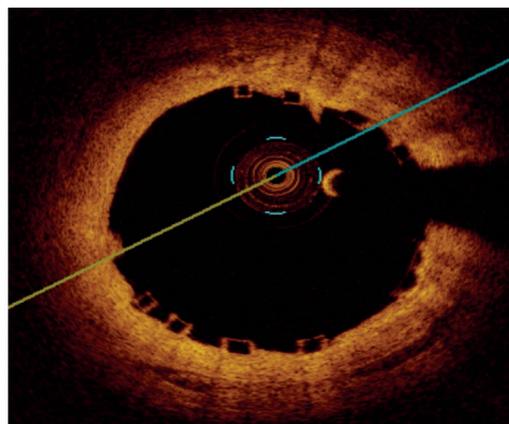
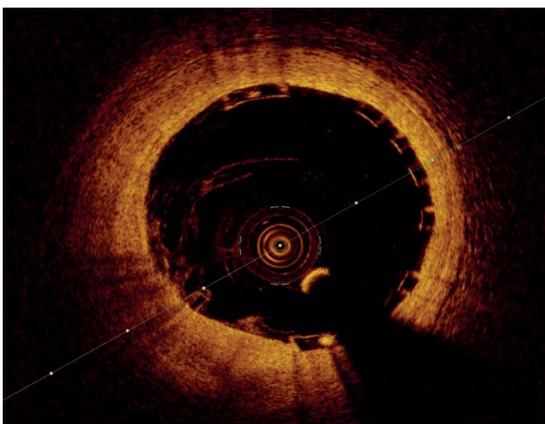


Рисунок 1. ОКТ пациента непосредственно после имплантации. Отмечается хорошая аппозиция страт скаффолда

Figure 1. OCT of the patient immediately after implantation. There is a good opposition to the scaffold strata

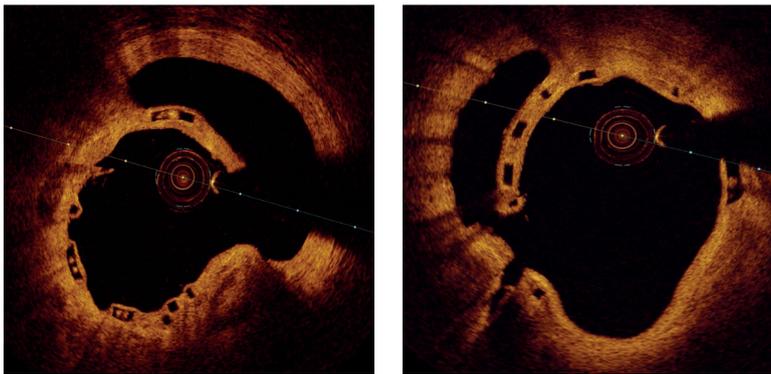


Рисунок 2. Развитие эвагинаций визуализируется на 6-месячном ОКТ-контроле

Figure 2. The development of evaginations is visualized on a 6-month OCT control

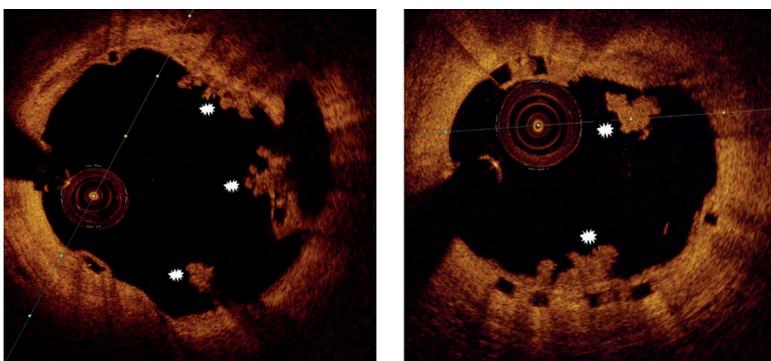


Рисунок 3. На 11-месячном ОКТ-контроле визуализируются эвагинации и пристеночные тромбы (\*)

Figure 3. At the 11-month OCT control, evaginations and parietal thrombi are visualized (\*)

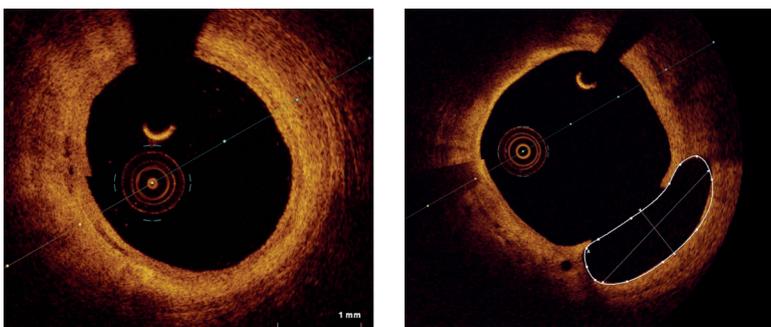


Рисунок 4. На 4-летнем ОКТ контроле определяется полная деградация страт скаффолдов, лизис тромбов, уменьшение объёма эвагинаций и сглаживание их контуров

Figure 4. On a 4-year OCT control, complete degradation of scaffold struts, lysis of blood clots, reduction in the volume of evaginations and smoothing of their contours are determined

## Обсуждение

Поздние и очень поздние тромбозы стентов отмечались с ещё со времен имплантации покрытых стентов первого поколения [8] и данные негативные события связывались ранее с недостаточным покрытием эндотелием элементов каркаса стентов [10]. Однако

в нашем исследовании в контрольной группе с имплантацией металлических стентов с лекарственным покрытием на 12-месячном контроле было отмечено, что 12,6% страт стентов не покрыты эндотелием. И данный факт не сопровождался развитием каких-либо негативных событий при сосудистой визуализации. В то же время в основной группе, в которой выявлено всего 1,26% не покрытых эндотелием страт, отмечались два случая вероятного/подтверждённого тромбоза скаффолда. И хотя разница между группами не была статистически достоверной, данные мировой литературы свидетельствуют об более частой встречаемости тромбозов в группе биодеградируемых скаффолдов Absorb BVS [6, 7, 20, 21, 22]. Механизм возникновения этих тромбозов до конца не объяснён. Вместе с тем имеются единичные публикации о развитии эвагинация и аневризматическая трансформация коронарных артерий после имплантации биодеградируемых сосудистых скаффолдов [23, 24, 26]. Эвагинации и аневризматические трансформации артерий создают турбулентный поток в области коронарной стенки и таким образом могут являться причиной повышенного тромбообразования внутри стента/скаффолда [26, 27, 28]. Кроме того, Mulligan и соавторы [29] на гистологическом исследовании выявлена повышенная концентрация макрофагов и гигантских клеток в сосудистой стенке в зоне имплантации биодеградируемого скаффолда Absorb BVS. Всё вышесказанное в совокупности с результатами нашего исследования позволяет предположить, что развитие поздних тромбозов в скаффолдах на основе полимолочной кислоты Absorb BVS вероятнее всего связано с развитием эвагинаций сосудистой стенки в зоне имплантации как реакции на материал скаффолда и не связано со степенью эндотелизации страт. Как следует из этого, дальнейшее развитие технологии биодеградируемых стентов требует поиска нового, менее реактогенного материала для данных изделий.

### Выводы:

- Наблюдается различная реакция сосудистой стенки после имплантации перманентных и биодеградируемых коронарных имплантов, основным отличием которой является уменьшение числа мальаппозиционированных и в особенности непокрытых эндотелием страт в случаях использования биодеградируемых сосудистых скаффолдов.
- Средняя площадь сосудистого просвета через 12 месяцев после выполненной имплантации составила  $(6,13 \pm 2,30)$  мм<sup>2</sup> в ОГ и  $(7,72 \pm 3,11)$  мм<sup>2</sup> в КГ, что выше минимально допустимого уровня для осуществления адекватной перфузии миокарда.
- Проплиферация неоинтимы, оцениваемая через 12 месяцев после коррекции про-

тяженных поражений коронарных артерий, была более равномерной у лиц, которым выполнялась имплантация биодеградируемых сосудистых скаффолдов.

- Эвагинации коронарных артерий встречаются у 30% пациентов с имплантированными скаффолдами на основе полимолочной кислоты.

- Эвагинации образуются в первые месяцы после имплантации скаффолдов в коронарные артерии, вероятнее всего являются индивидуальной реакцией организма на материал скаффолда и не зависят от протяженности зоны стентирования.

## REFERENCES

- Onuma Y., Dudek D., Thuesen L., Webster M., Nieman K., Garcia-Garcia H.M., Ormiston J.A., Serruys P.W. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, vol. 6, no. 10, pp. 999-1009.
- Dudek D., Onuma Y., Ormiston J.A., Thuesen L., Miquel-Hebert K., Serruys P.W. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*, 2012, vol. 7, no. 9, pp. 1060-1061.
- Kozuma K., Tanabe K., Hamazaki Y., Okamura T., Ando J., Ikari Y. Long-term outcomes of absorb bioresorbable vascular scaffold vs. Everolimus-eluting metallic stent – a randomized comparison through 5 years in Japan. *Circul J*, 2020, vol. 84, pp 733-741.
- Stone G.W., Kimura T., Gao R., Kereiakes D.J., Ellis S.G., Onuma Y. Time-varying outcomes with the absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study. *JAMA Cardiol*, 2019, no. 4, pp. 1261-1269.
- Xu B., Yang Y., Han Y., et al. Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents: three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial. *EuroIntervention*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 554-561.
- Lipinski M.J., Escarcega R.O., Baker N.C. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, no. 9, pp. 12-24.
- Puricel S., Cuculi F., Weissner M., Schermund A., Jamshidi P., Nyffenegger T., Binder H., Eggebrecht H., Munzel T., Cook S., Gori T. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67, pp. 921-31.
- Camenzind E., Steg P.G., Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 2007, vol. 115(11), pp. 1440-1455.
- McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinnaid T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004, vol. 364, pp. 1519-1521.
- Finn A.V., Joner M., Nakazawa G., Kolodgie F., Newell J., John M.C., Gold H.K., Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: Strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 2007, vol. 115, pp.2435-2441.
- Radu M., Raber L., Kalesan B., Muramatsu T., Kelbaek H., Heo J., Jorgensen E., Helqvist S., Farooq V., Brugaletta S., Garcia-Garcia H.M., Juni P., Saunamaki K., Windecker S., Serruys P.W. Coronary evaginations are associated with positive vessel remodelling and are nearly absent following implantation of newer-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*, 2014, vol 35, no.12, pp. 795-807.
- Maria D. R., Pfenniger A., Raber L., de Marchi S.F., Obrist D., Kelbaek H., Windecker S., Serruys P.W., Vogel R. Flow disturbances in stent-related coronary evaginations: a computational fluid-dynamic simulation study. *EuroIntervention*, 2014, vol. 10, no. 1, pp. 113-123.
- Lee S.Y., Hong M.K. Stent evaluation with optical coherence tomography. *Yonsei Med J*, 2013, vol. 54(5), pp. 1075-1083.
- Tanigawa J., Barlis P., Dimopoulos K., Di Mario C. Optical coherence tomography to assess malapposition in overlapping drug-eluting stents. *EuroIntervention*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. 580-583.
- Strygo N.P., Stelmashok V.I., Polonetsky O.L. Medium-term outcomes of correction of long coronary artery lesions using biodegradable vascular scaffolds. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1006-1018. (in Russian).
- Strygo N.P., Stelmashok V.I., Polonetsky O.L. Long-term outcomes after correction of long coronary lesions using biodegradable vascular scaffolds. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski*, 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1510-1518. (in Russian).
- Leesar M.A., Masden R. Jasti V. Physiological and intravascular ultrasound assessment of an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, vol. 62, no. 3, pp. 349-357.
- Jasti V., Ivan E., Yalamanchili V. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 2004, vol. 110, pp. 2831-2836.
- Kang S.J., Lee J.Y., Ahn J.M. Validation of intravascular ultrasound-derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 65-71.
- Miyazaki T., Panoulas V.F., Sato K., Naganuma T., Latib A., Colombo A. Acute stent thrombosis of a bioresorbable vascular scaffold implanted for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2014, vol. 174, no. 2, pp. 72-74.
- Karanasos A., van Geuns R.J., Zijlstra F., Regar E. Very late bioresorbable scaffold thrombosis after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, no. 27, pp. 1781.
- Yahagi K., Virmani R., Kesavamoorthy B. Very late scaffold thrombosis of everolimus-eluting bioresorbable scaffold following implantation in STEMI after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *Cardiovasc Interv Ther*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 53-55.
- Gori T., Jansen T., Weissner M., Foin N., Wenzel P., Schulz E., Cook S., Münzel T. Coronary evaginations and peri-scaffold aneurysms following implantation of bioresorbable scaffolds: incidence, outcome, and optical coherence tomography analysis of possible mechanisms. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 26, pp. 2040-2049.
- Fang CC, Jao YTFN. Coronary Aneurysm Formation After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation Resulting in Acute Myocardial Infarction. *Am J Case Rep*, 2017, vol. 18, pp. 541-548.
- Nakatani S., Ishibashi Y., Suwannasom P., Grundeken M.J., Høj Christiansen E., Onuma Y., Serruys P.W. Development and receding of a coronary artery aneurysm after implantation of a fully bioresorbable scaffold. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 8, pp. 764-767.
- Sakamoto A., Jinnouchi H., Torii S., Virmani R., Finn A.V. Understanding the Impact of Stent and Scaffold Material and Strut Design on Coronary Artery Thrombosis from the Basic and Clinical Points of View. *Bioengineering*, 2018, vol. 5 no. 3, pp 71-90.
- Radu M.D., Pfenniger A., Raber L., de Marchi S.F., Obrist D., Kelbaek H., Windecker S., Serruys P.W., Vogel R. Flow disturbances in stent-related coronary evaginations: a computational fluid-dynamic simulation study. *EuroIntervention*, 2014, vol. 10, no.1, pp. 113-123.
- Patel A., Nazif T., Stone G.W., Ali Z.A. Intraluminal bioresorbable vascular scaffold dismantling with aneurysm formation leading to very late thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, vol. 89, no. 5, pp.876-879.
- Mulligan A.D., Goh C.Y., Parsons S., Chan W. Evidence of acute giant cell reaction post bioresorbable vascular scaffold implantation. *EuroIntervention*. 2017, vol. 13, no.11, pp. 1345-1346.

Поступила: 07.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2146>

# ДЕПРИВАЦИЯ СНА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И УМЕНЬШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЮ

Н.Л. Цапаева<sup>1</sup>, Э.А. Калилец<sup>2</sup>, С.Ф. Золотухина<sup>1</sup>, Р.Г. Бережной<sup>2</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь<sup>1</sup>  
Военно-медицинский институт в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», Кафедра военно-полевой терапии<sup>2</sup>

УДК УДК 616.12-009.72:615

**Ключевые слова:** депривация сна, военнослужащие, хронотип, реакциометрия, производительность военного труда.

**для ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Л. Цапаева, Э.А. Калилец, С.Ф. Золотухина, Р.Г. Бережной. Депривация сна у военнослужащих как фактор снижения работоспособности и уменьшения эффективности выполнения задач по предназначению. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2146–2150.

**Цель** изучить влияние нарушений сна на степень снижения производительности военного труда.

**Методы.** В исследовании приняли участие 14 мужчин в возрасте от 24 до 42 лет, по состоянию здоровья годных к службе в вооруженных силах. На предварительном этапе в исследование было включено 26 человек: все участники на протяжении недели вели дневник сна и заполняли опросник Хорна-Остберга для определения хронотипа. Исходя из полученных данных, из исследования были исключены лица с нарушениями сна в течение предшествующих 2-х недель и крайние варианты хронотипа «чисто вечерний» и «чисто утренний» (12 человек). Протокол исследования предполагал двукратное обследование каждого из испытуемых: 1 – исходное (фоновое) обследование (утром, после полноценного отдыха), 2 – повторное обследование (утром, после ночного дежурства в условиях полной депривации сна) при этом в обоих случаях исключались периоды дневного отдыха в течение предшествующего рабочего дня и прием стимулирующих препаратов или напитков. Обследование включало методы психофизиологической диагностики: определение времени и характеристик простой зрительно-моторной реакции и сложных зрительно-моторных реакций на программно-аппаратном комплексе Психотест (компания «Нейрософт», РФ).

**Результаты.** Работа в условиях депривации сна приводила к ухудшению результатов выполнения всех использованных тестов, кроме показателей функционального уровня системы в тесте «Помехоустойчивость» и сохранности параметров времени принятия решения (ВПР), что свидетельствует о сохранении мобилизационной готовности ЦНС. Показатели в условиях полноценного сна и при депривации имели следующий вид соответственно: простая зрительно-моторная реакция (217; 229), сложная зрительно-моторная реакция (306; 322), внимание (221; 280), помехоустойчивость – вр (248; 297). Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Statistica 10.0 и встроенных математических функций ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Заключение.** На фоне общей усталости после ночного дежурства отмечено снижение ряда психофизиологических показателей, характеризующих скорость и точность реакции, увеличивается количество допускаемых ошибок при выполнении сложной задачи, но мобилизационная готовность ЦНС сохраняется, что вероятно связано с высоким уровнем профессионализма обследуемых.

## SLEEP DEPRIVATION IN SERVICEMEN AS A FACTOR REDUCING PERFORMANCE AND DETERIORATING THE EFFECTIVENESS OF JOB TASK EXECUTION

N.L. Tsapaeva<sup>1</sup>, E.A. Kalilets<sup>2</sup>, S.F. Zolotuhina<sup>1</sup>, R.G. Berazhnoi<sup>2</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>1</sup>  
Military Medical Institute at the educational institution "Belarusian State Medical University", Department of Military Field Therapy<sup>2</sup>

**Key words:** sleep deprivation, military personnel, chronotype, reactionometry, military labor productivity.

**FOR REFERENCES.** N.L. Tsapaeva, E.A. Kalilets, S.F. Zolotuhina, R.G. Berazhnoi. Sleep deprivation in servicemen as a factor reducing performance and deteriorating the effectiveness of job task execution. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2146–2150.

**The aim** is to study the effect of sleep disorders on the degree of deterioration of military work productivity.

**Methods.** The study involved 14 men aged 24 to 42 years old fit for military service for health reasons. At the preliminary stage of the survey, 26 people participated: all participants kept a sleep diary for a week and filled out a Horne-Östberg questionnaire to determine the chronotype. Persons with sleep disorders during the previous 2 weeks and extreme variants of the chronotype “purely evening” and “purely morning” chronotype (12 people) were excluded from the study. The effect of sleep deprivation was explored using a pilot study technique. The protocol assumed a double examination of each of the subjects: 1 – the initial examination (in the morning, after proper rest), 2 – the follow-up examination (in the morning, after night duty in conditions of complete sleep deprivation). The examination involved psychophysiological diagnostic methods: determination of the time and characteristics of characteristics of a simple visual-motor reaction and complex visual-motor reactions on the Psychotest computer-aided complex (Neurosoft Company, Russian Federation).

**Results.** The study was performed on the Psychotest equipment (Neurosoft company, Russia). Working in the conditions of sleep deprivation led to a deterioration in the results of all the tests used, except for the indicators

of the functional level of the system in the “Noise immunity” test and the preservation of the parameters of decision-making time (DMT), which confirms the preservation of the mobilization readiness of the central nervous system. The indicators in conditions of proper sleep and in case of sleep deprivation were as follows, respectively. Simple hand-eye reaction (217; 229), complex hand-eye reaction (306; 322), attention (221; 280), noise immunity – RT (248; 297). The analysis of the obtained data was carried out using standard methods of mathematical and statistical processing using the Statistica 10.0 program and the built-in mathematical functions. Nonparametric criteria were used for statistical processing of the results: the Mann-Whitney criterion, the Wilcoxon criterion. For all criteria and tests, the value of the critical significance level was assumed to be 0.05, i.e. the differences were recognized as statistically significant at  $p \leq 0.05$ .

**Conclusions.** They being associated with general fatigue after night duty, we noticed a number of impaired psychophysiological indicators characterizing the speed and accuracy of the reaction. The number of mistakes made when performing a difficult task increased, but the mobilization readiness of the central nervous system persisted, which was probably due to the high level of professionalism of the individuals.

## Введение

Сон является одним из важных биологических факторов, определяющих здоровье и боеготовность военнослужащих. В целом, в армии количество людей, спящих менее семи часов в сутки, примерно в два раза выше, чем среди гражданского населения [1]. Среди военнослужащих, находящихся на действительной службе, недостаточный сон является скорее правилом, чем исключением. Частота лишения сна обычно выше в учебных и боевых условиях, чем в гарнизоне [2, 3].

Сегодня военнослужащие в большей степени подвержены риску проблем, связанных с усталостью и нарушением сна, по сравнению с военными прошлого. Это связано с ростом технической оснащенности современных армий, более высокими темпами проведения военных мероприятий, что является прямой причиной длительных рабочих циклов, хронически сокращенных периодов сна, увеличения часов сменной работы и ночных операций, а также увеличения эпизодов быстрой смены часовых поясов, отрицательно влияющих на циркадные ритмы, суровыми условиями развертывания и обучения и отсутствием в ряде случаев подходящих условий для сна [4, 5].

При этом, если военная техника и другое оборудование могут функционировать в течение длительного периода времени без каких-либо побочных эффектов, людям, которые их используют и обслуживают необходим периодический сон для физического и психологического восстановления [6]. Длительные периоды бодрствования приводят к снижению внимания и замедлению сенсорных реакций, что связано с ухудшением работоспособности [7–9]. Персонал, лишенный сна, теряет примерно 25–30% своей способности выполнять полезную умствен-

ную работу с каждым 24-часовым периодом потери сна [10]. Практически полная потеря оперативной готовности может произойти в течение 2–3 дней без сна, особенно в авиации и других отраслях с высокими требованиями, где для выполнения сложных задач необходим высокий уровень когнитивного контроля и бдительности. Некоторые исследователи предупреждают, что недостаточный сон может привести к снижению мотивации и физической выносливости, нарушению качества внимания и суждений, ухудшению кратковременной и рабочей памяти, навыков вербального общения [11–13]. Риск несчастного случая в учебной, оперативной и боевой обстановке значительно возрастает при депривации сна [14]. Если проблемы со сном не решать, негативные медицинские и психологические тенденции в состоянии здоровья могут усугубиться и привести к развитию психосоматических заболеваний.

**Цель:** изучить влияние острой 24-часовой депривации сна на показатели сенсомоторного реагирования, характеристики внимания, умственной работоспособности и самооценки своего психофизического состояния.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 26 мужчин в возрасте от 24 до 42 лет, по состоянию здоровья годных к службе в вооруженных силах. Из них 14 человек завершили цикл испытаний в полном объеме.

Участие в исследованиях проводилось на добровольной основе и каждый испытуемый мог отказаться от них на любом из этапов обследования. Возможные побочные эффекты и неудобства, которые могли возникнуть в процессе исследования, объяснялись волонтерам врачом-специалистом перед началом исследования и перед каждым из этапов

его проведения. Подробная информация для испытуемых не содержала специальных терминов и утверждений, которые могли бы быть неверно поняты или истолкованы и излагались языком, доступным для понимания широкого круга лиц.

На предварительном этапе обследования в исследование было включено 26 человек: все участники на протяжении недели вели дневник сна и заполняли опросник Хорна-Остберга для определения хронотипа. В соответствии с полученными данными, из исследования были исключены лица с нарушениями сна в течение предшествующих 2-х недель и крайние варианты хронотипа «чисто вечерний» и «чисто утренний» (12 человек).

Изучение эффектов острой (24-часовой) депривации сна выполнялось в режиме пилотного исследования, протокол которого предполагал двукратное обследование каждого из испытуемых: 1 – исходное обследование (утром, после полноценного ночного сна), 2 – повторное обследование (утром, после ночного дежурства в условиях полной депривации сна), при этом в обоих случаях исключались периоды дневного отдыха в течение предшествующего рабочего дня и прием стимулирующих препаратов или напитков.

Обследование включало методы психологической и психофизиологической диагностики, характеризующие функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС), поскольку именно сохранность центральных регуляторных механизмов является необходимым компонентом продуктивной деятельности в экстремальных условиях, характерных для армейского контингента [15]. Исследование сенсомоторных реакций различной сложности с помощью современных программно-аппаратных комплексов является эффективным методом экспресс-диагностики функционального состояния человека [16, 17].

В настоящей работе психофизиологическое тестирование проводилось с использованием компьютерного комплекса НС-ПсихоТест, разработанного ООО «Нейрософт» (Россия), с помощью которого оценивали параметры простой (ПЗМР) и слож-

ной (СЗМР) зрительно-моторной реакции по методике реакции различения с учетом критериев, предложенной Лоскутовой Т.Д., 1975 [18]. Исследовали также скорость реакции на движущийся объект (РДО) с определением количества точных, опережающих и запаздывающих ответов.

Кроме того, все обследуемые выполняли самооценку своего психофизического состояния с помощью заполнения тестового опросника САН (Самочувствие, Активность, Настроение) [19].

Учитывая важную роль функционального состояния ЦНС в обеспечении общей и специальной работоспособности, было также проведено изучение параметров умственной работоспособности с помощью корректурных таблиц Анфимова с расчетом коэффициентов умственной продуктивности и точности выполнения задания [20].

Корректурная проба проводилась анонимно, на заранее подготовленных бланках. Испытуемые выполняли пробу самостоятельно, строго индивидуально после предварительной беседы, в ходе которой они получали исчерпывающую инструкцию по выполнению теста. Продолжительность работы – 4 минуты.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Statistica 10.0 и встроенных математических функций ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические критерии:

- для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U – test);
- достоверность динамики показателей в выборке оценивали при помощи парного критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test);
- для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Полученные данные сгруппированы в таблицы и представлены в виде Me (LQ-UQ): медианы и квартильного размаха (LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль).

Таблица 1.  
Психофизиологические показатели обследуемых в условиях депривации сна

Показатель	Исходно	После депривации сна	P
К-во обследованных	n = 7	n = 7	
ПЗМР – ВР	217 (202-225)	229 (213-237)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,018</math></b>
ПЗМР – ФУС	5 (4,6-5,1)	4,2 (3,9-4,6)	$P_{1,2} < 0,075$
ПЗМР – УР	2,5 (2,3-2,7)	2 (1,8-2,1)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,028</math></b>
ПЗМР – УФВ	4 (3,8-4,3)	3,3 (2,8-3,6)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,018</math></b>
ВЦЗ	84 (76-103)	100 (93-105)	$P_{1,2} < 0,091$
СЗМР – ВР	306 (283-318)	322 (309-331)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,018</math></b>
СЗМР – Ошибки	1 (0-1)	2 (2-4)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,028</math></b>
РДО Точные в %	88 (83-93)	72,71 (70-80)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,018</math></b>
РДО Опережающие в %	6,86 (6-10)	16 (13-17)	<b><math>P_{1,2} &lt; 0,018</math></b>
РДО Задержка в %	5,14 (0-10)	11,43 (7-17)	$P_{1,2} < 0,059$

## Результаты

Результаты исследования психофизиологического статуса обследуемых, в условиях острой 24-часовой депривации сна в пилотном исследовании представлены в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, работа в условиях острой 24-часовой депривации сна привела к снижению времени как простой, так и сложной сенсомоторных реакций у испытуемых, что сопровождалось снижением показателей функционального уровня системы (ФУС),

устойчивости реакции (УР) и уровня функциональной задержки (УФС), свидетельствующих об угнетении способности формировать и достаточно долго удерживать адекватную заданию функциональную систему. Этот факт подтверждается ростом числа ошибок при осуществлении реакции выбора.

У испытуемых также отмечено увеличение «времени центральной задержки» после необходимости бодрствования в течение суток. «Время центральной задержки» определяется как разница между временем простой и сложной сенсомоторных реакций, в период которой происходит переработка информации о стимуле в ЦНС и принятие решения о способе реагирования на него, что позволяет оценить производительность и скорость переработки информации [21].

Помимо времени реакции при острой депривации сна нарушается еще и правильность (точность, адекватность) исполнения задачи. Реакция на движущийся объект (РДО) – это предельно быстрый ответ на пространственное совмещение двух или нескольких перемещающихся объектов. В РДО отражается способность к оценке пространственных и временных отношений между объектами, между объектами и собой, способность к временной и пространственной экстраполяции событий на основе текущей информации [21]. Поэтому РДО рассматривают как сложный пространственно-временной рефлекс и используют в качестве физиологического теста для определения уровня взаимоотношения процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, как в состоянии относительного покоя, так и под влиянием физической нагрузки. По показателям РДО можно в определенной мере судить о стабильности функционирования нервной системы.

У всех обследуемых отмечалось снижение количества точных ответов при исследовании РДО после 24-часовой депривации сна, с преобладанием количества «опережающих» ответов.

Изменения претерпела и субъективная оценка испытуемыми своего состояния после 24-часового периода депривации сна оцениваемая с помощью опросника САН (Таблица 2).

Как следует из представленных данных, показатели базовых шкал теста САН выявили минимальные, но статистически значимые различия у обследуемых после острой депривации сна по сравнению с фоновыми параметрами ( $\chi^2 = 20,38, p < 0,001$ ).

Как отмечалось многими исследователями, при острой депривации сна в первую очередь страдают показатели внимания и рабочей памяти, что оказывает существенное влияние на скорость принятия решений, правильность суждений и уровень умственной работоспособности в целом [22, 23]. Часто применяемым подходом для оценки этих показателей в психофизиологических исследо-

Indicator	Initial	After sleep deprivation	P
No. of subjects	n = 7	n = 7	
SVMR – RT	217 (202-225)	229 (213-237)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.018</b>
SVMR – SFL	5 (4.6-5.1)	4.2 (3.9-4.6)	P <sub>1,2</sub> < 0.075
SVMR – RS	2.5 (2.3-2.7)	2 (1.8-2.1)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.028</b>
SVMR – FDL	4 (3.8-4.3)	3.3 (2.8-3.6)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.018</b>
CDT	84 (76-103)	100 (93-105)	P <sub>1,2</sub> < 0.091
CVMR – RT	306 (283-318)	322 (309-331)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.018</b>
CVMR – Mistakes	1 (0-1)	2 (2-4)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.028</b>
MOR Accurate %	88 (83-93)	72.71 (70-80)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.018</b>
MOR Anticipatory %	6.86 (6-10)	16 (13-17)	<b>P<sub>1,2</sub> &lt; 0.018</b>
MOR Delayed %	5.14 (0-10)	11.43 (7-17)	P <sub>1,2</sub> < 0.059

ваниях является использование корректурных проб [24]. Объем выполненной работы, количество ошибок на дифференцировку позволяют определить степень утомления, концентрацию внимания и скорость работы в любой отрезок времени. В таблице 3 представлены данные о влиянии острой 24-часовой депривации сна на показатели умственной продуктивности, исследуемой с помощью выполнения корректурной пробы Анфимова [20].

Table 1.  
Psychophysiological indicators of subjects in conditions of sleep deprivation

Показатель	Группа исследования, чел		P
	Исходно n = 14	После депривации сна n = 14	
Самочувствие	5,40 [5,10;5,50]	5,00 [4,80;5,10]	P < 0,0014
Активность	4,90 [4,60;5,10]	4,70 [4,10;5,00]	P < 0,020
Настроение	4,80 [4,60;5,0]	4,60 [4,50;4,80]	P < 0,002

0 – фоновое состояние; 1 – после 24 часов депривации сна

Таблица 2.  
Показатели теста САН

Indicator	Study group, no. of subjects		P
	Initially n = 14	After sleep deprivation n = 14	
Wellbeing	5.40 [5.10;5.50]	5.00 [4.80;5.10]	P < 0.0014
Activity	4.90 [4.60;5.10]	4.70 [4.10;5.00]	P < 0.020
Mood	4.80 [4.60;5.0]	4.60 [4.50;4.80]	P < 0.002

0 – background condition; 1 – after 24 hours of sleep deprivation

Table 2.  
WAM test indicators

Показатель	Группа исследования, чел		P
	Исходно n = 14	После депривации сна n = 14	
N	140,50 [125,00;147,00]	131,50 [117,0;143,0]	P < 0,028
O	5,00 [4,00;6,00]	7,00 [6,0;9,0]	P < 0,002
M	135,50 [119,00;143,00]	123,50 [111,0;136,0]	P < 0,011
A	0,97 [0,95;0,97]	0,95 [0,93;0,95]	P < 0,005
S	912,50 [782,00;973,00]	812,50 [784,00;908,00]	P < 0,015
P	880,48 [745,93;953,54]	765,45 [729,12;878,85]	P < 0,002

N – общее число букв, которое следовало зачеркнуть; O – количество ошибок; M – число правильно зачеркнутых букв; A – коэффициент точности выполнения задания; S – общее количество просмотренных букв; P – коэффициент умственной продуктивности

Таблица 3.  
Общие показатели умственной работоспособности

Table 3.  
General indicators  
of mental performance

Indicator	Study group, no. of subjects		P
	Initially	After sleep deprivation	
	0 n = 14	1 n = 14	
<b>N</b>	140.50 [125.00;147.00]	131.50 [117.0;143.0]	P < 0.028
<b>O</b>	5.00 [4.00;6.00]	7.00 [6.0;9.0]	P < 0.002
<b>M</b>	135.50 [119.00;143.00]	123.50 [111.0;136.0]	P < 0.011
<b>A</b>	0.97 [0.95;0.97]	0.95 [0.93;0.95]	P < 0.005
<b>S</b>	912.50 [782.00;973.00]	812.50 [784.00;908.00]	P < 0.015
<b>P</b>	880.48 [745.93;953.54]	765.45 [729.12;878.85]	P < 0.002

N – the total number of letters to be crossed out; O – the number of mistakes;  
M – the number of letters crossed out correctly; A – the task fulfillment accuracy coefficient;  
S – the total number of letters viewed; P – the coefficient of mental productivity

Как следует из представленных данных депривация сна оказала отрицательное влияние на показатели умственной работоспособности испытуемых. В первую очередь это сказалось на количестве ошибок при выполнении теста. Показатели точности выполнения задания и умственная продуктивность также оказались достоверно снижены на фоне депривации сна.

## REFERENCES

- Meadows S.O., Engel C.C., Collins R.L. et al. 2015 Department of Defense Health Related Behaviors Survey (HRBS). *Rand Health Q*, 2018, vol. 8(2), pp. 5.
- LoPresti M.L., Anderson J.A., Saboe K.N. et al. The impact of insufficient sleep on combat mission performance. *Military Behavioral Health*, 2016, 4(4), pp. 356–363.
- Miller N.L., Shattuck L.G., Matsangas P., Dyche J. Sleep and academic performance in U.S. military training and education programs. *Mind Brain and Education*, 2008, vol. 2(1), pp. 29–33.
- Spencer J. *The facts about military readiness*. Executive summary. Washington, DC: The Heritage Foundation; 15 Sep 2000. Report No.: 1394.
- Tirpak J.A. The Force seeks a new baseline. *Air Force Magazine Online*, 2003, vol. 86, pp. 36–40.
- Horne J.A. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biol Psychol*, 1978, vol. 7(1–2), pp. 55–102. doi: 10.1016/0301-0511(78)90042-x.
- Bonnet M.H., Arand D.L. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 2003, vol. 7(4), pp. 297–310. doi: 10.1053/smr.2001.0245.
- Drake C.L., Roehrs T.A., Burduvali E., et al. Effects of rapid versus slow accumulation of eight hours of sleep loss. *Psychophysiology*, 2001, vol. 38(6), pp. 979–987. doi: 10.1111/1469-8986.3860979.
- Krueger G.P. Sustaining military performance in continuous operations: combatant fatigue, rest and sleep needs. In: Gal R, Mangelsdorff AD, eds. *Handbook of military psychology*. Chichester, New York: John Wiley and Sons, 1991, pp. 255–277.
- Angus R.B., Heslegrave R.J. Effects of sleep loss on sustained cognitive performance during a command and control simulation. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 1985, vol. 17, pp. 55–67.
- Drake C.L., Roehrs T.A., Burduvali E., et al. Effects of rapid versus slow accumulation of eight hours of sleep loss. *Psychophysiology*, 2001, vol. 38(6), pp. 979–987. doi: 10.1111/1469-8986.3860979.
- Naitoh P., Kelly T.L. *Sleep management user's guide for special operations personnel*. San Diego, CA: Naval Health Research Center, 1993. Report no.: 92–28.
- Van Dongen H.P.A., Maislin G., Mullington J.M., Dinges D.F. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions

## Закключение

На фоне общей усталости после острой 24-часовой депривации сна в виде ночного дежурства после обычного рабочего дня отмечено снижение ряда психофизиологических показателей, характеризующих скорость реакции, увеличение количества допускаемых ошибок при выполнении сложных задач.

Анализ данных в тесте САН по основным шкалам выявил минимальные, но статистически значимые различия у обследуемых после острой депривации сна по сравнению с фоновыми параметрами

Депривация сна оказала отрицательное влияние на показатели умственной работоспособности испытуемых. В первую очередь это сказалось на количестве ошибок при выполнении теста. Показатели точности выполнения задания и умственная продуктивность также оказались достоверно снижены.

Полученные данные представляют интерес для проведения «точечных скрининговых» исследований для отбора лиц, деятельность которых связана с депривационными нагрузками.

Конфликт интересов: отсутствует.

- and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 2003, vol. 26(2), pp. 117–126. DOI: 10.1093/sleep/26.2.117
- Grier T., Dinkeloo E., Reynolds M., Jones B.H. Sleep duration and musculoskeletal injury incidence in physically active men and women: A study of U.S. Army Special Operation Forces Soldiers. *Sleep Health*, 2020, vol. 6(3), pp. 344–349. doi: 10.1016/j.sleh.2020.01.004.
- Charykova I.A., Statsenko E.A., Paramonova N.A. Analysis of the characteristics of sensorimotor response in conditions of adaptation to physical activity of different directions. *Med J*, 2009, no. 4(30), pp. 119–121. (in Russian).
- Charykova I.A., Filipovich L.V., Ramza A.G., Sorokolit Ya.L. *Diagnostic program of neurophysiological and psychophysiological control for an integrated approach to improving coordination abilities: practical work. allowance*. Minsk, 2016 28 p. (in Russian).
- Mantrova I.N. *Methodological guide to psychophysiological and psychological diagnostics*. Ivanovo, 2007. 216 p. (in Russian).
- Loskutova T. D. Assessment of the functional state of the human central nervous system based on the parameters of a simple motor reaction. *Physiol J USSR*, 1975, no. 61(1), pp. 3–12. (in Russian).
- Doskin V.A., Lavrentyeva N.A., Miroshnikov M.P., Sharai V.B. Test of differentiated self-assessment of functional state. *Questions Psychol*, 1973, no. 6. pp. 141–145. (in Russian).
- Assessment of mental performance using Anfimov's table* [electronic resource]. Available at: <http://science.kuzstu.ru/wp-content/Events/Conference/RM/2018/RM18/pages/Articles/31301-.pdf>. (accessed 29.09.2021). (in Russian).
- Nikandrov V.V. *Psychomotorics*: textbook. St. Petersburg, 2004. 104 p. (in Russian).
- Joo F.Y., Yoon C.W., Koo D.L., Kim D., Hong S.B. Adverse Effects of 24 Hours of Sleep Deprivation on Cognition and Stress Hormones. *J Clin Neurol*, 2012, vol. 8(2), pp. 146–150. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.146.
- Drummond S.P., Brown G.G. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 2001, vol. 25(5Suppl), pp. S68–S73. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.146
- Romanov A.N. *Motor transport psychology*: textbook. M., 2002, 224 p. (in Russian).

Поступила: 13.04.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2151>

# СВЯЗЬ УРОВНЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

И.А. Карпуть<sup>1</sup>, В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, М.Н. Курбат<sup>1</sup>, О.А. Горустович<sup>1</sup>, Ю.И. Карпович<sup>1</sup>, В.Р. Шулика<sup>1</sup>, А.Ю. Рубинский<sup>2</sup>, Т.А. Смирнова<sup>3</sup>, М.Г. Колядко<sup>4</sup>, М.А. Перепечай<sup>4</sup>, А.С. Бабенко<sup>5</sup>

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь<sup>1</sup>

УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Гродно, Беларусь<sup>2</sup>

УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь<sup>3</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь<sup>4</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь<sup>5</sup>

karputirina@gmail.com

УДК 618.19-006.6-085.277.3-074-06:616.12

**Ключевые слова:** рак молочной железы, кардиотоксичность, доксорубицин, сердечные биомаркеры, металлопротеиназы, эхокардиография.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И.А. Карпуть, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат, О.А. Горустович, Ю.И. Карпович, В.Р. Шулика, А.Ю. Рубинский, Т.А. Смирнова, М.Г. Колядко, М.А. Перепечай, А.С. Бабенко. Связь уровней лабораторных показателей сердечного поражения и металлопротеиназ с развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2151–2162.

**Цель.** Оценить уровни сердечных биомаркеров и металлопротеиназ (ММР) в плазме крови у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии (ХТ) доксорубицином. Определить взаимосвязь изменения их уровней с возникновением ранней кардиотоксичности (КТ) при наличии артериальной гипертензии (АГ) и назначении кардиотропной терапии (КТТ).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали пациенты с подтвержденным диагнозом – рак молочной железы. До и через 12 месяцев после окончания ХТ определены уровни ММР и кардиомамаркеров плазмы крови иммуноферментным методом.

**Результаты.** Выявлено статистически значимое увеличение уровня сердечных тропонинов (TnI hs, TnT) и снижение уровня маркера сердечной недостаточности N-концевого промозгового натрийуретического пептида NT-pro-BNP в подгруппах КТ+ и КТ- через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Различия между КТ+ и КТ- определены только для TnI hs (2,8 раза,  $p = 0,011$ ). В подгруппе КТТ+ не выявлено статистически значимых

отличий между уровнями исследуемых показателей у КТ+ и КТ-. Выявленные без учета КТТ различия, сохранились в подгруппе пациентов КТТ-. Уровень TnI hs у пациентов КТ+ и КТТ+ был ниже (медиана 6,7 пг/мл) по сравнению с КТ+ и КТТ- (медиана 16,8 пг/мл). Наблюдали рост уровня ММР-2 и снижение ММР-9 и ММР-3 у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. Медиана значений уровня ММР-3 в подгруппе КТ+ была статистически значимо ниже таковой в подгруппе КТ- на 16,6% ( $p = 0,021$ ). В КТТ+ не было выявлено статистически значимых различий между уровнем ММР в КТ+ и КТ-, но при КТТ- в подгруппах КТ+ и КТ- статистически значимо отличался уровень ММР-3. Отсутствовала взаимосвязь между уровнем ММР и АГ до начала ХТ.

**Заключение.** Увеличение уровня TnI hs и снижение уровня ММР-3 в плазме крови через 12 месяцев после окончания ХТ обладает потенциалом для выявления ранних признаков КТ. Показатели чувствительности и специфичности увеличиваются в группах пациентов, не получающих КТТ. Не выявлена связь между наличием АГ, уровнем биохимических показателей и КТ.

# ASSOCIATION OF TEST LEVELS OF CARDIAC DAMAGE AND METALLOPROTEINASES WITH THE DEVELOPMENT OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST MALIGNANCIES 12 MONTHS AFTER THE END OF CHEMOTHERAPY

Irina A. Karputs<sup>1</sup>, Victor A. Snezhitskiy<sup>1</sup>, Mikhail N. Kurbat<sup>1</sup>, Volga A. Harustovich<sup>1</sup>, Yulia I. Karpovich<sup>1</sup>, Valiantsina R. Shulika<sup>1</sup>, Alexander Y. Rubinskiy<sup>2</sup>, Tatiana A. Smirnova<sup>3</sup>, Maryna H. Kaliadka<sup>4</sup>, Mariya A. Perapechai<sup>4</sup>, Andrei S. Babenka<sup>5</sup>

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus<sup>1</sup>

Grodno Regional Clinical Cardiologist Center, Grodno, Belarus<sup>2</sup>

Grodno University Clinic, Grodno, Belarus<sup>3</sup>

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus<sup>4</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>5</sup>

**Key words:** breast cancer, cardiotoxicity, doxorubicin, cardiac biomarkers, metalloproteinases, echocardiography.

**FOR REFERENCES.** Irina A. Karputs, Victor A. Snezhitskiy, Mikhail N. Kurbat, Volga A. Harustovich, Yulia I. Karpovich, Valiantsina R. Shulika, Alexander Y. Rubinskiy, Tatiana A. Smirnova, Maryna H. Kaliadka, Mariya A. Perapechai, Andrei S. Babenka. Association of test levels of cardiac damage and metalloproteinases with the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast malignancies 12 months after the end of chemotherapy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2151–2162.

**Aim.** To estimate the level of cardiac biomarkers and metalloproteinases (MMPs) in breast cancer patients' plasma 12 months after the end of chemotherapy (CT) with doxorubicin. To determine the relationship between changes in their level and the occurrence of early cardiotoxicity (CT) taking into account arterial hypertension (AH) and the prescription of cardiotropic therapy (CTT).

**Materials and methods.** The study involved patients with a confirmed diagnosis of breast cancer. Before and 12 months after the end of chemotherapy, the level of MMPs and cardiac markers in blood plasma were determined using the enzyme immunoassay method.

**Results.** A statistically significant increase in the level of cardiac troponins (TnI, TnT) and a decrease in NT-proBNP in the CT+ and CT- subgroups 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin were revealed. Differences between CT+ and CT- were detected only for TnI hs (2.8 times,  $p = 0.011$ ). In the CTT+ subgroup, no statistically significant differences were observed between the level of the studied parameters in KT+ and KT-. The differences identified without taking into account CTT remained

in the subgroup of CTT- patients. The level of TnI hs in CT+ and CTT+ patients was lower (median 6.7 pg/ml) compared to KT+ and KTT- (median 16.8 pg/ml). An increase in the level of MMP-2 and a decrease in MMP-9 and MMP-3 were observed in patients in the CT+ and CT- subgroups. The median values of MMP-3 level in the CT+ subgroup were statistically significantly lower than those in the CT- subgroup by 16.6% ( $p = 0.021$ ). In CTT+ there were no statistically significant differences between the level of MMP in CT+ and CT-, but in case of CTT- the level of MMP-3 was statistically significantly different in the CT+ and CT- subgroups. There was no relationship between the level of MMP and hypertension before the start of chemotherapy.

**Conclusion.** An increased level of plasma TnI hs and a decreased level of plasma MMP-3 12 months after the end of chemotherapy hold the potential to reveal the early signs of CT. The sensitivity and specificity of potential markers increase in patient groups not receiving CTT. It was confirmed that there was no connection between the presence of hypertension in patients, the level of the studied biochemical parameters and CT.

Одними из наиболее часто применяемых химиотерапевтических средств для лечения рака молочной железы (РМЖ) и также иных нозологических форм, являются препараты антрациклинового ряда. Благодаря эффективности и сравнительно невысокой стоимости, спрос на них увеличивается из года в год [1]. В тоже время использование антрациклинов в клинической практике связывают с риском развития кардиотоксичности (КТ), которая носит необратимый характер с ис-

ходом в кардиомиопатию и сердечную недостаточность [2].

Согласно ряду рекомендаций, наиболее часто антрациклин-индуцированная КТ определяется через 12 месяцев после окончания химиотерапии (ХТ), когда КТ еще относится к ранней стадии своего развития, но уже есть изменения, которые можно зафиксировать при помощи инструментальных и лабораторных методов диагностики [3, 4, 5, 6]. В настоящее время в клинической прак-

тике для выявления КТ применяется оценка динамики фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS). Относительное снижение ФВЛЖ более 10% и менее 50% в абсолютных значениях, как правило, признак поздней КТ. Относительное снижение GLS более 12 и 15% принято использовать в качестве маркера ранней КТ. На данный момент этот показатель является наиболее информативным при оценке ранней КТ и претендует на звание «диагностического стандарта» [7]. Однако ввиду некоторых технических ограничений, а также индивидуальных особенностей организма/органа обследуемых, измерить GLS не всегда представляется возможным. В некоторых случаях у пациентов, которые закончили ХТ антрациклинами, показатель ФВЛЖ находится в пределах нормы, а GLS снижается более 12 или 15% в относительном значении. В тоже время при контроле ЭхоКГ через 12 месяцев часто динамика данных показателей отсутствует. В связи с этим актуальной задачей является поиск и внедрение новых маркеров КТ, способных предоставить информацию о наличии кардиотоксического эффекта, динамике и, по возможности, направленности патологического процесса. Это особенно важно при сохранении ФВЛЖ в пределах нормы, при невозможности измерить GLS и/или отсутствии динамики данного показателя в течение 12 месяцев с момента окончания ХТ.

Большое количество исследований посвящено роли сердечных биомаркеров – тропонина I (TnI), тропонина T (TnT), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP – brain natriuretic peptide) в выявлении КТ [8]. Изучение этих сердечных биомаркеров уже представлено в рекомендациях по ведению пациентов, получающих ХТ [3, 4, 5, 6]. Оценка базового уровня, а также динамики тропонинов и NT-proBNP применяется для стратификации исходного риска, раннего выявления КТ в процессе и после ХТ. Поскольку изменение их уровней зависит от степени повреждения миокарда, что обусловлено в большинстве случаев суммарной дозой химиопрепарата, как правило, значения данных показателей при ранней КТ не выходят за пределы референсных. При этом, из-за отсутствия протоколов скрининга сердечных биомаркеров, их динамику рекомендуют использовать не как самостоятельные маркеры КТ, а в сочетании с изменениями показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) [9].

Поиск новых маркеров КТ на разных этапах лечения онкологических пациентов является актуальным и перспективным направлением. Внимание специалистов в области биомедицинских исследований привлекают такие циркулирующие биомаркеры как высокочувствительный С-реактивный белок, галектин-3, миелопероксидаза, белки ST-2, GDF-

15 и др., которые в ближайшем будущем могут стать самостоятельными маркерами КТ [10].

Среди новых изучаемых белков интерес представляют семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) [11, 12, 13, 14]. Исследования показали, что ММП-2, ММП-3, ММП-9, вовлекаемые в процессы фиброза миокарда, обладают большим потенциалом как маркеры повреждения вследствие КТ эффекта. Повышенные уровни этих белков в плазме могут быть сопряжены с желудочковой аритмией, фибрилляцией предсердий, гипертрофической кардиомиопатией и другими патологическими состояниями сердечной мышцы. При этом изменения уровней металлопротеиназ в плазме может указывать на начало развития КТ задолго до того, как этот эффект будет диагностирован методом ЭхоКГ [15, 16].

Мы предположили, что изменение уровня ММП-2, ММП-3, ММП-9 в плазме может быть связан с развитием ранней КТ у пациентов с РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

Также необходимо учитывать, что часть пациентов еще до начала ХТ получает терапию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (в частности при лечении артериальной гипертензии – (АГ)). Пациентам, у которых развилась КТ в процессе или после окончания ХТ антрациклинами согласно рекомендациям, показано назначение кардиотропной терапии (КТТ) в виде бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II [3, 5, 6]. Препараты этих групп снижают негативный эффект на миокард и тормозят процессы ремоделирования после повреждения миокарда [8]. В связи с чем мы предположили, что влияние КТТ может быть связано с изменением уровня сердечных биомаркеров и белков ММП-2, ММП-3, ММП-9 в плазме у пациентов с РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

## Цель исследования

Оценить уровни сердечных биомаркеров и металлопротеиназ в плазме крови у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Определить взаимосвязь изменения их уровней с возникновением ранней КТ при наличии АГ и назначении КТТ.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 100 пациентов (лица женского пола, средний возраст  $52,5 \pm 9,4$  года), проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь), (табл. 1). Исследование одобрено комитетом по этике Учреждения здравоохранения «Гродненская

университетская клиника» протокол № 26 от 09.10.2020 года.

Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017 года; клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным приказом МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 года. В исследование включены все пациенты с впервые установленным диагнозом РМЖ старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациенты из группы среднего и низкого риска развития КТ. Стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами проводилась на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска – HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардионкологическим обществом) [17]. Критерии для включения пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I-III стадии; молекулярно-биологиче-

ские подтипы опухоли: люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначали в виде комбинированной терапии. Комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана нами для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. В настоящем исследовании оценивали КТ у пациентов, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АСх4 и АСх6): антрациклин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Часть пациентов после окончания ХТ по схеме АСх4, получали вторую часть адьювантной программы ХТ, включая таксаны. После окончания ХТ пациентам проводилась лучевая терапия на зону первичного опухолевого узла и регионарного метастазирования, суммарная доза облучения составила 50 Гр.

Критерии невключения применялись на этапе набора пациентов в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), артериальная гипертензия 3 степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неоадьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. В течение периода исследования 10 пациентов исключено (7 пациентов отказалось от исследования, у троих не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна). Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией 1–2 степени, а также пациенты, у которых выявили КТ после окончания ХТ доксорубицином, получали терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторами (количество составило 50 человек).

Общеклинические исследования, электрокардиография, ЭхоКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторные исследования выполнялись до начала и через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

Для стандартизации преаналитического этапа лабораторных исследований пробы венозной крови для проведения лабораторных исследований забирали натощак с использованием вакуумных систем с антикоагулянтом К2 EDTA.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	n	%
Количество пациентов	100	–
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11%
Курение	15	15%
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	35	35%
Артериальная гипертензия (1–2 степени):		
диагностировано наличие	33	33%
диагностировано отсутствие	67	67%
Пациенты из группы среднего риска развития КТ	35	35%
Пациенты из группы низкого риска развития КТ	65	65%
Пограничный уровень ФВЛЖ = 50–54%	1	1%
Суммарная доза доксорубицина (количество курсов химиотерапии):		
240 мг/м <sup>2</sup> (4 курса)	82	82%
360 мг/м <sup>2</sup> (6 курсов)	18	18%

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Parameter	n	%
Number of patients	100	–
Over 65 (risk factor)	11	11%
Smoking	15	15%
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	35	35%
Arterial hypertension (stage 1–2)		
Presence diagnosed	33	33%
Absence diagnosed	67	67%
Patients from medium-CT risk group	35	35%
Patients from low-CT risk group	65	65%
Borderline level of LVEF = 50 – 54%	1	1%
Cumulative dose of doxorubicin (number of chemotherapy courses)		
240 mg/m <sup>2</sup> (4 courses)	82	82%
360 mg/m <sup>2</sup> (6 courses)	18	18%

Определение уровней металлопротеиназ и кардиомаркеров плазмы крови осуществляли иммуноферментным плащечным методом с помощью анализатора SUNRISE (TECAN, Австрия): NT-pro-BNP (Human NT-pro-BNP cat. EH0350, FineTest, Китай); cTnT (Human cTnRT/TNNT2 cat. № EH0459, FineTest, Китай); MMP-3 (Human MMP-3 cat. № EH0235, FineTest, Китай); MMP-2 (Human MMP-2 cat. № EH0017, FineTest, Китай); MMP-9 (Human MMP-9 cat. № EH0936, FineTest, Китай). Высокочувствительный тропонин I (TnI hs) определяли с помощью иммунофлуоресцентного анализатора Pathfast (LSI Diagn., Япония) с использованием запатентованной технологии магнитной сепарации Magtration®.

Для оценки ФВЛЖ применяли модифицированный алгоритм Симпсона, биплановая методика. Для расчета показателя GLS использовали двухмерный стрейн, который основан на анализе серошкального В-модаль-

ного изображения (2D speckle tracking echocardiography).

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности; опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности 2022 года, в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (< 50%), снижение GLS > 15% относительно исходных значений. Также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней

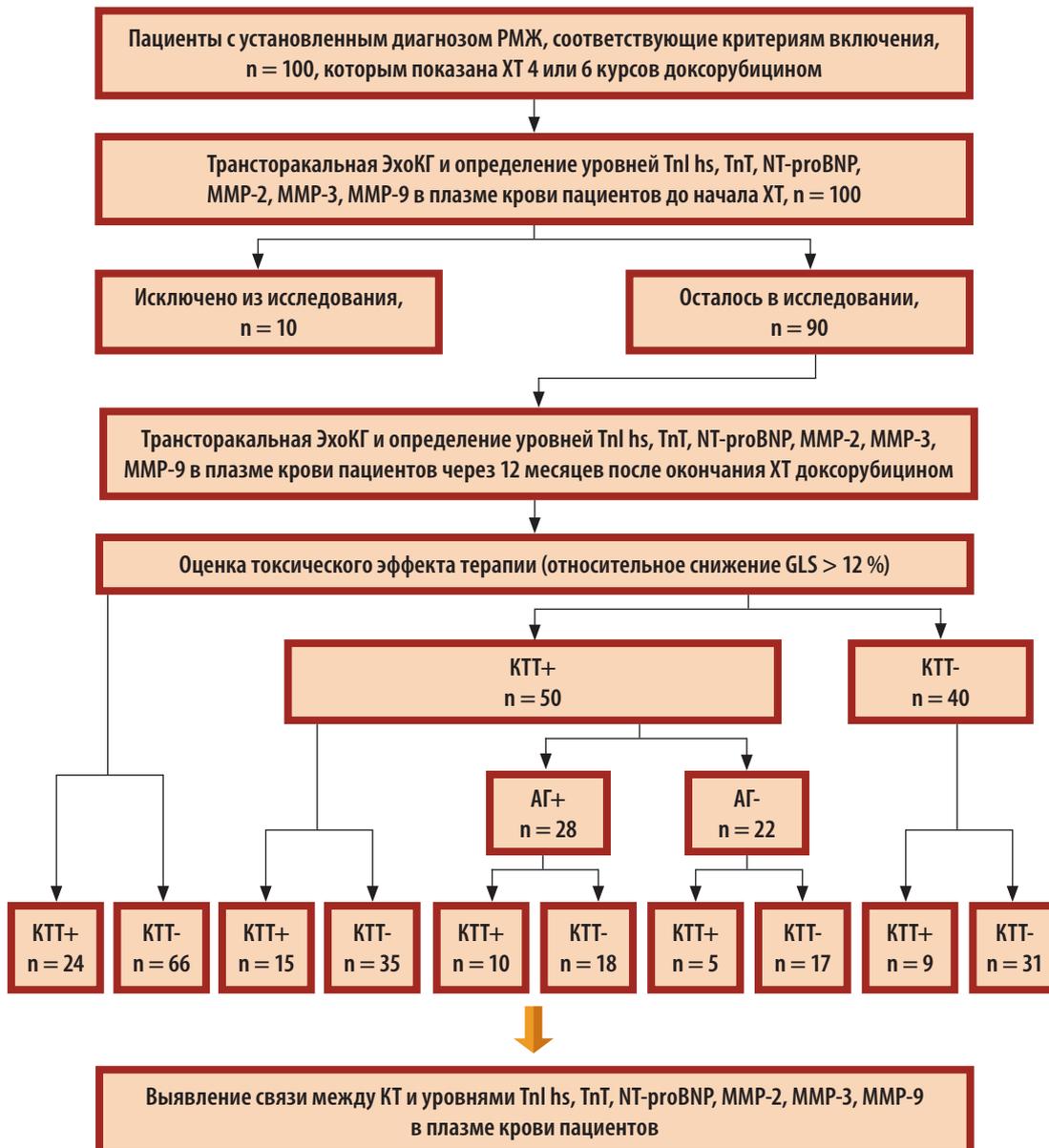


Рисунок 1.  
Дизайн исследования

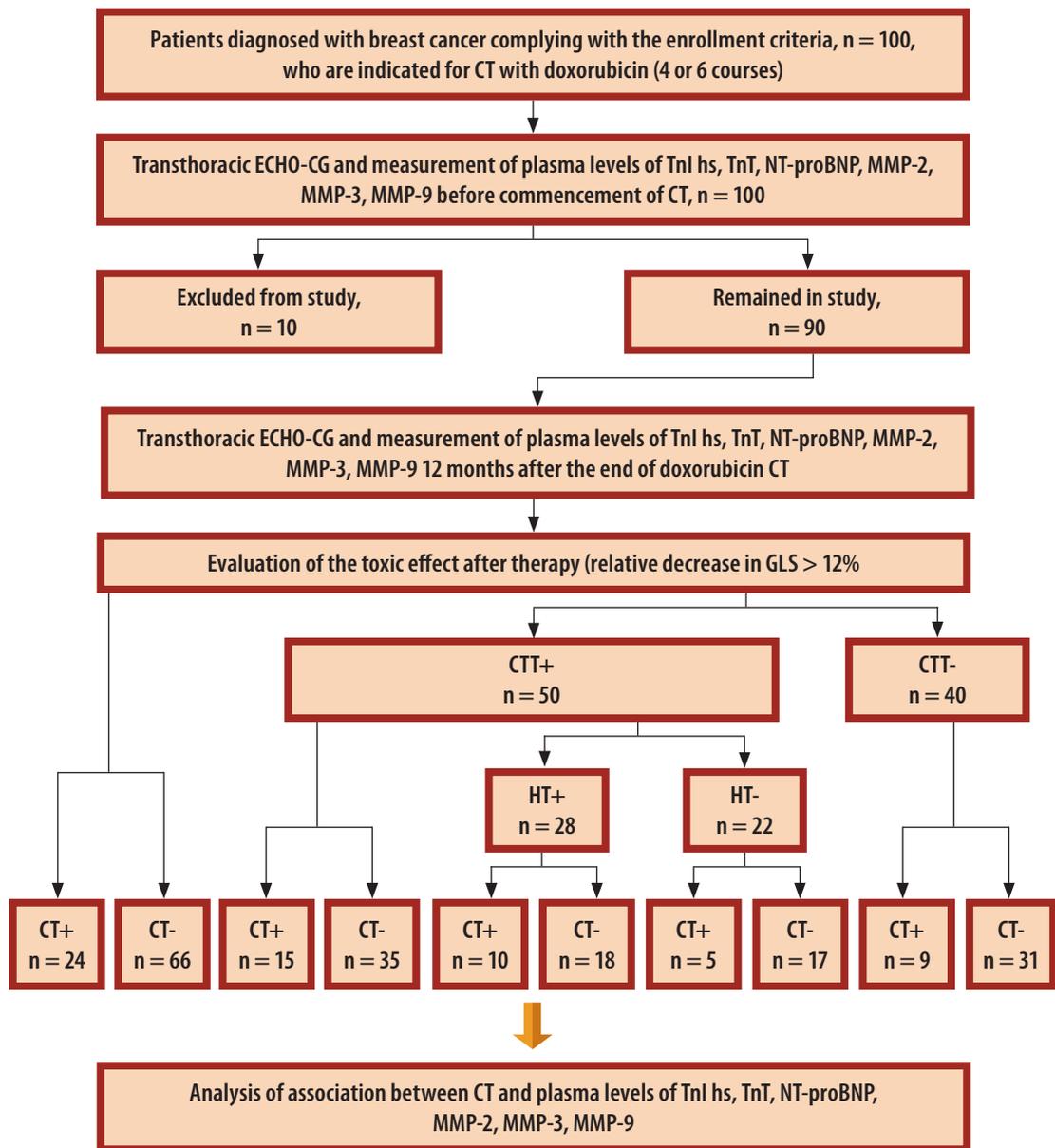


Figure 1. Study design

границы нормы (< 50%), снижение GLS > 12% относительно исходных значений). В соответствии с этим (относительное снижение GLS более 12%) пациенты разделены на подгруппы с наличием КТ (КТ+) и без КТ (КТ-). Пациенты с относительным снижением ФВЛЖ более 10% и абсолютным значением данного показателя менее 50% через 12 месяцев после окончания ХТ не выявлены. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ( $p < 0,05$ ) [18]. Сравнение численных значений показателей между КТ+ и КТ-независимыми группами осуществляли с ис-

пользованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1 и 3 квартилей. Параметры факторного анализа: метод выделения факторов – главных компонент; метод вращения – варимакс с нормализацией Кайзера; критерий КМО (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина) 0,500; точка отсечения значений 0,399. Оценку взаимосвязи между показателями проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты

Через 12 месяцев после окончания ХТ доxorубицином пациенты были разделены на подгруппы КТ+  $n = 24/90$  (26,6%) и КТ-  $n = 66/90$  (73,4%) на основании данных ЭхоКГ – относительное снижение GLS и ФВЛЖ (рис. 2).

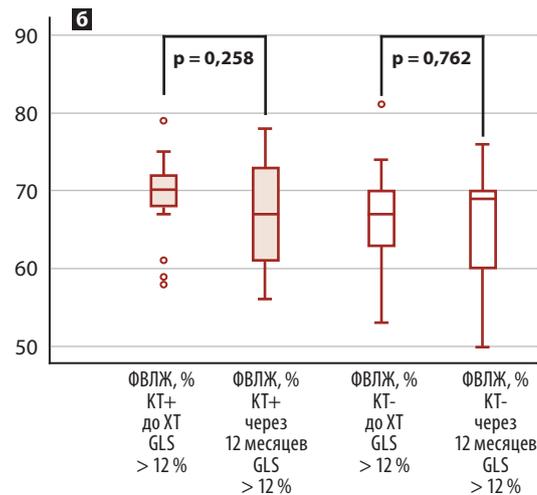
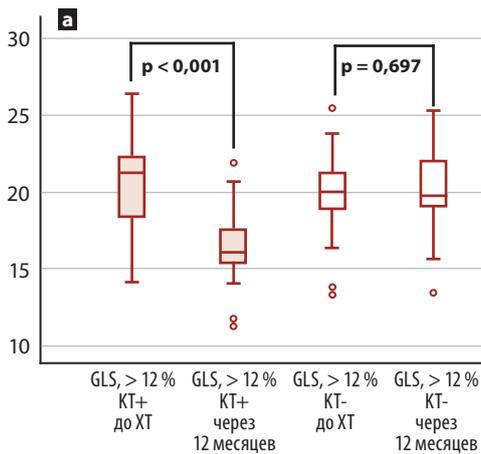


Рисунок 2.  
Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. а – GLS, %. б – ФВЛЖ, %

Figure 2.  
Dynamics of EchoCG parameters in patients in the CT+ and CT- subgroups. а – GLS, %. б – LVEF, %

В подгруппе КТ+ наблюдали статистически значимое снижение медианы абсолютных значений показателя GLS, % по сравнению с периодом до начала ХТ. В подгруппе КТ- отмечается тенденция к увеличению медианы ФВЛЖ через 12 месяцев после ХТ, при этом в подгруппе КТ+ вектор изменений направлен в сторону снижения ФВЛЖ.

Поиск статистически значимых отличий между значениями изучаемых показателей в подгруппах показал, что увеличение уровня TnI hs и снижение уровня ММР-3 происходит не равномерно и более выражено в подгруппе КТ+ (табл. 2).

Исходя из этого можно предположить, что часть исследуемых биохимических показателей отражает некие общие изменения, характерные для пациентов, получающих доксорубин вне зависимости от выраженности ранних функциональных изменений в миокарде (данные ЭхоКГ). Напротив, значения TnI hs и ММР-3 отличаются у пациентов КТ+ и КТ-, что требует более подробного анализа их потенциала как самостоятельных маркеров ранней КТ на этапе через 12 месяцев после ХТ.

На основании данных построения ROC-кривых (рис. 3) установлено, что для ММР-3 точкой отсечения является значение 1,095 нг/мл. При этом показатели чувствительности и специфичности составляют 66,7% и 62,5% соответственно. Для TnI hs точка отсечения – 5,35 пг/мл, чувствительность – 70,8%, специфичность – 63,6%.

На следующем этапе анализа проведено разделение пациентов на основании данных о КТТ. В свою очередь каждую подгруппу разделяли на КТ+ и КТ- (табл. 3).

Несмотря на большой объем выборки пациентов, получавших КТТ, статистически значимые отличия между подгруппами КТ+ и КТ- выявлены у пациентов, не получавших КТТ. При этом картина различий аналогична наблюдаемой без учета КТТ. При сравне-

нии значений исследуемых биохимических показателей у пациентов подгруппы КТ+ в случае TnI hs медианы значений его уровня через 12 месяцев после окончания ХТ статистически значимо выше (в 2,5 раза,  $p = 0,011$ ) у пациентов, не получавших КТТ. У этих же пациентов уровень ММР-3 был статистически значимо ниже (на 20%  $p = 0,050$ ), чем у пациентов при КТТ+ КТ-. Для всех осталь-

Показатель	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (> 12), n = 90		
	КТ+ Me (Q1;Q3)	КТ- Me (Q1;Q3)	p
TnT (пг/мл)	10,02 (6,22;14,67)	9,81 (5,86;15,91)	0,749
NT-proBNP (пг/мл)	3,7 (2,7;4,4)	3,6 (2,5;4,7)	0,935
MMP-2 (нг/мл)	375 (349;416)	396 (347;497)	0,266
MMP-3 (нг/мл)	1,0 (0,9;1,3)	1,2 (0,9;1,4)	0,021
MMP-9 (нг/мл)	486 (381;719)	516 (386;759)	0,777
TnI hs (пг/мл)	8,3 (2,8;45,8)	3,01 (1,3;12,2)	0,011

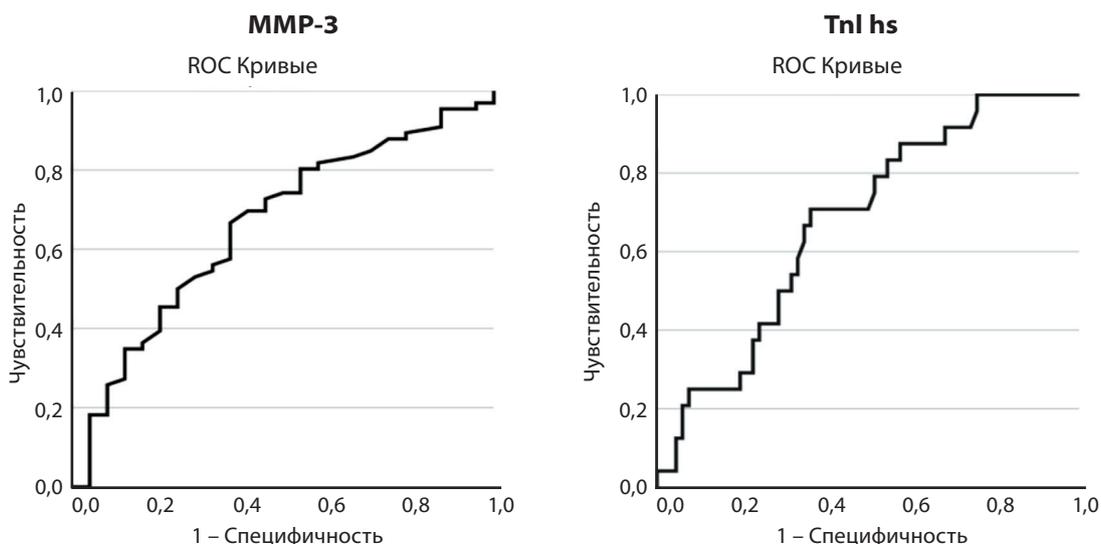
Parameter	CT criterion – decrease in the relative level of GLS % (>12), n = 90		
	CT+ Me (Q1;Q3)	CT- Me (Q1;Q3)	p
TnT (pg/ml)	10.02 (6.22;14.67)	9.81 (5.86;15.91)	0.749
NT-proBNP (pg/ml)	3.7 (2.7;4.4)	3.6 (2.5;4.7)	0.935
MMP-2 (ng/ml)	375 (349;416)	396 (347;497)	0.266
MMP-3 (ng/ml)	1.0 (0.9;1.3)	1.2 (0.9;1.4)	0.021
MMP-9 (ng/ml)	486 (381;719)	516 (386;759)	0.777
TnI hs (pg/ml)	8.3 (2.8;45.8)	3.01 (1.3;12.2)	0.011

Таблица 2.  
Результаты статистического анализа различий между уровнями сердечных биомаркеров и металлопротеиназ у пациентов с РМЖ в подгруппе КТ+ и КТ- через 12 месяцев после окончания ХТ

Table 2.  
Results of statistical analysis of differences between the levels of cardiac biomarkers and metalloproteinases in patients with breast cancer in the CT+ and CT- subgroups 12 months after the end of chemotherapy

Рисунок 3. Результаты построения ROC-кривых. Абсолютные значения MMP-3 и Tnl hs через 12 месяцев после окончания ХТ

Figure 3. Results of constructing ROC curves. Absolute values of MMP-3 and Tnl hs 12 months after the end of chemotherapy



ных показателей различия не являются статистически значимыми. На основании данных построения ROC-кривых установлено, что показатели чувствительности и специфичности для Tnl hs (чувствительность – 77,8%, специфичность 77,4%, точка отсечения 12,89 пг/мл) и MMP-3 (чувствительность – 83,9%, специфичность 55,6%, точка отсечения 1,03 нг/мл) в подгруппе КТ+ при отсутствии назначения КТТ были выше чем в подгруппе КТ+ без разделения по критерию КТТ.

Среди пациентов, получавших КТТ, находились те, у которых до начала ХТ была выявлена артериальная гипертензия – АГ+. Остальные вошли в состав группы АГ-. Ре-

зультаты оценки уровней исследуемых показателей представлены в табл. 4.

У пациентов с АГ на фоне КТТ не выявлено статистически значимых различий между уровнями исследуемых показателей в КТ+ и КТ-. Напротив, у пациентов без АГ в КТ- различия между уровнем Tnl hs в КТ+ и КТ- были статистически значимыми (p = 0,050).

Согласно результатам факторного анализа, рис. 4, показатели (без разделения по критерию КТТ и АГ) сформировали 3 компонента (фактора). При этом Tnl hs и MMP-3 распределились в разные компоненты, с сохранением корреляции с параметром КТ. Это согласуется с данными статистического

Таблица 3. Результаты оценки уровней исследуемых биохимических показателей через 12 месяцев после окончания ХТ с учетом КТТ

Биохимические показатели	Критерий КТ относительное снижение GLS >12%					
	КТТ + n = 50		p	КТТ - n = 40		P
	КТ+ n = 15 Me (Q1;Q3)	КТ- n = 35 Me (Q1;Q3)		КТ+ n = 9 Me (Q1;Q3)	КТ- n = 31 Me (Q1;Q3)	
TnT (пг/мл)	10,6 (8,6;12,8)	7,4 (5,6;14,2)	0,266	7,9 (6,1;14,8)	10,2 (7,1;16,9)	0,463
NT-proBNP (пг/мл)	3,8 (2,8;4,2)	3,5 (2,3;4,6)	0,546	3,6 (3,3;4,1)	8,0 (5,5;79,7)	0,610
MMP-2 (нг/мл)	376 (350;400)	382 (349;426)	0,546	391 (354;417)	442 (346;514)	0,235
MMP-3 (нг/мл)	1,0 (0,9;1,3)	1,2 (1,0;1,4)	0,236	1,0 (0,9;1,2)	1,3 (1,1;1,5)	0,050
MMP-9 (нг/мл)	434 (367;676)	472 (389;698)	0,983	491 (417;685)	556 (391;795)	0,702
Tnl hs (пг/мл)	6,7 (2,7;9,3)	2,6 (1,3;12,2)	0,175	16,8 (13,9;71,6)	3,1 (1,2;11,6)	0,016

Table 3. Results of assessing the level of the studied biochemical parameters 12 months after the end of chemotherapy taking into account CTT

Biochemical parameters	CT criterion – relative decrease of GLS >12%					
	CTT + n = 50		p	CTT - n = 40		P
	CT+ n = 15 Me (Q1;Q3)	CT- n = 35 Me (Q1;Q3)		CT+ n = 9 Me (Q1;Q3)	CT- n = 31 Me (Q1;Q3)	
TnT (pg/ml)	10.6 (8.6;12.8)	7.4 (5.6;14.2)	0.266	7.9 (6.1;14.8)	10.2 (7.1;16.9)	0.463
NT-proBNP (pg/ml)	3.8 (2.8;4.2)	3.5 (2.3;4.6)	0.546	3.6 (3.3;4.1)	8.0 (5.5;79.7)	0.610
MMP-2 (ng/ml)	376 (350;400)	382 (349;426)	0.546	391 (354;417)	442 (346;514)	0.235
MMP-3 (ng/ml)	1.0 (0.9;1.3)	1.2 (1.0;1.4)	0.236	1.0 (0.9;1.2)	1.3 (1.1;1.5)	0.050
MMP-9 (ng/ml)	434 (367;676)	472 (389;698)	0.983	491 (417;685)	556 (391;795)	0.702
Tnl hs (pg/ml)	6.7 (2.7;9.3)	2.6 (1.3;12.2)	0.175	16.8 (13.9;71.6)	3.1 (1.2;11.6)	0.016

Показатель	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (> 12), подгруппа КТТ+, n = 50					
	АГ+ n = 28			АГ- n = 22		
	КТ+ n = 10	КТ- n = 18	p	КТ+ n = 5	КТ- n = 17	p
TnT (пг/мл)	9,4 (8,5;11,0)	6,9 (5,4;11,7)	0,502	11,3 (11,2;14,3)	8,3 (5,9;15,1)	0,327
NT-proBNP (пг/мл)	3,7 (2,4;4,5)	3,3 (2,2;4,7)	0,549	3,8 (3,0;3,8)	3,6 (2,5;4,2)	0,969
MMP-2 (нг/мл)	364 (350;402)	396 (350;509)	0,533	388 (351;389)	378 (350;394)	0,906
MMP-3 (нг/мл)	1,0 (0,9;1,2)	1,2 (0,9;1,4)	0,415	1,1 (0,9;1,3)	1,2 (1,0;1,4)	0,457
MMP-9 (нг/мл)	433 (389;613)	514 (362;809)	0,867	517 (346;730)	460 (393;585)	0,845
TnI hs (пг/мл)	6,4 (2,4;8,6)	4,1 (1,5;19,5)	0,905	6,7 (6,2;9,7)	2,1 (1,1;4,2)	0,050

Parameter	CT criterion – decrease in the relative level of GLS % (> 12), CTT+ subgroup, n = 50					
	HT+ n = 28			HT- n = 22		
	CT+ n = 10	CT- n = 18	p	CT+ n = 5	CT- n = 17	p
TnT (pg/ml)	9.4 (8.5;11.0)	6.9 (5.4;11.7)	0.502	11.3 (11.2;14.3)	8.3 (5.9;15.1)	0.327
NT-proBNP (pg/ml)	3.7 (2.4;4.5)	3.3 (2.2;4.7)	0.549	3.8 (3.0;3.8)	3.6 (2.5;4.2)	0.969
MMP-2 (ng/ml)	364 (350;402)	396 (350;509)	0.533	388 (351;389)	378 (350;394)	0.906
MMP-3 (ng/ml)	1.0 (0.9;1.2)	1.2 (0.9;1.4)	0.415	1.1 (0.9;1.3)	1.2 (1.0;1.4)	0.457
MMP-9 (ng/ml)	433 (389;613)	514 (362;809)	0.867	517 (346;730)	460 (393;585)	0.845
TnI hs (pg/ml)	6.4 (2.4;8.6)	4.1 (1.5;19.5)	0.905	6.7 (6.2;9.7)	2.1 (1.1;4.2)	0.050

анализа различий между подгруппами КТ+ и КТ-, где уровни TnI hs и MMP-3 между подгруппами различались.

До разделения по критерию КТТ уровни MMP-2 и MMP-3 имеют сильную связь, при этом они не коррелируют с уровнем MMP-9. Напротив все MMP связаны как с TnT, так и с NT-proBNP. Результаты факторного анализа и анализа корреляции между исследуемыми показателями внутри подгрупп выявил аналогичные закономерности.

## Обсуждение

Использование данных об уровнях биохимических показателей крови для диагностики и предсказания риска развития КТ является быстро развивающимся направлением современной биомедицинской отрасли естествознания. Этот подход обладает рядом преимуществ, среди которых выделяют простоту выполнения теста, сравнительно невысокую стоимость расходных материалов и оборудования, низкое время, требуемое на манипуляции с пациентом и др. [10]. В настоящее время на основании данных многочисленных исследований и результатов клинических испытаний сформирован перечень биомаркеров используемых в рутинной клинической практике. В области кардиологии и в частности кардиоонкологии чаще всего используются тропонины (TnI и TnT) и NT-proBNP. Установлено, что увеличение уровней этих показателей в плазме крови сопряжено с той или иной степенью повреждения миокарда. Поскольку одним из самых важных проявлений КТ доксорубицина явля-

ется нарушение нормальной функции кардиомиоцитов и их гибель, указанные биохимические показатели считают перспективными маркерами КТ, которые включены в ряд клинических рекомендаций. В настоящее время активно продолжают исследования, направленные на установление пороговых уровней и величины изменений биомаркеров в зависимости от типа онкологической патологии, суммарной дозы химиопрепаратов, иных обстоятельств (заболевания сердечно-сосудистой системы, назначение кардиотропной терапии и пр.). Имеющиеся данные носят противоречивый характер. В соответствии с этим необходимо проведение дальнейших исследований [19].

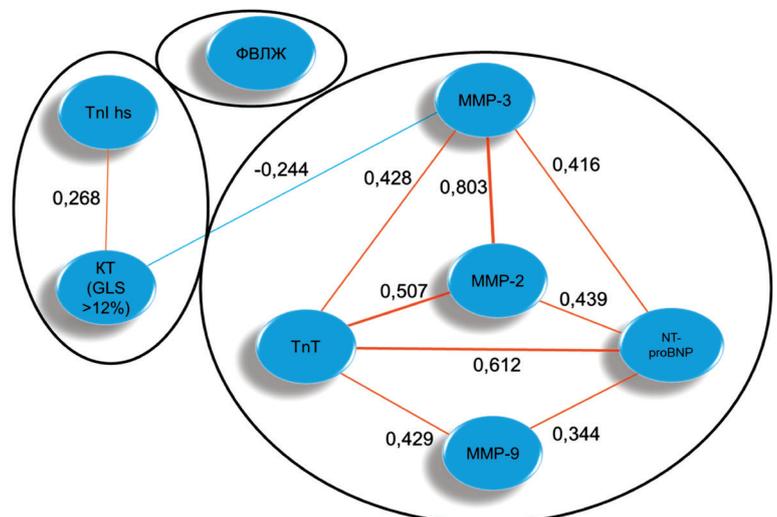
В работе Тепляков А. Т. и соавт. 2019 у ряда пациентов с установленным диагнозом

Таблица 4. Результаты оценки уровней исследуемых биохимических показателей через 12 месяцев после окончания ХТ с учетом КТТ и наличия АГ

Table 4. Results of assessing the levels of the studied biochemical parameters 12 months after the end of chemotherapy, taking into account the CTT and the presence of hypertension

Рисунок 4. Результаты факторного анализа. Показатель «КТ» – относительное снижение GLS > 12% (до / через 12 месяцев после окончания ХТ), 1 – «КТ+», 0 – «КТ-»

Figure 4. Factor analysis results. Indicator "CT" - relative reduction in GLS > 12% (before/12 months after the end of chemotherapy), 1 – "CT+", 0 – "CT-"



РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином выявлено кардиотоксическое ремоделирование миокарда. При этом зарегистрировано статистически значимое более чем двукратное увеличение уровня NT-proBNP в подгруппе КТ+ при сохранении его уровня в подгруппе КТ-. Авторы считают, что повторное динамическое определение уровня NT-proBNP в плазме крови позволяет выделить пациентов повышенного риска [20]. Группа Dean M. et al. 2023 через 10 месяцев после окончания ХТ доксорубицином не выявила статистически значимых отличий в динамике уровня NT-proBNP у пациентов с установленным диагнозом РМЖ или лимфома. При этом зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня TnT ( $p < 0,001$ ). Таким образом, тропонин T, по мнению авторов, обладает высоким потенциалом в качестве биомаркера для мониторинга КТ на фоне ХТ доксорубицином. Они отмечают, что большинство работ в этой области выделяют TnI как наиболее перспективный маркер [21]. Коллектив Serrano J.M. et al. 2023 показали, что у пациентов с установленным диагнозом РМЖ через 3, 9, 12 месяцев после окончания терапии доксорубицином уровни TnT и NT-proBNP в подгруппе КТ+ увеличился, а в КТ- снизился, однако динамика не была статистически значимой ( $p = 0,690$  и  $p = 0,360$  через 12 месяцев, соответственно) [22]. Авторы Лёвина В. Д. и др. 2022 наблюдали, что повышение уровня TnI в процессе ХТ доксорубицином и после ее окончания (период наблюдения 10 месяцев) связано с развитием КТ [23]. В тоже время Roklerovic A. et al. 2018 выявили статистически значимый рост TnI как на этапе после окончания ХТ доксорубицином, так и через 12 месяцев у пациентов с установленным диагнозом РМЖ, однако не смогли выделить подгруппу КТ+ используя динамику уровня этого биомаркера [24].

В рамках настоящего исследования наблюдали статистически значимое увеличение уровней сердечных тропонинов и снижение уровня NT-proBNP в подгруппах КТ+ и КТ- через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Статистически значимые отличия между подгруппами выявлены только для TnI (МЕДИАНА<sub>КТ+</sub> 8,3 пг/мл, МЕДИАНА<sub>КТ-</sub> 3,0 пг/мл  $p = 0,011$ ) и составили 2,8 раза. Уровень TnT не отличался между КТ+ и КТ- ( $p = 0,749$ ). Согласно некоторым исследованиям, TnI более чувствителен и специфичен для диагностики кардиотоксичности доксорубицином, чем TnT. Это может быть связано с различной структурой и распределением этих белков в кардиомиоцитах. Поскольку TnI имеет более длинный цитозольный фрагмент, его диффузия из поврежденных клеток проходит более эффективно по сравнению с TnT. Кроме этого, индуцированный

действием доксорубицином окислительный стресс внутри клеток может по-разному влиять на скорость деградации тропонинов. Следует также принимать во внимание различное сродство активных центров протеаз к цепям тропонинов. Это и, вероятно, ряд иных обстоятельств помогут в дальнейшем объяснить разницу уровней TnI и TnT через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином [25]. Аналогично ситуации с тропонином T, уровень NT-proBNP не отличался через 12 месяцев после окончания ХТ между подгруппами КТ+ и КТ- ( $p = 0,935$ ). Медиана абсолютных значений составила 3,7 пг/мл и 3,6 пг/мл соответственно.

У части пациентов обеих подгрупп в анамнезе присутствовали данные о наличии АГ и назначении им КТТ препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторами. Для того чтобы учесть вероятные связи между приемом этих препаратов и наличием самой АГ, мы разделили пациентов на подгруппы (включая КТ+ и КТ-) сначала по критерию получения КТТ, и, далее оценили уровни исследуемых показателей в КТ+ и КТ-. Важно отметить, что в подгруппе пациентов, получавшей КТТ не выявлено статистически значимых отличий между уровнем исследуемых показателей у КТ+ и КТ-. Напротив, выявленные ранее, без учета КТТ различия, сохранились и в подгруппе пациентов, не получавших КТТ. В работе Чаулин А.М. и Дупляков Д.В. 2022 сообщается о влиянии ряда препаратов, используемых для проведения КТТ на уровни сердечных тропонинов. Авторы отмечают, что использовать эти показатели для оценки КТ при получении КТТ стоит с осторожностью [26]. В настоящей работе мы установили, что уровень TnT у пациентов КТ+ и КТТ+ был выше (медиана 10,6 пг/мл) по сравнению с КТ+ и КТТ- (медиана 7,9 пг/мл). Для TnI hs наблюдали обратную ситуацию, когда уровень биомаркера у пациентов КТ+ и КТТ+ был ниже (медиана 6,7 пг/мл) по сравнению с КТ+ и КТТ- (медиана 16,8 пг/мл). Поскольку в случае TnI hs сохранилась статистическая значимость различий между пациентами подгрупп КТ+ и КТ- даже с учетом двукратного уменьшения объема выборки после деления, мы считаем, что фактор КТТ необходимо учитывать при использовании TnI hs для оценки КТ у пациентов, получающих доксорубицин через 12 месяцев после окончания КТ. Важно отметить, что выявленные закономерности сохраняются и при использовании в качестве критерия наличия АГ. В подгруппе АГ+/КТТ+ TnI hs не может быть маркером КТ, а в подгруппе АГ-/КТТ- сохраняет свой потенциал. Связь NT-proBNP с наличием или отсутствием КТТ и/или АГ не выявлена – медианы уровня значений практически не отличались.

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в развитии КТ на фоне применения доксорубина, поскольку активно вовлекаются в ремоделирование миокарда следующее за повреждением кардиомиоцитов. Высокие уровни этих белков в плазме связывают с неблагоприятным прогнозом течения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, инсульт и пр. По мнению специалистов динамика уровней, металлопротеиназ в крови обладает высоким потенциалом в качестве маркера КТ на различных этапах [27]. К сожалению, в настоящее время накоплено слишком мало клинических данных о взаимосвязи уровней этих белков с КТ. В работе Grakova E.V. et al. 2022 установлено, что у пациентов с диагнозом РМЖ на фоне терапии доксорубином уровни MMP-2 и MMP-9 был статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) в подгруппе КТ+, при этом высокие уровни MMP сохранялся и спустя 24 месяца после окончания ХТ, в то время как в подгруппе КТ- он снижался [28]. В другой работе Тепляков А.Т. и соавт. 2022 сообщают о том, что у пациентов с диагнозом РМЖ и диагностированной хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии доксорубином уровни MMP-2 и MMP-9 статистически значимо выше, чем в группе сравнения через 12 и 24 месяца после окончания ХТ [13]. В рамках настоящего исследования наблюдали статистически значимый рост уровня MMP-2 ( $p < 0,001$ ) через 12 месяцев после окончания ХТ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. При этом уровни MMP-9 и MMP-3 статистически значимо снижались в обеих подгруппах. Важно, что медиана значений уровня MMP-2 и MMP-9 подгруппе КТ+ была ниже таковой в подгруппе КТ- на 5,3% и 5,8% соответственно. Разница не является статистически значимой. В случае MMP-3 наблюдали аналогичную закономерность, однако разница составила 16,6% и была статистически значима ( $p = 0,021$ ). При назначении КТТ, как и в случае с сердечными биомаркерами, не было выявлено статистически значимых различий между уровнями металлопротеиназ в подгруппах КТ+ и КТ-, но при отсутствии КТТ в подгруппах КТ+ и КТ- статистически значимо отличался уровень MMP-3. Также не была выявлена взаимосвязь между уровнями металлопротеиназ и наличием установленной АГ на момент начала ХТ.

## REFERENCES

1. Global Anthracyclines Market – Industry Trends and Forecast to 2030 [electronic resource]. Available from: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-anthracyclines-market>.
2. Marwick T.H. Global Longitudinal Strain Monitoring to Guide Cardioprotective Medications During Anthracycline Treatment. *Curr Oncol Rep*, 2022, vol. 24(6), pp. 687–694. doi: 10.1007/s11912-022-01242-y.

В результате проведенного исследования выявлена связь между уровнями TnI hs, TnT, NT-proBNP, MMP-2, MMP-3, MMP-9 до / через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубином и развитием кардиотоксического эффекта. На основании полученных данных установлено, что увеличение уровня TnI hs и снижение уровня MMP-3 в плазме крови через 12 месяцев после окончания ХТ обладает потенциалом для выявления ранних признаков КТ. Показатели чувствительности и специфичности потенциальных маркеров связаны с назначением пациентам КТТ. Они увеличиваются в группах пациентов, не получающих КТТ, а в КТТ+ группах снижаются. Подтверждено отсутствие связи между наличием у пациентов АГ, уровнями всех биохимических показателей, включенных в исследование и КТ. Наличие или отсутствие АГ или назначение КТТ, по данным нашего исследования также не является фактором, связанным с развитием КТ через 12 месяцев после окончания ХТ.

Проведенная нами работа позволила получить новые данные о взаимосвязи TnI hs, TnT, NT-proBNP, MMP-2, MMP-3, MMP-9 и КТ до / через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы. На основании анализа полученных данных мы считаем, что для проверки выявленных нами закономерностей и более глубокой оценки потенциала использования TnI hs и MMP-3 в качестве маркеров КТ в рутинной клинической диагностике необходимо проведение дальнейших исследований. Этому может способствовать: формирование выборки с учетом назначения КТТ, включая назначение препаратов до начала ХТ на основании прогноза риска согласно рекомендациям, а также после окончания ХТ при выявлении ранних признаков КТ методом ЭхоКГ; увеличение числа контрольных точек, в которых производится определение уровней исследуемых показателей и показателей ЭхоКГ; оценка дополнительных молекулярно-генетических факторов, вовлекаемых в регуляцию экспрессии TnI hs и MMP-3; увеличение объема выборки.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках задания программы – 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023–2025 г.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

3. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(41), pp. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

4. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, vol. 27(9), pp. 911-939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
5. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*, 2020, vol. 31(2), pp. 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
6. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., et al. Prakticheskie rekomendatsii po korektsii kardiovaskulyarnoi toksichnosti protivoopukholevoi lekarstvennoi terapii. *Malignant Tumours*, 2019, vol. 9(3S2), pp. 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627 (in Russian).
7. Zhou X., Weng Y., Jiang T., et al. Influencing factors of anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity in acute leukemia patients. *BMC Cancer*, 2023, vol. 23(1), pp. 976. doi: 10.1186/s12885-023-11060-5.
8. Nananchuk N., Petrova E., Balysh E., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatment of breast cancer: association with brain natriuretic peptide and nitric oxide levels. *Cardiology in Belarus*, 2021, vol. 13(1), pp. 92-102. doi: 10.34883/Pl.2021.13.1.008 (in Russian).
9. Joolharzadeh P., Rodriguez M., Zaghlol R., et al. Recent Advances in Serum Biomarkers for Risk Stratification and Patient Management in Cardio-Oncology. *Curr Cardiol Rep*, 2023, vol. 25(3), pp. 133-146. doi: 10.1007/s11886-022-01834-x.
10. Tan L.L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, vol. 20(7), pp. 55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z.
11. Kozhukhov S., Dovganych N., Yarynkina O., et al. Cardio-Oncology: Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Cancer Patients – Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Cardiology in Belarus*, 2021, vol. 13(5), pp. 793-814. doi: 10.34883/Pl.2021.13.5.013 (in Russian).
12. Pareek N., Cevallos J., Moliner P., et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail*, 2018, vol. 20(1), pp. 1721-1731. doi: 10.1002/ehf.1292.
13. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Grakova E.V., et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with anthracycline-induced heart failure. *Complex Issues Cardiovasc Dis*, 2022, vol. 11(3), pp. 72-83. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83 (in Russian).
14. Podyacheva E., Shmakova T., Kushnareva E., et al. Modeling Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy with Fibrotic Myocardial Damage in Wistar Rats. *Cardiol Res*, 2022, vol. 13(6), pp. 339-356. doi: 10.14740/cr1416.
15. Nezami Z., Holm H., Ohlsson M., et al. The impact of myocardial fibrosis biomarkers in a heart failure population with atrial fibrillation-The HARVEST-Malmö study. *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 9, pp. 982871. doi: 10.3389/fcvm.2022.982871.
16. Shu J., Gu Y., Jin L., et al. Matrix metalloproteinase 3 regulates angiotensin II-induced myocardial fibrosis cell viability, migration and apoptosis. *Mol Med Rep*, 2021, vol. 23(2), pp. 151. doi: 10.3892/mmr.2020.11790.
17. McDonagh T., Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rus J Cardiol*, 2023, vol. 28(1), pp. 5168. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168 (in Russian).
18. Petrova E., Popel A., Shishko O., et al. Dyslipidemia and Atherosclerosis of Precerebral Arteries in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Cardiology in Belarus*, 2023, vol. 15(3), pp. 333-343. doi: 10.34883/Pl.2023.15.3.004 (in Russian).
19. Akildzhonov F.R., Buziashvili Ju.I., Stiliidi I.S., et al. Biomarkers in patients after chemotherapy. *Medical alphabet*, 2021? Vol. 19, pp. 49-53. doi: 10.33667/2078-5631-2021-19-49-53.
20. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., et al. The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovasc Ther Prevention*, 2019, vol. 18(1), pp. 127-133. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133. (in Russian).
21. Dean M., Kim M.J., Dimauro S., et al. Cardiac and noncardiac biomarkers in patients undergoing anthracycline chemotherapy – a prospective analysis. *Cardiooncology*, 2023, vol. 9(1), pp. 23. doi: 10.1186/s40959-023-00174-1.
22. Serrano J.M., Mata R., González I., et al. Early and late onset cardiotoxicity following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Int J Cardiol*, 2023, vol. 382, pp. 52-59. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.04.026.
23. Levina V.D., Poltavskaya M.G., Chomakhidze P.Sh., et al. High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents for breast cancer in patients with predominantly low and moderate risk of cardiotoxicity. *Rus J Cardiol*, 2022, vol. 27(11), pp. 5210. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5210 (in Russian).
24. Poklepovic A., Qu Y., Dickinson M., et al. Randomized study of doxorubicin-based chemotherapy regimens, with and without sildenafil, with analysis of intermediate cardiac markers. *Cardiooncology*, 2018, vol. 4, pp. 7. doi: 10.1186/s40959-018-0033-2.
25. Hammarsten O., Wernbom M., Mills N.L., et al. How is cardiac troponin released from cardiomyocytes? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022, vol. 11(9), pp. 718-720. doi: 10.1093/ehjacc/zuac091.
26. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity? *Rational Pharmacother Cardiol*, 2023, vol. 19(2), pp. 209-216. doi: 10.20996/1819-6446-2023-04-01 (in Russian).
27. Rabinovich-Nikitin I., Love M., Kirshenbaum L.A. Inhibition of MMP prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity by attenuating cardiac intracellular and extracellular matrix remodeling. *Cardiovasc Res*, 2021, vol. 117(1), pp. 11-12. doi: 10.1093/cvr/cvaa198.
28. Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., et al. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *Int J Cardiol*, 2022, vol. 346. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.013.

Поступила: 16.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2163>

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ТРАКТА МАХАЙМА У ПАЦИЕНТА С АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДОЙ И АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.О. Кадочкин<sup>1</sup>, Д.А. Пилант<sup>2</sup>, К.В. Дроздовский<sup>1</sup>, Е.К. Рудич<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>УЗ «2-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

vitkadok@gmail.com

УДК [616.12-008.313+616.124.3-036.886]-073:615.846

**Ключевые слова:** стимуляция области ЛНПГ, радиочастотная абляция, синдром предвозбуждения желудочков, тракт Махайма.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** В.О. Кадочкин, Д.А. Пилант, К.В. Дроздовский, Е.К. Рудич. Клинический случай успешной стимуляции проводящей системы сердца после радиочастотной абляции тракта Махайма у пациента с атриовентрикулярной блокадой и аритмогенной кардиомиопатией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2163–2167.

Представлен клинический случай стимуляции проводящей системы сердца (области левой ножки пучка Гиса) после радиочастотной абляции дополнительного пути проведения редкой локализации и свойств (тракт Махайма) у пациента с атриовентрикулярной

блокадой и аритмогенной кардиомиопатией. Обсуждены вопросы диагностики и лечения синдрома предвозбуждения желудочков, обусловленного трактом Махайма, и возможности современного метода физиологической электрокардиостимуляции – стимуляции области левой ножки пучка Гиса.

## A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL HEART CONDUCTION SYSTEM PACING AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF MAHEIM TRACT IN A PATIENT WITH ATRIOVENTRICULAR BLOCK AND ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

V. Kadochkin<sup>1</sup>, D. Pilant<sup>2</sup>, K. Drozdovski<sup>1</sup>, E. Rudich<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery, Minsk, Belarus<sup>1</sup>2<sup>nd</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** LBB area pacing, radiofrequency ablation, ventricular pre-excitation syndrome, Maheim tract.

**FOR REFERENCES.** V. Kadochkin, D. Pilant, K. Drozdovski, E. Rudich. A clinical case of successful heart conduction system pacing after radiofrequency ablation of Maheim tract in a patient with atrioventricular block and arrhythmogenic cardiomyopathy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2163–2167.

The article presents a clinical case of heart conduction system pacing (left branch of bundle (LBB) area) after radiofrequency ablation (RFA) of an accessory pathway with rare localization and features (Maheim tract) in a patient with atrioventricular block (AV-block) and arrhythmogenic

cardiomyopathy. We have also covered the issues of diagnosis and management of the ventricular pre-excitation syndrome determined by Maheim tract and prospects of the new method of physiological electrocardiostimulation, i.e. of LBB area pacing.

## Введение

Дополнительные пути проведения при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром WPW, ВПВ) имеют различную локализацию и могут обладать различными свойствами проведения [1, 2]. Одним из уникальных и редких дополнительных путей проведения является тракт Махайма, описанный Иваном Махаймом в 1938 году [3]. Как правило, тракт Махайма обладает декрементными свойствами и локализуется вдоль свободной правой стенки сердца, соединяя правое предсердие и правую ножку пучка Гиса [4]. Синдром предвозбуждения желудочков, связанный с наличием тракта Махайма, сопровождается антидромными тахикардиями с паттерном блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). При этом тракт Махайма выполняет роль антеградного колена ригентри тахикардии, а атриовентрикулярный узел (АВ-узел) или другой дополнительный путь выполняют роль ретроградного колена [2]. Наличие у пациента часто рецидивирующих антидромных тахикардий с широким комплексом QRS может обуславливать высокую степень предсердно-желудочковой и межжелудочковой диссинхронии и приводить к снижению насосной функции левого желудочка и развитию аритмогенной кардиомиопатии [5].

Наиболее эффективным методом лечения синдрома предвозбуждения желудочков, обусловленного наличием тракта Махайма, является поиск и абляция М-потенциалов вдоль кольца трехстворчатого клапана [8] с использованием длинных управляемых интродьюсеров, а также навигационного оборудования ввиду сложности картирования и высокого риска развития транзиторного механического блока проведения по дополнительному пути данной локализации [6].

В редких случаях у пациентов после радиочастотной абляции (РЧА) дополнитель-

ного пути проведения, в т.ч. тракта Махайма, при сопутствующей атриовентрикулярной блокаде (АВ-блокаде) высокой степени может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

Стимуляция области ЛНПГ является современным методом физиологической электрокардиостимуляции и имеет ряд преимуществ по сравнению со стандартной правожелудочковой кардиостимуляцией, ввиду уменьшения внутри и межжелудочковой диссинхронии и снижения риска развития ЭКС-индуцированной кардиомиопатии [7].

## Описание клинического случая

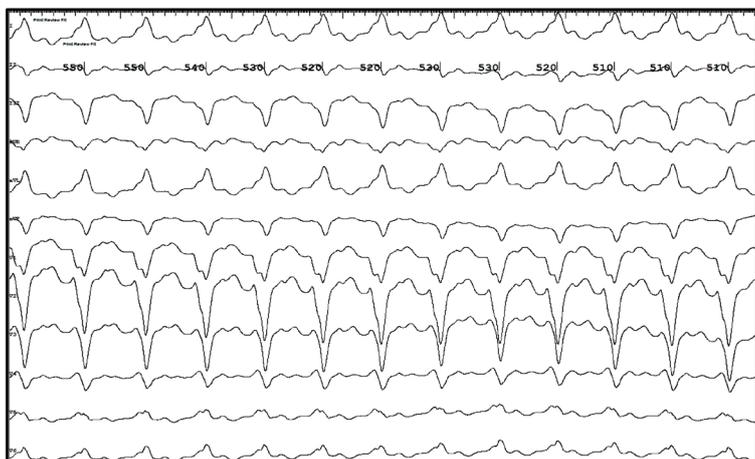
Представляем клинический случай стимуляции проводящей системы сердца (области ЛНПГ) у пациента с аритмогенной кардиомиопатией и АВ-блокадой высокой степени, выявленной после радиочастотной абляции (РЧА) тракта Махайма сопровождающегося рецидивирующими пароксизмами антидромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ). Пациент Я. – 1973 г.р., мужчина с жалобами на сердцебиения, одышку, снижение переносимости физической нагрузки поступил в июле 2023 года в УЗ «2-я ГКБ» г. Минска для эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) и РЧА субстрата аритмии. Из особенностей анамнеза заболевания: приступы тахикардии беспокоили более 5 лет, применялась консервативная антиаритмическая терапия в различных комбинациях без существенного положительного эффекта. Пациенту на протяжении предшествующих двух лет в различных клиниках трижды выполнялась РЧА дополнительного пути проведения сердца с низкой эффективностью.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлены пароксизмы тахикардии с широким комплексом QRS по типу блокады ЛНПГ и частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110–150 в мин (рис. 1).

При выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ) в июле 2023 года были выявлены эхокардиографические признаки аритмогенной кардиомиопатии: снижение насосной функции сердца (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 36%), расширение левых камер сердца (конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – 64 мм, конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) – 51 мм, конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) – 209 мл, конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) – 124 мл). При этом на протяжении последних двух лет была отмечена существенная отрицательная дина-

Рисунок 1.  
Данные ЭКГ пациента в 12 отведениях с пароксизмом тахикардии с широким комплексом QRS по типу блокады ЛНПГ с ЧСС 115 в мин

Figure 1.  
ECG tracing of the patient in 12 leads with paroxysm of a wide QRS complex tachycardia with LBB morphology with a heart rate of 115 per minute



мика, так в августе 2021 года данные Эхо-КГ были следующие: КСР ЛЖ – 36 мм, КСО ЛЖ – 53 мл, ФВ ЛЖ – 62%.

По данным холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ-ЭКГ) в текущую госпитализацию (июль 2023) зарегистрирована непрерывно-рецидивирующая тахикардия с широким комплексом QRS по типу блокады ЛНПП с ЧСС 90-154 в мин (предсердная, АВРТ?), с редкими эпизодами синусового ритма с АВ-блокадой 1 ст. (ЧСС 69-86 в мин), PQ = 0,23 – 0,24 с.

По данным эндокардиального ЭФИ верифицировано дополнительное атриовентрикулярное (АВ) проведение по тракту Махайма в области боковой стенки кольца трикуспидального клапана (ТК). Были зафиксированы пароксизмы антидромной АВРТ с картиной блокады ЛНПП, длинным АВ-интервалом > 150 мс (антеградные декрементные свойства) и более ранним возбуждением боковых отделов правого желудочка на максимальном предвозбуждении (широкий QRS) (рис. 2). Активация области пучка Гиса на максимальном предвозбуждении происходила одновременно с активацией верхушки правого желудочка с коротким His-Ventricle (HV) интервалом (5–25 мс), а не последовательно, как при тахизависимой блокаде ЛНПП. В точке регистрации максимально амплитудных М-потенциалов (рис. 3) выполнена успешная РЧА тракта Махайма, одновременно верифицирована АВ-блокада 2 ст. с проведением 2:1 (рис. 4).

В конце операции пациенту был установлен электрод в правый желудочек и налажена страховочная временная электрокардиостимуляция. Учитывая наиболее вероятный ятрогенный характер АВ-блокады в результате предыдущих РЧА, отсутствие обратимых причин нарушения АВ-проведения, сохраняющуюся АВ-блокаду 2 ст. с проведением 2:1, на следующие сутки было принято



решение о наличии у пациента показаний к имплантации постоянного двухкамерного ЭКС с предпочтительной стимуляцией проводящей системы сердца. При имплантации эндокардиального электрода в область пучка Гиса была определена локализация уровня блокады в области АВ-узла (проксимальнее пучка Гиса) (рис. 5).

Учитывая полученные неоптимальные параметры стимуляции пучка Гиса (амплитуда R-волны 1,5–2 мВ, порог стимуляции 1,9 В), принято решение об имплантации электрода в дистальные отделы проводящей системы сердца. Пациенту был успешно имплантирован 2-х камерный электрокардиостимулятор, желудочковый электрод в область ЛНПП (порог стимуляции – 0,75 В, амплитуда R-волны 11,2 мВ, сопротивление 565 Ом), предсердный электрод в ушко правого предсердия (порог стимуляции – 0,75 В, амплитуда Р-волны 5,6 мВ, сопротивление 674 Ом). Верифицированы ЭКГ-признаки захвата проводящей системы сердца (ЛНПП): псевдо-блокада ПНПП в отведении V1, ширина QRS комплекса 120 мс, время от начала стимула до вершины зубца R в отведении V6 – 87 мс, время между вершинами зубца R

Рисунок 2. Верификация М-потенциалов тракта Махайма в области боковой части кольца ТК (стрелки)

Figure 2. Verification of M-potentials of the Maheim tract in the area of the lateral part of the TV annulus (arrows)

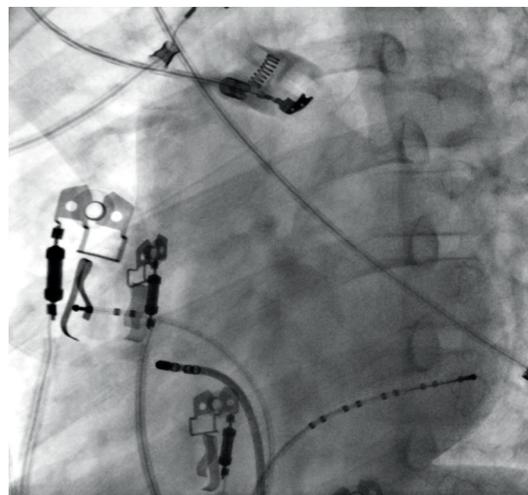
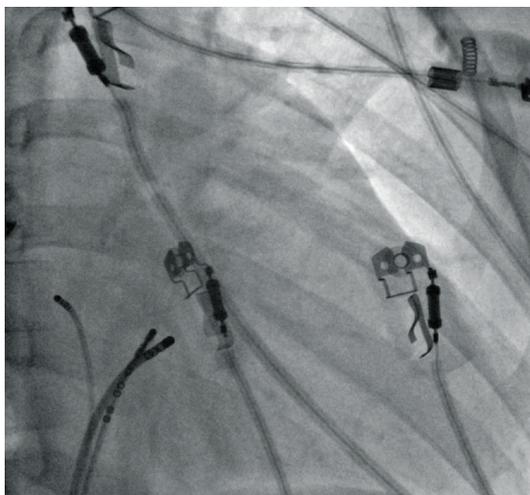


Рисунок 3. Рентген картина положения диагностических и абляционного катетеров во время РЧА тракта Махайма в левой косой (30°) и правой косой (30°) проекциях

Figure 3. X-ray of the position of the diagnostic and ablation catheters during the RFA of the Maheim tract in the left oblique (30°) and right oblique (30°) projections

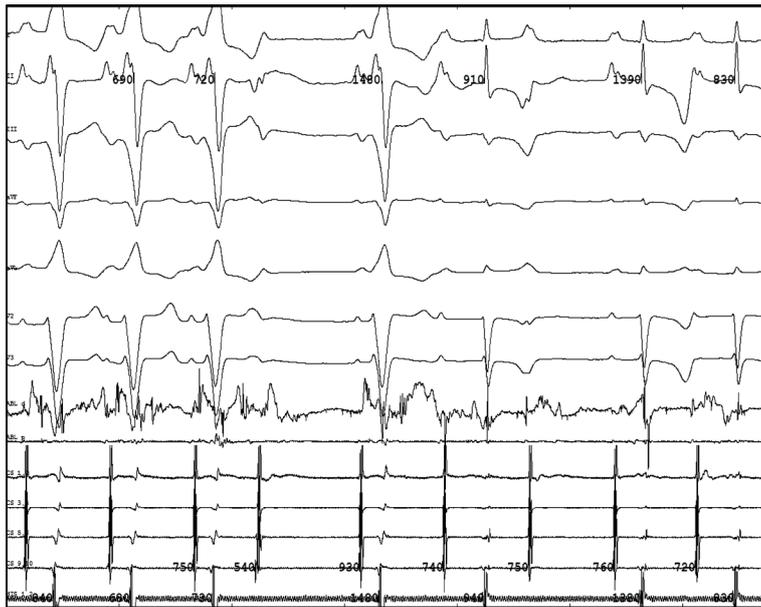


Рисунок 4. Элиминация проведения по тракту Махайма во время РЧА с развитием АВ-блокады 2 ст. 2:1

Figure 4. Elimination of conduction along the Mahaim tract during RFA with the development of AV block 2 degree 2:1

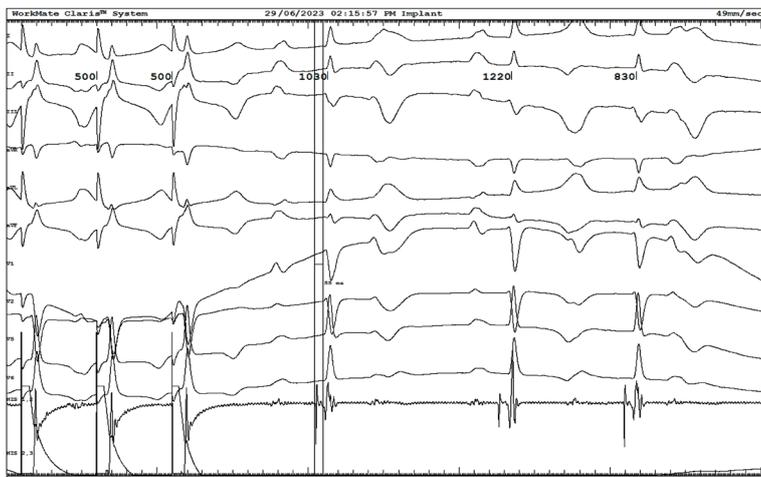


Рисунок 5. Селективная стимуляция пучка Гиса (первых 3 комплексов), далее синусовый ритм с АВ блокадой 2 ст тип 1, HV интервал 55 мс, отсутствие потенциала пучка Гиса при выпадении желудочкового комплекса подтверждает локализацию уровня блокады в АВ узле (проксимальнее пучка Гиса)

Figure 5. Selective stimulation of the His bundle (the first 3 complexes), followed by a sinus rhythm with a 2nd degree AV block type 1, HV interval 55 ms, the absence of the potential of the His bundle with ventricular complex prolapse confirms the localization of the block level in the AV node (proximal to the His bundle)

в отведениях V1-V6 – 45 мс, регистрация потенциалов Пуркинье на ЭФИ (рис. 6).

Контрольный осмотр пациента через 3 месяца показал значительное улучшение клинического состояния, данных Эхо-КГ: КДР ЛЖ – 61 мм, КСР ЛЖ – 44 мм, КДО ЛЖ – 143 мл, КСО ЛЖ – 70 мл, ФВ ЛЖ – 51 %, переднезад-

ний размер левого предсердия (ЛП) – 39 мм, индекс объема ЛП – 28 мл/м<sup>2</sup>. Показатели при проверке ЭКС: желудочковый электрод (порог стимуляции – 0,5 В, чувствительность – 8 мВ, сопротивление – 578 Ом), предсердный электрод в ушко правого предсердия (порог стимуляции – 0,5 В, чувствительность – 5,6 мВ, сопротивление – 465 Ом).

Контрольный осмотр пациента через 6 месяцев показал практически полное восстановление данных Эхо-КГ к исходному состоянию (2 годами ранее): КДР ЛЖ – 60 мм, КСР ЛЖ – 39 мм, КДО ЛЖ – 147 мл, КСО ЛЖ – 62 мл, ФВ ЛЖ в В-режиме – 58 %, переднезадний размер ЛП – 38 мм, индекс объема ЛП 32 мл/м<sup>2</sup>. Показатели проверки ЭКС стабильные, без существенной динамики.

## Обсуждение

Антидромные тахикардии при синдроме предвозбуждения желудочков, обусловленном трактом Махайма и его декрементными свойствами, требуют более детальной дифференциальной диагностики, особенно с пароксизмальными тахикардиями с тахизависимой блокадой ЛНПГ. Так, учитывая данные эпикризов предыдущих госпитализаций с диагнозом синдрома ВПВ с предполагаемой парагисальной локализацией дополнительного пути проведения, высоко вероятно, при предыдущих попытках оперативного лечения (РЧА) ошибочно осуществлялось воздействие на ретроградное колено тахикардии, которое в данном случае являлось физиологическим проведением через АВ-узел. Это привело к появлению транзиторной АВ-блокады 1–2 степени и непрерывно-рецидивирующим пароксизмам антидромной АВРТ, что в свою очередь вызвало быстрое прогрессирование клиники хронической сердечной недостаточности с развитием тахииндуцированной кардиомиопатии. Крайне эффективной для пациента оказалась успешная РЧА тракта Махайма с использованием навигационной системы Carto 3, что, пожалуй, при ее наличии, должно быть золотым стандартом при проведении РЧА дополнительных путей проведения такой редкой локализации и свойств, позволяющим значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения. Дополнительным фактором успеха стала физиологическая кардиостимуляция, потребовавшаяся пациенту ввиду возникновения нарушений АВ-проведения на фоне кардиомиопатии. Несмотря на относительно низкий класс рекомендаций (IIB) Европейского общества кардиологов касающийся стимуляции пучка Гиса у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (< 40%) и предполагаемым

высоким процентом желудочковой стимуляции (> 20%) нами была выбрана стратегия стимуляции дистальных отделов проводящей системы ЛЖ (ЛНПГ) [9]. Это обусловлено предполагаемым ятрогенным повреждением АВ-узла при предыдущих РЧА, более высокой частотой успеха операции, стабильными параметрами стимуляции области ЛНПГ в сравнении со стимуляцией пучка Гиса (высокая амплитуда R-волны, низкий порог стимуляции) и меньшей частотой ре-визий желудочкового электрода вследствие дислокации, гипер- и гипосенсинга, роста порога стимуляции [10]. Стимуляция области ЛНПГ в данном случае позволила ликвидировать последствия кардиомиопатии, с практически полным восстановлением насосной функции ЛЖ и размеров камер сердца в течение 6 месяцев. Данный метод физиологической кардиостимуляции также может стать золотым стандартом особенно у пациентов с выраженной диссинхронией миокарда или возможным появлением ее в будущем, о чем свидетельствуют обновленные рекомендации европейского и американского аритмологических сообществ в 2023 году [11].

## Заключение

Таким образом, представленный клинический случай подтверждает высокую эффективность и безопасность методов РЧА тракта Махайма с использованием навигационной системы и физиологической кардиостимуляции (стимуляции области ЛНПГ) у пациентов с рецидивирующей реципрокной тахикардией и аритмогенной кардиомиопатией.

## REFERENCES

1. Yee R., Klein G.J., Prystowsky E.N. The Wolfe-Parkinson-White syndrome and related variants. In: Zipes DP, ed. *Cardiac Electro-physiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp. 845–861.
2. Becker A.E., Anderson R.H. The Wolff-Parkinson-White syndrome and its anatomical substrates. *Anat Rec*, 1981, vol. 201, pp. 169–177. doi: 10.1002/ar.1092010118.
3. Mahaim I., Benatt A. Nouvelles recherches sur les connexions superieures de la branche gauche du faisceau de His-Tarawa avec cloison interventriculaire. *Cardiologia*, 1938, vol. 1, pp. 61.
4. Gallagher J.J., Smith W.M., Kasell J., et al. Role of Mahaim fibers in cardiac arrhythmias in man. *Circulation*. 1981; 64:176-189.
5. Shan Q., Jin Y., Cao K. Reversible left ventricular dyssynchrony and dysfunction resulting from right ventricular pre-excitation. *Eurpace*, 2007, vol. 9(8), pp. 697–701. doi: 10.1093/europace/eum138.
6. Chen M., Yang B., Ju W., et al. Right-Sided Free Wall Accessory Pathway Refractory to Conventional Catheter Ablation: Lessons From 3-Dimensional Electroanatomic Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, vol. 21(12), pp. 1317–1324. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01857.x.



Рисунок 6. Стимуляция с желудочкового электрода, имплантированного в область ЛНПГ. Регистрация потенциалов Пуркинье (ЛНПГ) (стрелки)

Figure 6. Stimulation from a ventricular electrode implanted in the LBB area. Registration of Purkinje potentials (LBB) (arrows)

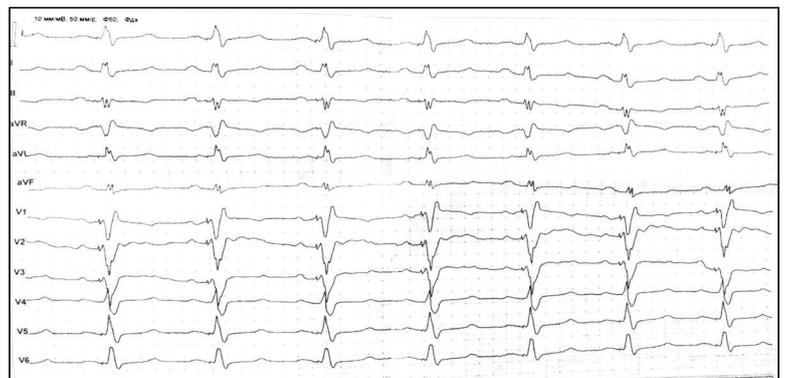


Рисунок 7. ЭКГ после имплантации ЭКС. Р-управляемая неселективная стимуляция ЛНПГ (ширина QRS – 120 мс)

Figure 7. ECG after pacemaker implantation. P-controlled non-selective LBB area pacing (QRS duration – 120 ms)

Поступила: 29.11.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2168>

# ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (2023)

С.М. Комиссарова<sup>1</sup>, Н.М. Ринейская<sup>1</sup>, А.А. Ефимова<sup>1</sup>, Н.Н. Чакова<sup>2</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

kom\_svet@mail.ru

УДК 616.124.3-008.318-07-071

**Ключевые слова:** аритмогенная кардиомиопатия, критерии диагностики, обновленные рекомендации.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, А.А. Ефимова, Н.Н. Чакова. Пересмотренные клинические рекомендации европейской рабочей группы по диагностике аритмогенной кардиомиопатии (2023). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2168–2180.

Для улучшения диагностики аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) в 2023 г. ведущие европейские эксперты приняли обновленные рекомендации и консенсусный документ с усовершенствованными критериями диагностики АКМП (на основе модифицированных ITF критериев 2010 г. и Падуанских критериев 2020 г.).

В представленной статье освещены основные аспекты диагностики и опыт практического применения новых критериев для распознавания различных фенотипов АКМП.

## REVISED EUROPEAN TASK FORCE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (2023)

S. Komissarova<sup>1</sup>, N. Rineiska<sup>1</sup>, A. Efimova<sup>1</sup>, N. Chakova<sup>2</sup>

State Institution Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus<sup>1</sup>

Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** arrhythmogenic cardiomyopathy, diagnostic criteria, updated recommendations.

**FOR REFERENCES.** S. Komissarova, N. Rineiska, A. Efimova, N. Chakova. Revised european task force diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy (2023). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2168–2180.

In order to improve the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) in 2023, leading European experts validated new recommendations and a consensus report with augmented criteria for diagnosis of ACM (based on modified ITF criteria 2010 and Padua criteria 2020).

The article highlights the crucial aspects of diagnosis and practical experience of novel criteria for the recognition of various phenotypes of ACM.

### Введение

На Конгрессе Европейского общества кардиологов 2023 года (ESC-2023) рабочая группа ESC обновила существующие клинические рекомендации по кардиомиопатиям, включив новые фенотипические описания для

упрощения терминологии и одновременно для обеспечения концептуальной основы для диагностики и лечения кардиомиопатий [1].

Наиболее важные изменения в рекомендациях касаются группы состояний, которые включались под общим термином «аритмогенная кардиомиопатия» (АКМП), характе-

ризующей структурно-функциональными нарушениями миокарда и желудочковой аритмией.

Нозологическое определение АКМП является открытым вопросом и представляет собой сложный аспект. Первоначально в клинической практике использовался термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка или правожелудочковая кардиомиопатия» (АКПЖ). Хотя классическая АКПЖ рассматривалась как заболевание, связанное с правым желудочком (ПЖ), даже первые его описания указывали на высокую распространенность фиброзно-жирового замещения в левом желудочке (ЛЖ). Тем не менее, первые диагностические критерии, предложенные в 1994 году и пересмотренные международной целевой группой ITF в 2010 г. (International Task Force, Международная целевая группа, Marcus F., et al, 2010) были сосредоточены на правом желудочке без упоминания о левом желудочке [2]. И только в 2020 году были предложены Падуанские диагностические критерии, охватывающие как правые, так и левые отделы сердца при АКМП [3].

Однако в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению кардиомиопатий 2023 г. настоятельно рекомендуется придерживаться терминологии «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка» и применять для диагностики этого заболевания модифицированные критерии ITF 2010 г., поскольку Падуанские диагностические критерии еще не прошли внешнюю валидацию [1].

Несмотря на убедительные рекомендации ESC 2023 г. использовать только терминологию «аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка» и применять в диагностических целях критерии ITF 2010 г., ряд европейских экспертов предлагают более широкое определение АКМП, охватывающее весь фенотипический спектр этого заболевания. Учитывая растущую осведомленность о важности диагностики левосторонних вариантов АКМП, растущее признание диагностической ценности магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для выявления фиброза (LGE)/ рубца миокарда ЛЖ и дополнительной диагностической роли критериев электрокардиографии (ЭКГ) левого желудочка и желудочковых аритмий из ЛЖ, возникла настоятельная необходимость собрать международно признанных экспертов для пересмотра и стандартизации клинической диагностики всего фенотипического спектра АКМП.

В октябре 2023 г. был опубликован Европейский Консенсусный документ международных экспертов и предложены рекомендации по современному диагностическому подходу ко всему фенотипическому спектру АКМП [4]. Предлагаемые критерии представ-

ляют собой конкретную реализацию улучшений, предложенных в отчете международных экспертов за 2019 год [5], и уточнение Падуанских критериев за 2020 год [3], с особым вниманием на идентификацию негенетических заболеваний (фенокопий), которые могут соответствовать диагностическим критериям АКМП, в основном левосторонних вариантов.

АКМП представляет собой кардиомиопатию с вовлечением ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков и включает в себя следующие фенотипы заболевания: 1) классический фенотип АКПЖ (также называемый праводоминантным), характеризующийся поражением ПЖ без обнаруживаемых нарушений ЛЖ; 2) фенотип аритмогенной бивентрикулярной кардиомиопатии, характеризующийся поражением как ПЖ, так и ЛЖ; 3) фенотип аритмогенной кардиомиопатии ЛЖ (также называемый леводоминантный или левожелудочковый фенотип), характеризующийся поражением ЛЖ без вовлечения ПЖ. Подобно предыдущим системам оценки 2010 г. и 2020 г. диагноз основан на многопараметрическом подходе, охватывающем 6 категорий: 1) морфологические и функциональные желудочковые аномалии; 2) структурные аномалии миокарда на основе данных о тканевой характеристике; 3) деполяризационные и 4) реполяризационные ЭКГ-изменения; 5) желудочковые аритмии и 6) семейный анамнез/генетические данные.

Внедрение МРТ с отсроченным контрастированием для идентификации фенотипических вариантов АКМП является решающим и наиболее важным новшеством, в то время как остальные обновления представляют собой диагностические усовершенствования. В таблице 1 представлены критерии поражения ПЖ и ЛЖ по каждой категории.

Пороговые значения критериев КДО – конечно-диастолического объема (КДО) и фракции выброса (ФВ) Европейской рабочей группы представлены в таблице 2.

В Консенсусном документе представлена интерпретация каждого из критериев диагностики (таблица 1).

**Морфофункциональные нарушения** можно выявить с помощью эхокардиографии, МРТ сердца и желудочковой ангиографии. Важно отметить, что морфофункциональные нарушения желудочков должны оцениваться с использованием комплексного мультимодального подхода к визуализации и результаты визуализации должны быть интегрированы в клинический контекст. Для диагностической специфичности основной морфофункциональный критерий ПЖ требует, чтобы дилатация ПЖ (основанная на измерениях объема в зависимости от пола и индексированная по площади поверхности тела) или систолическая дисфункция ПЖ были связаны с крупными региональными

Таблица 1.  
Критерии Европейской целевой группы для диагностики аритмогенной кардиомиопатии

Категории	Правожелудочковый фенотип	Левожелудочковый фенотип
I. Морфофункциональные аномалии желудочков	<p><b>Большие критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Региональная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма <i>плюс один из следующих</i>: – глобальная дилатация ПЖ (увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ в соответствии с номограммой для возраста, пола и площади поверхности тела (ППТ)) по данным визуализирующего метода исследования;</li> </ul> <p><i>или</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– глобальная сократительная дисфункция ПЖ (уменьшение фракции выброса (ФВ) ПЖ в соответствии с номограммой для возраста и пола).</li> </ul> <p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Региональная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма свободной стенки ПЖ.</li> </ul>	<p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Глобальная сократительная дисфункция, с или без дилатации ЛЖ (увеличение КДО ЛЖ в соответствии с номограммой для возраста, пола и ППТ) по данным визуализирующего метода исследования.</li> </ul>
II. Структурные аномалии миокарда	<p><b>Большой критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фиброзное замещение миокарда в одном и более образце, с или без жировой инфильтрации, подтвержденное при гистологии.</li> </ul> <p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Однозначный фиброз миокарда ПЖ (подтвержден в двух ортогональных проекциях) в одном и более сегментах ПЖ (исключая трехстворчатый клапан).</li> </ul>	<p><b>Большой критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• «Кольцеобразный» фиброз ЛЖ (субэпикардальный или среднемиокардиальный паттерн стрий) в <math>\geq 3</math> сегментах ЛЖ (подтвержден в двух ортогональных проекциях).</li> </ul> <p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фиброз миокарда ЛЖ (субэпикардальный или среднемиокардиальный паттерн стрий) в одном и более сегментах ЛЖ по схеме «бычьего глаза», обязательно в двух ортогональных проекциях) с локализацией в области свободной стенки ЛЖ и/или перегородки (за исключением точек соединения межжелудочковой перегородки (МЖП) с желудочками)</li> </ul>
III. Аномалии реполяризации	<p><b>Большой критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1, V2 и V3) при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) и без предшествующего подъема точки J/сегмента ST.</li> </ul> <p><b>Малые критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1 и V2) у мужчин старше 14 лет при отсутствии ПБПНПГ и без предшествующего подъема точки J/сегмента ST;</li> <li>• Инверсия зубцов Т помимо V3 при наличии ПБПНПГ;</li> <li>• Инверсия зубцов Т помимо V3 у мужчин старше 14 лет.</li> </ul>	<p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инверсия зубцов Т в левых прекардиальных отведениях (V4-V6) при отсутствии полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).</li> </ul>
IV. Аномалии деполаризации и нарушения проводимости	<p><b>Малые критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эпсилон волна (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы в конце комплекса QRS перед началом зубца Т) в правых прекардиальных отведениях (V1-V3);</li> <li>• Терминальная активация с длительностью QRS <math>\geq 55</math> мс, измеренная от низшей точки зубца S к концу интервала QRS включая R' в V1, V2, V3 (при отсутствии ПБПНПГ).</li> </ul>	<p><b>Большой критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкий вольтаж QRS (<math>&lt; 0,5</math> мВ от пика до пика) в отведениях от конечностей (при отсутствии амилоидоза, ожирения, эмфиземы или перикардального выпота).</li> </ul>
V. Аритмии	<p><b>Большой критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС <math>&gt; 500</math> за 24 ч), устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией БЛНПГ и верхней осью.</li> </ul> <p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частые желудочковые экстрасистолы (<math>&gt; 500</math> за 24 ч), неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия морфологии БЛНПГ с нижней осью («паттерн ВТПЖ»).</li> <li>• Остановка сердца в анамнезе вследствие фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии неизвестной морфологии</li> </ul>	<p><b>Малый критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота желудочковых экстрасистол (ЖЭС <math>&gt; 500</math> за 24 ч) с морфологией БПНПГ или множественными морфологиями БПНПГ (за исключением «фасцикулярного паттерна»);</li> <li>• Устойчивые или неустойчивые желудочковые тахикардии с морфологией БПНПГ (за исключением «фасцикулярного паттерна»);</li> <li>• Остановка сердца в анамнезе вследствие фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии неизвестной морфологии.</li> </ul>

Окончание табл. 1

Категории	Правожелудочковый фенотип	Левожелудочковый фенотип
VI. Семейный анамнез/генетика	<p><b>Большие критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение патогенной мутации, ассоциированной с АКМП у обследуемых лиц;</li> <li>• Диагноз АКМП подтвержден у родственников первой линии с диагностическими критериями;</li> <li>• Диагноз АКМП подтвержден гистопатологически при аутопсии или интраоперационно у родственника первой линии.</li> </ul> <p><b>Малые критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение вероятно патогенной мутации, ассоциированной с АКМП у обследуемых лиц;</li> <li>• Анамнез АКМП у члена семьи первой линии родства в случае невозможности определить, соответствует ли фенотип родственника диагностическим критериям;</li> <li>• Преждевременная внезапная смерть (в возрасте до 35 лет) при подозрении АКМП у родственника первой линии;</li> <li>• Диагноз АКМП подтвержден гистопатологическими или диагностическими методами у членов семьи второй линии родства.</li> </ul>	

Category	RV Phenotype	LV Phenotype
I ventricular abnormalities	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm plus one of the following:</li> <li>• global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex and BSA) or</li> <li>• global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms for age and sex)</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Global LV systolic dysfunction, with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA)</li> </ul>
II. Structural alterations	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrous replacement of the myocardium in <math>\geq 1</math> sample, with or without fatty tissue, at histology</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unequivocal RV LGE (confirmed in 2 orthogonal views) in <math>\geq 1</math> RV region(s) (excluding tricuspid valve)</li> </ul>	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "Ring-like" LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of <math>\geq 3</math> segments (confirmed in 2 orthogonal views),</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of 1 or 2 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall, septum, or both (excluding patchy, focal or septal junctional LGE)</li> </ul>
III. Repolarization abnormalities	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative T waves in right precordial leads (V1, V2, and V3) or beyond in individuals <math>\geq 14</math> year-old (in the absence of complete RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation)</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative T waves in leads V1 and V2 in males <math>\geq 14</math> year-old (in the absence of RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation)</li> <li>• Negative T waves beyond V3 in the presence of complete RBBB</li> <li>• Negative T waves beyond V3 in individuals <math>&lt; 14</math> year-old</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative T waves in left precordial leads (V4-V6) (in the absence of complete LBBB)</li> </ul>
IV. Depolarization and conduction abnormalities	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3)</li> <li>• Terminal activation duration of QRS <math>\geq 55</math> ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB)</li> </ul>	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low QRS voltages (<math>&lt; 0.5</math> mV peak to peak) in all limb leads in the absence of other causes (e.g. cardiac amyloidosis, obesity, emphysema, or pericardial effusion)</li> </ul>
V. Arrhythmias	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent ventricular extrasystoles (<math>&gt; 500</math> per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with non-inferior axis</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent ventricular extrasystoles (<math>&gt; 500</math> per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern")</li> <li>• History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent (<math>&gt; 500</math> per 24 h) or exercise-induced ventricular extrasystoles with a RBBB morphology or multiple RBBB morphologies (excluding the "fascicular pattern")</li> <li>• Non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern")</li> <li>• History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology</li> </ul>

Table 1. European Task Force criteria for diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Category	RV Phenotype	LV Phenotype
VI. Family history/genetics	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification of a pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation</li> <li>• ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria</li> <li>• ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification of a likely-pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation</li> <li>• History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria</li> <li>• Premature sudden death (&lt; 35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative</li> <li>• ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative</li> </ul>	

Note: according to D. Corrado et al., 2023 [4].

Таблица 2. Дилатация желудочков и систолическая дисфункция по данным МРТ сердца (номограммы для возраста, пола и ППТ)

Дилатация и систолическая дисфункция ПЖ			
Параметры	Женщины	Мужчины	Атлеты
КДО/ППТ (мл/м <sup>2</sup> )	> 112	> 121	> 130
ФВ	< 51	< 52	< 52
Дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ			
Параметры	Женщины	Мужчины	Атлеты
КДО/ППТ (мл/м <sup>2</sup> )	> 96	> 105	> 122
ФВ	< 57	< 57	< 58

Table 2. Ventricular dilatation and systolic dysfunction by CMR (nomograms for age, sex, and BSA)

Right ventricular dilatation and systolic dysfunction			
Parameters	Women	Men	Athletes
EDV/ BSA (ml/m <sup>2</sup> )	> 112	> 121	> 130
EF	< 51	< 52	< 52
Left ventricular dilatation and systolic dysfunction			
Parameters	Women	Men	Athletes
EDV/ BSA (ml/m <sup>2</sup> )	> 96	> 105	> 122
EF	< 57	< 57	< 58

Note: according to D. Corrado et al., 2023 [4].

аномалиями движения стенок (т.е. акинезия, дискинезия, аневризма или выпячивание). Для этого рекомендовано использовать эталонные значения размера и функций камер сердца, нормализованных по полу, возрасту и площади поверхности тела (таблица 2). У части пациентов с АКМП не наблюдается увеличения объема ПЖ и/или снижения систолической функции. В таких случаях в качестве малого критерия было введено наличие только аномалии движения стенки ПЖ. Следует отметить, что диагностическая точность аномалий движения стенки ПЖ может быть ограничена потенциально неправильной интерпретацией (либо завышенной, либо заниженной) из-за несовершенной субъективной оценки кино-МРТ-изображений ПЖ. Одновременное выявление LGE при МРТ с отсроченным контрастным усилением (ОКУ) дает возможность повысить диагностическую специфичность региональных сократительных изменений ПЖ.

**Структурные аномалии миокарда** могут быть обнаружены с помощью МРТ сердца или эндокардиальной биопсии. МРТ с ОКУ дает уникальную возможность идентифицировать LGE/ рубец миокарда ЛЖ (таблица 1). LGE/ рубец миокарда возникают

на ранних стадиях заболевания и имеет весьма характерный вид, состоящий из не-ишемического паттерна LGE, поражающего субэпикардальные (реже средние миокардиальные слои стенки ЛЖ), чаще всего в нижней-латеральной области с поражением перегородки или без нее. Обширный паттерн LGE из ≥ 3 сегментов ЛЖ, как смежных в одном и том же короткоосевом срезе («кольцеобразных»), так и прерывистых, классифицируется как большой критерий леводоминантной АКМП. В то время как сегментарный паттерн LGE, поражающий 1 или 2 сегмента ЛЖ (за исключением клинически значимых пятнистых, фокальных или перегородочных) интерпретируется как малый критерий. «Кольцеобразный паттерн» LGE наблюдается при леводоминантной АКМП, вызванной генетическими дефектами *DSP*, *FLNC* или *PLN*, хотя его также можно обнаружить при негенетических фенокопиях заболевания. Очаговый паттерн LGE ЛЖ считается незначимым и не имеет клинического значения при отсутствии других отклонений от нормы.

Жировую ткань можно обнаружить с помощью специальных последовательностей с помощью МРТ и часто наблюдается в тех же

областях LGE/ рубца. Хотя жировая ткань не считается диагностическим критерием, если она присутствует отдельно, однако ее сочетание с LGE повышает специфичность диагностики.

Хотя МРТ имеет низкую диагностическую чувствительность к диагностике LGE правого желудочка из-за тонкой стенки и неоптимального разрешения МРТ, наличие LGE, по крайней мере, в одной области ПЖ было классифицировано в качестве малого критерия ПЖ.

Из-за инвазивного характера с риском осложнений эндомикардиальная биопсия миокарда (ЭМБ) применяется в отдельных случаях, когда диагноз (или исключение) АКМП зависит от гистологической демонстрации фиброза заместительного типа с жировой тканью или без нее. ЭМБ является ключевым тестом для выявления негенетических вариантов АКМП, таких как изолированный кардиальный саркоидоз.

Среди **нарушений реполяризации** на ЭКГ отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях V1, V2 и V3 или за его пределами являются большим критерием АКПЖ у лиц с полным пубертатным развитием (обычно в возрасте  $\geq 14$  лет). Отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях V1, V2 классифицируются как малый критерий АКМП у мужчин старше 14 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и подъема точки J/сегмента ST. Отрицательные зубцы Т, выходящие за пределы V3, либо при полной блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), либо у лиц младше 14 лет также являются малым критерием. Наличие отрицательных зубцов Т в левых прекардиальных отведениях (V4-V6) с вовлечением или без нижних отведений при отсутствии БЛНПГ является малым критерием леводоминантного фенотипа АКМП.

### **Нарушения деполяризации**

ЭКГ-маркеры нарушений проводимости ПЖ (при отсутствии БПНПГ) считаются малыми критериями, которые включают увеличение продолжительности правого предсердного интервала QRS с задержкой подъема S-волны (задержка терминальной активации  $> 55$  мс) с фрагментацией QRS или без нее и поствозбуждающие эпсилон-волны (т.е. низкоамплитудные высокочастотные сигналы между окончаниями комплекса QRS до начала зубца Т). Паттерн «эпсилон-волны» был классифицирован как малый критерий, поскольку на него в значительной степени влияют частота дискретизации ЭКГ и фильтрация и он подвержен высокой вариабельности между наблюдаемыми лицами. Основным критерием поражения ЛЖ является низковольтный комплекс QRS в отведениях

от конечностей ( $< 0,5$  мВ во всех отведениях конечностей), что отражает замещение субэпикардального миокарда ЛЖ рубцовой тканью (при отсутствии других потенциальных причин, таких как амилоидоз сердца, эмфизема, перикардиальный выпот или ожирение). Это редко наблюдается у здоровых людей и, по-видимому, высокоспецифично для рубцевания миокарда ЛЖ у пациентов с АКМП. Поздние потенциалы на усредненной по сигналу ЭКГ больше не рассматриваются, учитывая их низкую диагностическую точность по сравнению с современными диагностическими тестами. Большинство кардиологических центров по всему миру обычно не используют этот метод при обследовании пациентов с АКМП. Однако усредненная по сигналу ЭКГ может играть определенную роль в стратификации риска АКМП путем выявления потенциально аритмогенного рубца на желудочке.

### **Желудочковые нарушения ритма**

Согласно существующим европейским рекомендациям, желудочковые аритмии необходимо оценивать не только с точки зрения абсолютного числа (т.е. преждевременных желудочковых сокращений (ЖЭС)  $> 500/24$  ч) и сложности (неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)), но и с учетом морфологии ЖЭС, которая указывает на желудочковую область происхождения аритмии. Демонстрация ЖЭС, неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией БЛНПГ и паттерном не нижней оси имеет большую специфичность для заболевания (большой критерий желудочковой аритмии), чем желудочковая аритмия, демонстрирующая морфологию БЛНПГ/нижней оси (малый критерий желудочковой аритмии), поскольку это указывает на источник выходного тракта ПЖ (ВТПЖ), который является чаще всего из-за идиопатической аритмии из ВТПЖ.

Для дифференциальной диагностики было предложено несколько систем оценки ЭКГ, основанных на морфологии QRS во время ЖТ. По сравнению с идиопатической ЖТ из ВТПЖ, при ЖТ из ВТПЖ, связанной с АКПЖ, продолжительность QRS больше ( $\geq 120$  мс), прекардиальный переход QRS происходит позже (в V5 или V6), а зазубрины QRS встречаются чаще. Эти морфологические особенности QRS являются «зависимыми от локализации», а не «специфичными для заболевания» и позволяют отличить свободную стенку от септального расположения ЖТ из ВТПЖ, но не идентифицируют лежащий в основе субстрат, т.е. кардиомиопатический от идиопатической. У отдельных пациентов электрофизиологическое исследование для проверки индуцируемости клинической ЖТ и/или множественных морфологий ЖТ

с помощью программируемой стимуляции желудочков или для демонстрации электроанатомического рубца ПЖ с помощью электроанатомического картирования напряжения может быть полезно для дифференциальной диагностики. Морфология БПНПГ либо ЖЭС, либо ЖТ может указывать на левожелудочковое происхождение. Паттерн БПНПГ и верхней оси с широким положительным интервалом QRS в V1 и поздним прекардиальным переходом к отрицательному интервалу QRS (за пределами V3) часто регистрируется при наличии рубца боковой или нижнелатеральной стенки ЛЖ, что обычно наблюдается у пациентов с бивентрикулярным или левожелудочковым фенотипом АКМП.

Следует отметить, что ЖЭС с такой морфологией БПНПГ, либо мономорфные, либо ассоциированные с ЖЭС различной морфологии, обычно индуцируются тестированием с физической нагрузкой у пациентов с леводоминантным АКМП. Другие причины вызванных физической нагрузкой, в основном полиморфных, желудочковых аритмий включают катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию или ишемическую болезнь сердца. Наличие желудочковых аритмий с морфологией БПНПГ в покое или во время физической нагрузки классифицируется как малый диагностический критерий из-за его низкой специфичности не только для основного заболевания, но и для локализации субстрата аритмии. Действительно, ЖЭС или ЖТ с морфологией БПНПГ и ранним переходом на V2 или даже V3 были картированы и удалены в апикальных/нижних септальных областях дилатированного ПЖ. Идиопатические «фасцикулярные» аритмии, характеризующиеся типичной морфологией БПНПГ и узкими (< 130 мс) интервалами QRS, исключаются из диагноза.

### Семейный анамнез/ генетика

Хотя диагностические критерии включают оценку семейного анамнеза и молекулярной генетики, рекомендуется соблюдать осторожность при интерпретации результатов генотипирования в свете риска ошибочного диагноза. Неправильная интерпретация молекулярно-генетических результатов является следствием нашего ограниченного текущего понимания генетической основы АКМП и высокого генетического шума из-за частых генетических вариантов, связанных с заболеванием, как в нормальной популяции, так и при других кардиомиопатиях. Более того, предварительные данные показывают, что если исключить молекулярно-генетические данные из диагностической оценки, то диагностическая эффективность снижается только на 10 % и не влияет на про-

гноз АКМП. Соответственно, показано молекулярное генотипирование для выявления патогенного или вероятного патогенного варианта у пробанда с фенотипическими проявлениями АКМП с последующим каскадным скринингом, специфичным для варианта, среди членов семьи для выявления носителей гена на доклинической стадии. Идентификация патогенного варианта гена, ассоциированного с АКМП, в соответствии с классификацией ACMG 2015 года [6] классифицируется как большой диагностический критерий, в то время как вероятный патогенный вариант – как малый диагностический критерий (таблица 1). Гены с признаками причинно-следственной связи АКМП в соответствии с клиническим подходом к геномному ресурсному лечению генных заболеваний представлены в таблице 3. Критерии семейного анамнеза также соблюдаются, если заболевание подтверждено либо патогистологическими, либо диагностическими критериями у родственника первой степени (большой критерий) или родственника второй степени (малый критерий). Внезапная сердечная смерть (ВСС) (< 35 лет) из-за подозрения на АКМП у родственника первой степени классифицируется как малый критерий.

### Клиническое значение усовершенствованных диагностических критериев

Отсутствие специфических диагностических критериев для леводоминантных вариантов АКМП привело к клинической недооценке и несвоевременному лечению пациентов с фенотипами, отличными от исходной АКПЖ, в течение четырех десятилетий с момента открытия заболевания. Недавние исследования показали, что ограниченная чувствительность критериев ITF 2010 года, разработанных только для диагностики фенотипа АКПЖ, обусловила значительную долю пропущенных диагнозов АКМП в зависимости от относительной распространенности бивентрикулярных и леводоминантных вариантов АКМП среди исследуемых когорт. Это согласуется с данными о 91 пациенте в США с АКМП, ассоциированной с *DSP*, 49 % с преимущественно левосторонним фенотипом не соответствовали критериям ITF 2010 года, включая 25 % тех, у кого наблюдалась устойчивая желудочковая аритмия или сердечная недостаточность [7]. Более того, из 679 носителей варианта *p.Arg14del* с левосторонним АКМП, ассоциированной с *PLN*, 96 % исходно не соответствовали критериям ITF 2010 года [8].

Имеющиеся данные подтверждают, что этот современный подход может существен-

Этиология	Гены	Фенотипический вариант	Другие (возможные) фенотипические проявления	
<b>Генетические причины</b>				
Дефекты десмосомных генов	<i>PKP2</i> – плакофилин С	АКПЖ		
	<i>DSP</i> – десмоплакин	Аритмогенная кардиомиопатия левого желудочка (АКЛЖ) – Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия (БАКМП) – АКПЖ	Едва заметные отклонения в состоянии волос и кожи	
	<i>DSC2</i> – десмоколлин 2	АКЛЖ – БАКМП		
	<i>DSG2</i> – десмоглеин 2	АКЛЖ – БАКМП		
	<i>Сердечно-кожные синдромы</i>			
	<i>JUP</i> – плакоглобин (рецессивный)	АКЛЖ – АКПЖ	Аномалии волос и кожи (болезнь Наксоса)	
	<i>DSP</i> – десмоплакин (рецессивный)	АКЛЖ	Аномалии волос и кожи (болезнь Карвахала)	
	Дефекты недесмосомных генов (генокопии)	<i>TMEM43</i> (трансмембранный белок 43 – luma)	АКПЖ	Высокий риск ВСС у мужчин
		<i>PLN</i> (фосфоламбан)	АКЛЖ – БАКМП – АКПЖ	
		<i>FLNC</i> (филамин С)	АКЛЖ – БАКМП	Скелетная миофибриллярная миопатия
<i>DES</i> (десмин)		АКЛЖ – БАКМП	Миофибриллярная миопатия скелета. Нарушения проводящей системы	
<i>LMNA</i> (ламин А/С)		АКЛЖ – БАКМП	Скелетно-мышечная дистрофия. Дисфункция синусового узла и нарушения проводящей системы	
<i>TGFB3</i> (трансформирующий фактор роста-3)		АКПЖ		
<i>CTNNA3</i> (альфа-Т-катенин)		АКПЖ		
<i>CDH2</i> (кадгерин-2)		АКПЖ		
<i>SCN5A</i> (единица альфа-натриевого канала)		АКПЖ – АКЛЖ		
<i>Нейромышечные заболевания</i>				
Воспалительные	МДД – мышечная дистрофия Дюшенна	АКЛЖ		
	Мышечная дистрофия Беккера	АКЛЖ		
	ДМПК – миотоническая дистрофия или синдром Штайнерта	АКЛЖ	Дисфункция синусового узла и/или нарушения АВ-проводимости	
	<b>Негенетические причины (фенокопии)</b>			
Воспалительные	Подострый или подострый/хронический вирусный миокардит	АКЛЖ		
	Саркоидоз сердца (хронический гранулематозный миокардит)	АКЛЖ – БАКМП – АКПЖ	Полиорганное поражение. Нарушения проводимости (блокада ветвей пучка Гиса, бифасцикулярная блокада и АВ-блокада)	
	Аутоиммунные мультисистемные заболевания (системная красная волчанка; полимиозит/дерматомиозит; системный склероз)	АКЛЖ	Полиорганное поражение. Нарушения проводимости. Васкулиты	
Паразитарные инфекции	Болезнь Чагаса	АКЛЖ – БАКМП – АКПЖ		
Неизвестная причина	Идиопатическая	АКПЖ – БАКМП – АКЛЖ		

Таблица 3. Различные генетические причины аритмогенной кардиомиопатии

Etiology	Genes	Phenotypic variant(s)	Other (possible) phenotypic features	
<b>Genetic causes</b>				
Desmosomal gene defects	<i>PKP2</i> – Plakophilin C	ARVC		
	<i>DSP</i> – Desmoplakin	ALVC-BIV-ARVC	Subtle hair and skin abnormalities	
	<i>DSC2</i> – Desmocollin 2	ARVC-BIV		
	<i>DSG2</i> – Desmoglein 2	ALVC-BIV		
	<i>Cardio-cutaneous syndromes</i>			
	<i>JUP</i> – Plakoglobin (recessive)	ARVC-ALVC	Hair and skin abnormalities (Naxos disease)	
	<i>DSP</i> – Desmoplakin (recessive)	ALVC	Hair and skin abnormalities (Carvajal disease)	

Table 3. Different causes of Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Etiology	Genes	Phenotypic variant(s)	Other (possible) phenotypic features
Non-desmosomal gene defects (genocopies)	<i>TMEM43</i> (Transmembrane protein 43 – luma)	ARVC	High risk of SCD in males
	<i>PLN</i> (Phospholamban)	ALVC-BIV-ARVC	
	<i>FLNC</i> (Filamin C)	ALVC-BIV	Skeletal myofibrillar myopathy.
	<i>DES</i> (Desmin)	ALVC-BIV	Skeletal myofibrillar myopathy. Conduction system abnormalities
	<i>LMNA</i> (Lamin A/C)	ALVC-BIV	Skeletal muscular dystrophy. Sinus node dysfunction and conduction system abnormalities.
	<i>TGFB3</i> (transforming growth factor-3)	ARVC	
	<i>CTNNA3</i> (alpha-T-catenin)	ARVC	
	<i>CDH2</i> (cadherin-2)	ARVC	
	<i>SCN5A</i> (Sodium channel alpha unit)	ARVC-ALVC	
	<i>Neuromuscular disorders</i>		
	DMD-Duchenne muscular dystrophy	ALVC	
	DMD-Becker muscular dystrophy	ALVC	
	DMPK-Myotonic dystrophy or Steinert	ALVC	Sinus node dysfunction and/or AV conduction abnormalities
<b>Non-genetic causes (phenocopies)</b>			
Inflammatory	Post-acute or subacute/chronic viral myocarditis	ALVC	
	Cardiac sarcoidosis (chronic granulomatous myocarditis)	ALVC-BIV-ARVC	Multiorgan involvement. Conduction abnormalities (bundle branch block, bifascicular block and AV block)
	Auto-immune multisystem diseases (systemic lupus erythematosus; polymyositis/ dermatomyositis; scleroderma)	ALVC	Multiorgan involvement. Conduction abnormalities. Vasculitis.
Parasitic infectious	Chagas disease	ARVC-BIV-ALVC	
Unknown cause	Idiopathic	ALVC-BIV-ARVC	

Note: according to D. Corrado et al., 2023 [4].

но повлиять на точность диагностики и позволяет всесторонне идентифицировать фенотипические разновидности АКМП, главным образом с помощью МРТ сердца с ОКУ. Клиническое воздействие обновленных диагностических рекомендаций, включая критерии диагностики фенотипа ЛЖ, было оценено путем специального применения предыдущей системы оценки «Падуанские критерии» 2020 года к 112 пациентам, диагностированным в Университете Падуи в период с 2015 по 2019 год, с использованием критериев ITF 2010 года [9]. Все пациенты соответствовали критериям окончательной (N = 87), пограничной (N = 15) и возможной (N = 9) АКПЖ. Из 87 пациентов, у которых ранее был диагностирована АКПЖ, 51 также соответствовали новым критериям ЛЖ, морфофункциональным или структурным, и были переклассифицированы как бивентрикулярный вариант АКМП. Из 15 пациентов, у которых ранее был диагностирован пограничный АКПЖ, 5 были переклассифицированы как АКПЖ, поскольку они соответствовали критерию наличие фиброза миокарда ПЖ, а 6 – как бивентрикулярная АКМП из-за признаков фиброза ЛЖ. Из 9 пациентов, у которых ранее был диагностирован возможный

АКПЖ на основании обнаружения патогенного варианта десмосомного гена (4 *DSP*, 3 *FLNC* и 2 *DSG*) при отсутствии морфофункциональных и/или структурных аномалий ПЖ, 7 были переклассифицированы как леводоминантный АКМП, поскольку они соответствовали структурным критериям вовлечения ЛЖ (LGE ЛЖ). Более того, возрастающая ценность диагностических критериев была последовательно подтверждена среди носителей вариантов в генах *DSP*, *PNL* и *FLNC*, которые являются признанными генами, вызывающими леводоминантные варианты. В объединенном анализе пациентов с АКМП, связанным с *FLNC*, более чем в половине случаев был диагностирован леводоминантный АКМП в соответствии с «критериями Падуи», по сравнению с меньшинством, удовлетворяющим критериям ITF 2010 года. Из 72 пробандов с АКМП, ассоциированной с *DSP*, число пациентов, которым был поставлен окончательный диагноз АКМП с использованием Падуанских критериев, по сравнению с критериями ITF 2010 года увеличилось на 35 %. Эти данные позволяют предположить, что лучшая характеристика фенотипа заболевания, ведущая к существенному повышению точности диагностики АКМП,

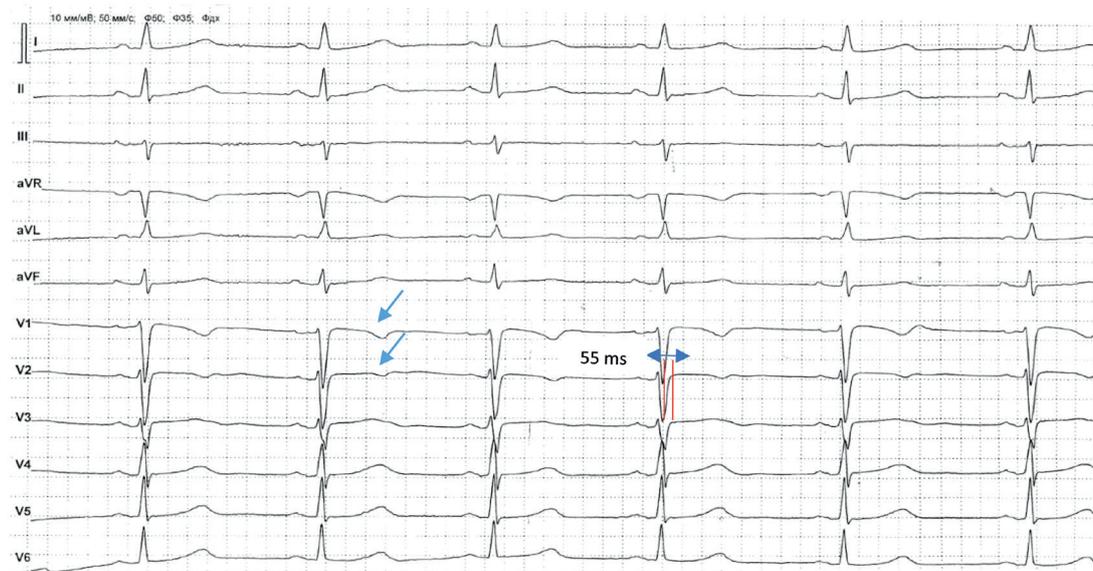


Рисунок 1. ЭКГ-12 пациента Г. Инверсия зубца Т в правых прекардиальных отведениях V1-V2 (синие стрелки). Указана задержка терминальной активации (55 мс) комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (V1-V2)

Figure 1. ECG-12 of patient G. T wave inversion in the right precordial leads V1-V2 (blue arrows). Terminal activation duration of the QRS 55 ms in the right precordial leads (V1-V2)

может быть аналогичным образом получена с использованием предложенных новых критериев Европейской рабочей группы, которые представляют собой усовершенствование предыдущих Падуанских критериев [4].

Для демонстрации опыта применения обновленных критериев диагностики АКМП представляем клинические наблюдения различных фенотипов заболевания, наблюдаемых в РНПЦ «Кардиология».

**Клиническое наблюдение 1.** Пациентка Г. – 21-летняя женщина, нарушения ритма сердца и пресинкопе беспокоили с детских лет. В возрасте 21 года участились приступы сердцебиений и синкопальные состояния. При суточном мониторинге (СМ) ЭКГ регистрировалась правожелудочковая эктопия (16000 ЖЭС/24 часа, групповые ЖЭС,

эпизоды неустойчивой ЖТ, устойчивая монорморфная ЖТ). На ЭКГ выявлены аномалии де- и реполяризации: инверсия зубца Т в правых прекардиальных отведениях V1-V2; задержка терминальной активности комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (рис. 1). При ЭхоКГ признаков дилатации и систолической дисфункции ПЖ не обнаружено. По данным МРТ сердца обнаружены локальные зоны акинеза и гипокинеза нижней и боковой стенок стенки ПЖ, микроаневризматическое выпячивание свободной стенки ПЖ (1 малый критерий для ПЖ); умеренная дилатация (иКДО ПЖ 138 мл/м<sup>2</sup>) и систолическая дисфункция ПЖ – ФВ ПЖ 39 % (1 большой критерий); отсутствие зон отсроченного контрастирования ПЖ (рис. 2). Учитывая данные МРТ

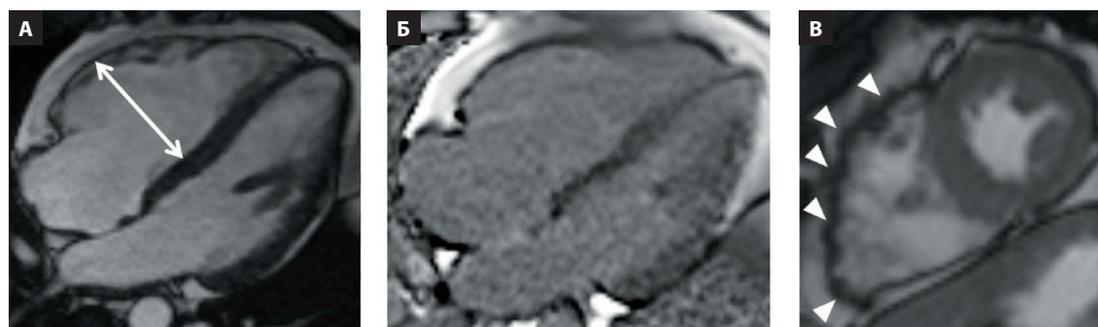


Рисунок 2. МРТ сердца пациента Г. А. Кино-изображение сердца в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу: расширение полости ПЖ (двусторонняя белая стрелка). Б. Последовательность с отсроченным контрастным усилением в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу: отсутствие фиброзно-жировых изменений миокарда ЛЖ и ПЖ. В. Кино-изображение сердца в проекции по короткой оси в конечно-систолическую фазу: микроаневризматические выпячивания свободной стенки ПЖ (белые головки стрелок)

Figure 2. Cardiac magnetic resonance imaging of patient G. A. Cardiac magnetic resonance cine imaging, four-chamber view, end-diastolic phase: right ventricular dilatation (two-sided white arrow). B. Sequence with late gadolinium enhancement, four-chamber view, end-diastolic phase: absence of fibrofatty infiltration in the LV and RV. C. Cardiac magnetic resonance cine imaging, short axis view, end-systolic phase: microaneurysms of the RV free wall (white arrow heads)

Рисунок 3. ЭКГ-12 пациента Р. Рисунок А. Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6 (чёрные стрелки); одиночные ЖЭС по типу ПБЛНПГ (красные эллипсы). Рисунок Б. Указана задержка терминальной активации (60 мс) комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (V1-V3)

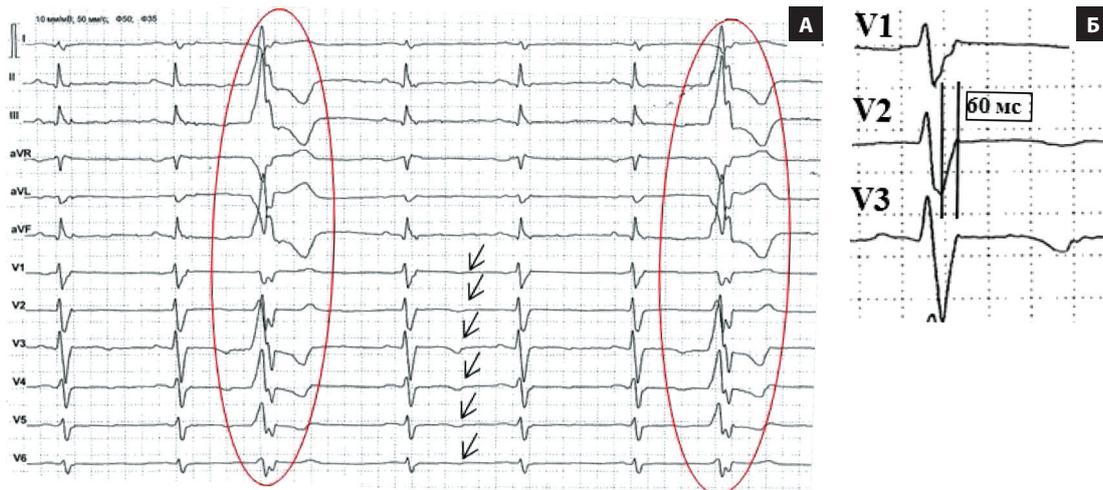


Figure 3. ECG-12 of patient R. Figure A. T wave inversion in leads V1-V6 (black arrows); LBBB-type premature ventricular contraction (red ellipses). Figure B. Terminal activation duration of the QRS 60 ms in the right precordial leads (V1-V3)

сердца (1 большой критерий и 1 малый критерий для ПЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ), аномалий реполяризации (1 большой критерий для ПЖ), аномалий деполяризации (1 малый критерий для ПЖ) пациенту был установлен диагноз праводоминантного варианта АКМП. При генотипировании выявлена замена с.1951C>T (p.Arg651Cys) в гене *PKP2*, ассоциированная с АКПЖ.

Пациентке дважды (январь и май 2023 г.) провели процедуру субэндокардиальной радиочастотной абляции (РЧА) желудочковых эктопий в выходном тракте ПЖ. При выполнении пациентке эндокардиального электрофизиологического исследования выявлен источник ЖЭС в ниже-боковой стенке ПЖ, на фоне титрации адреналина индуцировались устойчивые ЖТ трех различных морфологий из разных зон передне-боковой стенки выносящего тракта ПЖ. Дважды выполнена РЧА аритмогенного субстрата. В связи с высоким риском ВСС пациентке также была проведена эндокардиальная имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и назначено медикаментозное лечение (сотакор 80 мг по 1/2 таб. раза в сутки с последующим титрованием дозы до максимально переносимой).

**Клиническое наблюдение 2** Пациент Р. – мужчина 33 лет поступил в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «идиопатическая частая ЖЭС, неустойчивые пароксизмы ЖТ с рецидивирующими пресинкопальными состояниями». На ЭКГ-12 выявлены характерные аномалии деполяризации и реполяризации (рис. 3).

При СМ ЭКГ зарегистрированы частые ЖЭС. На ЭхоКГ выявлена дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ. По данным МРТ сердца (рис. 4) определяется умеренное расширение полости и систолическая дисфункция ЛЖ с нарушением локальной сократимости миокарда в виде многочисленных зон гипокинеза (11/16 сегментов ЛЖ), а также снижение глобальной систолической функции и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде зон акинеза и гипокинеза нижней и боковой стенок без расширения полости. При ОКУ определяется трансмуральный фиброз миокарда, приносящего и выносящего трактов, нижней стенки ПЖ, а также диффузный циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ.

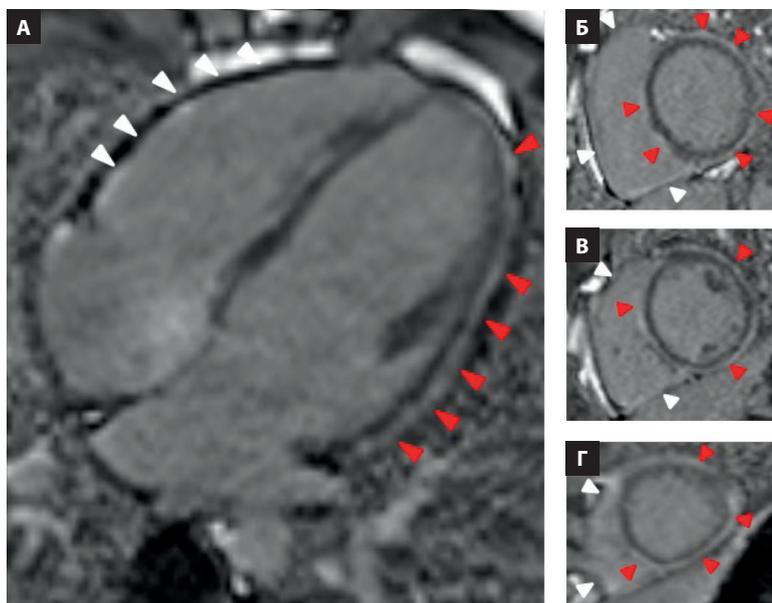


Рисунок 4. МРТ сердца пациента Р. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции (рис. А) и по короткой оси на уровне основания, средних и верхушечных отделов ЛЖ (рис. Б-Д) в конечно-диастолическую фазу, серии ОКУ. Фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ (белые головки стрелок), циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ и МЖП (красные головки стрелок)

Figure 4. Cardiac magnetic resonance imaging of patient R. Four-chamber view (Fig. A), short axis view, level of the basal, middle and apical LV segments (Fig. B-D), end-diastolic phase, sequence with late gadolinium enhancement. Myocardial fibrosis of the lateral and inferior wall of RV (white arrow heads), circular subepicardial fibrosis of the LV and interventricular septum (red arrow heads)



Рисунок 5. ЭКГ-12 пациента И. Низкоамплитудная ЭКГ. Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6 (синие стрелки)

Figure 5. ECG-12 of patient I. Low ECG voltage. T-wave inversion in leads V1-V6 (blue arrows)

Учитывая данные МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ, 1 большой и 2 малых критерия для ЛЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ, 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий реполяризации (1 большой критерий для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий деполяризации (1 малый критерий для ПЖ) пациенту был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП.

При выполнении пациенту эндокардиального электрофизиологического исследования выявлена ЖЭС двух различных морфологий, причём доминирующей являлась ЖЭС в области задне-базальной стенки ЛЖ. Выполнена РЧА аритмогенного субстрата. В связи с высоким риском ВСС пациенту также была проведена эндокардиальная имплантация однокамерного ИКД и назначено медикаментозное лечение (метопролола сульфат по 25 мг 2 раза в сутки).

При генетическом тестировании у пациента выявлен новый вероятно патогенный вариант мутации в виде делеции с.3494delA в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне гена *DSP*, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона p.Lys1165Argfs\*10. Таким образом, диагноз бивентрикулярного фенотипа АКМП верифицирован генетически (большой критерий).

### Клиническое наблюдение 3

Пациент И. – 32-летней мужчина, на момент госпитализации клиническая картина была представлена симптомами ХСН ФК III по NYHA. Из анамнеза известно, что в возрасте 27 лет ему был имплантирован ИКД по поводу рецидивирующих синкопальных состояний и сердечбиений. На ЭКГ-12 реги-

стрировали низковольтную ЭКГ в стандартных и грудных отведениях и инверсию зубцов Т в отведениях V1-V6 (рис. 5). По данным МРТ сердца определена выраженная дилатация ЛЖ и ПЖ (КДО ЛЖ 217 мл, КДО ПЖ 448 мл) и систолическая дисфункция обоих желудочков (ФВ ЛЖ 26 %, ФВ ПЖ 10 %); трансмуральное накопление контрастного вещества в ЛЖ и ПЖ (рис. 6). Ввиду частых госпитализаций по причине прогрессирования ХСН, требующей инотропной поддержки, было принято решение о проведении ортопической трансплантации сердца (ОТС). Пациент был внесен в лист ожидания, однако через 1 месяц произошел летальный исход.

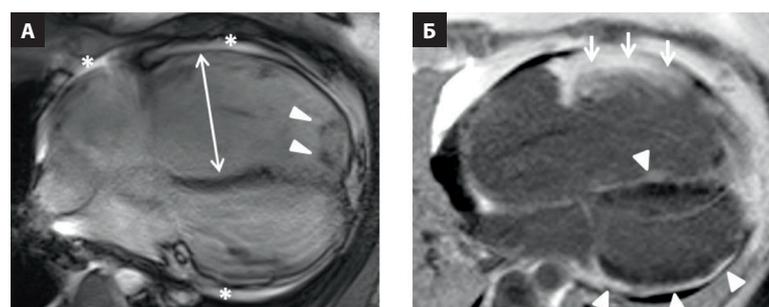


Рисунок 6. МРТ сердца пациента И. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу (А – кино-изображение; Б – ОКУ). А. Выраженное расширение полости ПЖ (тонкая белая стрелка), тромб в полости ПЖ (белые головки стрелок), выпот в полости перикарда (белые звездочки). Б. Трансмуральный фиброз миокарда боковой стенки ПЖ (белые стрелки), субэпикардиальный фиброз миокарда боковой стенки ЛЖ и МЖП (белые головки стрелок)

Figure 6. Cardiac magnetic resonance imaging of patient I. Four-chamber view, end-diastolic phase (A – cine imaging; B – late gadolinium enhancement). A. Severe RV dilatation (thin white arrow), thrombus in RV (white arrow heads), pericardial effusion (white asterisks). B. Transmural myocardial fibrosis of RV lateral wall (white arrows), subepicardial fibrosis of the LV lateral wall and interventricular septum (white arrow heads)

При генотипировании у пациента обнаружен гомозиготный вариант в гене *DSC2* с дополнительной заменой в гене *DSP*. Следует отметить, что миссенс-замена p.Arg132Cys в гене *DSC2* наблюдалась в гомозиготном состоянии. Поскольку данный вариант очень редкий (частота минорного аллеля равна 0,00004) и не обнаружен в гомозиготе в больших популяционных исследованиях, а также у этого пациента имеются другие редкие гомозиготные замены, можно предположить его рождение в близкородственном браке. Кроме варианта в гене *DSC2*, у пациента имелся новый миссенс-вариант с.364G > T (p.Asp122Tyr, rs756013600) в гетерозиготном состоянии в гене *DSP*. Диагноз бивентрикулярной АКМП верифицирован генетически.

Дилатация ЛЖ (иКДО ЛЖ > 107 мл/м<sup>2</sup>) и его дисфункция (ФВ ЛЖ < 50 %) выявлена только у носителей мутаций в генах *DSP* и *DSC2*. При этом у пациента с гомозиготной мутацией в гене *DSC2* наблюдалась еще и дилатация ПЖ (иКДО ПЖ > 123 мл/м<sup>2</sup>). Дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ < 45 %), что свидетельствует о бивентрикулярном фенотипе АКМП. При бивентрикулярной АКМП поражены оба желудочка сердца с развитием систолической дисфункции и дилатацией

желудочков, что сопровождается развитием сердечной недостаточности прогрессирующего характера, требующей ОТС.

## Заключение

Результаты нашего наблюдения показывают, что модифицированные критерии ITF 2010 г. не позволяют диагностировать бивентрикулярную форму АКМП, так как нет разработанных критериев для ЛЖ. В этом случае более диагностически точные усовершенствованные критерии 2023 г., включающие структурные и морфофункциональные изменения обоих желудочков.

Таким образом, представленные выше клинические наблюдения с выявленными генетическими вариантами, ассоциированными с АКМП, свидетельствуют о важности распознавания фенотипа АКМП для выбора лечения, принятия решения об имплантации ИКД, которое может рассматриваться даже в тех случаях, когда не развивается систолическая дисфункция желудочков сердца.

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

- Arbello E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 2023, vol. 44(37), pp. 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
- Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31(7), pp. 806–814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>.
- Corrado D., Perazzolo Marra M., Zorzi A., et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*, 2020, vol. 319, pp. 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
- Corrado D., Anastakis A., Basso C., Bauce B., Blomström-Lundqvist C., et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*, 2024, Jan 15:395:131447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>.
- Corrado D., van Tintelen P.J., McKenna W.J., et al. International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*, 2020;41(14):1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>.
- Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, vol. 17(5), pp. 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Wang W., Murray B., Tichnell C., Gilotra N.A., Zimmerman S.L., et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *Europace*, 2022, vol. 24(2), pp. 268–277. <https://doi.org/10.1093/europace/euab183>.
- Verstraelen T.E., van Lint F.H.M., Bosman L.P., de Brouwer R., et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42(29), pp. 2842–2850. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab294>.
- Corrado D., Zorzi A., Cipriani A., Bauce B., Bariani R., Boffagna G., et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*, 2021, vol. 10(18), pp. e021987. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021987>.

Поступила: 13.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2181>

# PRACTICAL APPLICATIONS OF HEMOGLOBIN-BASED OXYGEN CARRIERS IN ORGAN TRANSPLANTATION

Qinqi Wang<sup>1,2</sup>, Liana Shestakova<sup>3</sup>, Irina Kolesnik<sup>4</sup>, Jianxun Ding<sup>5,\*</sup>, Tianmeng Sun<sup>6,\*</sup>, Wenliang Li<sup>1,2</sup>, Youry Ostrovsky<sup>3</sup>, Yury Aliakseyeu<sup>7</sup>

School of Chemical and Environmental Engineering, Changchun University of Science and Technology, Changchun, 130022, China<sup>1</sup>

Redpharm (Beijing) Biotech Limited, Beijing, 100176, China<sup>2</sup>

Belarusian Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, 110 B R. Luxemburg Str., Minsk, 220036, Belarus<sup>3</sup>

Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus, 13 Surganov Str., Minsk, 220072, Belarus<sup>4</sup>

Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun, 130022, China<sup>5</sup>

Key Laboratory of Organ Regeneration and Transplantation of Ministry of Education, Institute of Immunology, The First Hospital, Jilin University, Changchun, 130061, China<sup>6</sup>

Belarusian "Innovative International Center for Scientific, Educational and Commercial Cooperation "Delo", Minsk, Belarus<sup>7</sup>

Corresponding author: Wenliang Li, Ostrovsky Youry

Email: shestakova@hotmail.com

УДК 616-089.843:615.384

**Key words:** organ transplantation, artificial oxygen carriers, HBOCs.

**FOR REFERENCES.** Qinqi Wang, Liana Shestakova, Irina Kolesnik, Jianxun Ding, Tianmeng Sun, Wenliang Li, Youry Ostrovsky, Yury Aliakseyeu. Practical applications of hemoglobin-based oxygen carriers in organ transplantation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2181–2186.

In recent years, much attention has been paid to the excellent oxygen transport properties of Hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs), which deliver oxygen to organs and tissues via arterial blood by binding oxygen and carbon dioxide via venous blood back to the lungs for respiratory elimination from the body. Studies have shown that HBOCs, which are characterized by low immunogenicity, little risk of hemolytic reaction, low viscosity, and enhanced diffusive oxygen transport, can show excellent results in clinical applications in the field of organ transplantation. Early HBOCs generations had a short intravascular circulation

life-time, could cause vasospastic and toxic side effects induced by free hemoglobin circulation. Polymerization of hemoglobin molecules significantly increased the size of acellular hemoglobin, thus minimizing the extravasation and prolonging their half-life in intravascular circulation, and was considered to be the key factor in mitigating the vasoconstriction effects.

The aim of this paper is to provide an in-depth review of the current status of research and application of HBOCs in organ transplantation, as well as to look forward to their future application in this field.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕНОСЧИКОВ КИСЛОРОДА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ОРГАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Циньци Ван<sup>1,2</sup>, Л.Г. Шестакова<sup>3</sup>, И.А. Колесник<sup>4</sup>, Цзяньсюнь Дин<sup>5</sup>, Тяньмэнь Сунь<sup>6</sup>, Вэньлян Ли<sup>1,2</sup>, Ю.П. Островский<sup>3</sup>, Ю.Г. Алексеев<sup>7</sup>

Школа химической и экологической инженерии, Чанчуньский университет науки и технологий, Чанчунь, 130022, Китай<sup>1</sup>

Редфарм (Пекин) Биотех Лимитед, Пекин, 100176, Китай<sup>2</sup>

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь<sup>3</sup>

Государственное научное учреждение «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Беларусь<sup>4</sup>

Главная лаборатория полимерных экоматериалов, Чанчуньский институт прикладной химии, Китайская академия наук, Чанчунь, 130022, Китай<sup>5</sup>

Главная лаборатория регенерации и трансплантации органов Министерства образования, Институт иммунологии, Первая больница, Университет Цзилинь, Чанчунь, 130061, Китай<sup>6</sup>

Общество с ограниченной ответственностью «Инновационный международный центр научно-образовательного и коммерческого сотрудничества «Дело», г. Минск, Беларусь<sup>7</sup>

**Ключевые слова:** трансплантация органов; переносчики кислорода на основе гемоглобина, HBOCs.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Циньци Ван, Л.Г. Шестакова, И.А. Колесник, Цзяньсюнь Дин, Тяньмэнь Сунь, Вэньлян Ли, Ю.П. Островский, Ю.Г. Алексеев. Возможности практического применения переносчиков кислорода на основе полимеризованного гемоглобина в органной трансплантации. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2181–2186.

В последние годы большое внимание уделяется кислородно-транспортным свойствам переносчиков кислорода на основе гемоглобина (HBOCs), которые способны связывать кислород в легких и доставлять его к органам и тканям через артериальную кровь для обеспечения тканевого дыхания. Исследования показали, что HBOCs, характеризующиеся низкой иммуногенностью, малым риском гемолитической реакции, низкой вязкостью и улучшенным диффузионным переносом кислорода, могут показать хорошие результаты при клиническом применении в области трансплантации органов. Ранние поколения HBOCs имели короткое время внутрисосудистой циркуляции из-за нестойкости тетрамера гемоглобина, вызывали побочные

вазоспастические эффекты и токсичность, обусловленную свободным гемоглобином. Полимеризация молекул гемоглобина стабилизировала тетрамер путем сшивания димеров внеклеточного гемоглобина, тем самым минимизируя экстравазацию и продлевая период внутрисосудистой циркуляции. Полимеризация глютаральдегидом считается ключевым фактором в смягчении вазоконстрикторных эффектов внеклеточного гемоглобина.

Цель данной статьи – дать подробный обзор современного состояния исследований и применения переносчиков кислорода на основе гемоглобина (HBOCs) в трансплантации органов, а также заглянуть в будущее их использования в этой области.

## Introduction

The number of new organ failure patients in China and the United States is as high as 300,000 and 120,000 per year respectively, and worryingly, less than 20,000 and 40,000 patients are available for organ transplantation, which is a huge gap between supply and demand that leads to life-threatening situations for hundreds of thousands of patients with organ failure while waiting for donor organs [1]. Currently, organ transplantation is considered as one of the most effective means of treating end-stage organ failure. However, the global organ shortage has become a common challenge limiting the development of organ transplantation [2].

Donor organ preservation and post-transplantation Ischemic Reperfusion Injury (IRI) are important factors affecting the prognosis of organ transplantation. In order to effectively protect transplanted organs, various types of preservation fluids have been developed, such as Collins fluid, University of Wisconsin preservation fluid (UW fluid), histidine-tryptophan-ketoglutarate fluid (HTK fluid), etc, and the introduction of these fluids has promoted the rapid development of organ preservation technology [3]. As shown in Figure, ischemia-reperfusion protective fluid has a protective effect against ischemia-reperfusion injury in many vital organs. IRI is inhibited or attenuated by regulating different key signaling pathways and genes in several organs, including heart, liver, brain and kidneys. However, these preservation fluids themselves lack oxygen-carrying and oxygen-releasing functions and fail to provide essential oxygen to ischemic and hypoxic tissues. HBOCs, as a class of artificial blood substitutes, are widely used in preclinical and some clinical studies as oxygen-carrying products made by cross-linking or polymerization of hemoglobin of animal or human origin. Chemically polymerized or modified HBOCs have a long half-life, are less likely to cause kidney damage, can effectively release oxygen to tissues at low temperatures and low pH, have a long shelf life, and do not require crossmatching [5]. In addition, HBOCs are non-toxic, easy to store, inexpensive, and

can be mass-produced, possessing potential value and prospects for industrial research and development [4]. In the field of cardiac surgery and organ transplantation, HBOCs potentially can be used not only for preservation of isolated organs, but also for cardiopulmonary bypass priming and myocardial protection, showing a wide range of application prospects [5]. The aim of this article is to detail the current research status and promising application prospects of HBOCs in various organ transplantation fields.

## Heart transplantation

Currently, there are more than 8 million heart failure patients in mainland China, and the life expectancy of patients with end-stage heart failure is only 6–12 months [6]. End-stage heart failure is the main cause of cardiac death, and heart transplantation is considered to be the most effective treatment for end-stage heart failure, which can improve the condition of recipients, prolong the survival time of patients, and improve their quality of life [6]. However, the current effective time of cardiac cryopreservation is only 4–6 h. The longer the preservation time, the more severe the postoperative IRI is, and the greater the impact on the recovery of cardiac function, which may even lead to primary grafting failure, and myocardial IRI is an important factor affecting the recovery of grafted cardiac function and the development of the disease in the late transplantation period [7]. How to find more effective anti-myocardial ischemia methods, and thus prolong the preservation time limit of isolated hearts, improve the preservation effect of cardiac preservation solution, and reduce the IRI damage, has gradually become the focus of research. In order to meet the growing demand for treatment of patients waiting for transplantation, and remote patients can receive surgery within the donor heart preservation timeframe, prolonging the preservation time of isolated hearts and expanding the range of donor choices have become prominent issues [8]. The oxygen-carrying and oxygen-releasing capacity of HBOCs is less affected by temperature than that of blood, and they can

## I/R Protective Fluid

## Потенциальные механизмы защиты от ишемических и реперфузионных повреждений органов

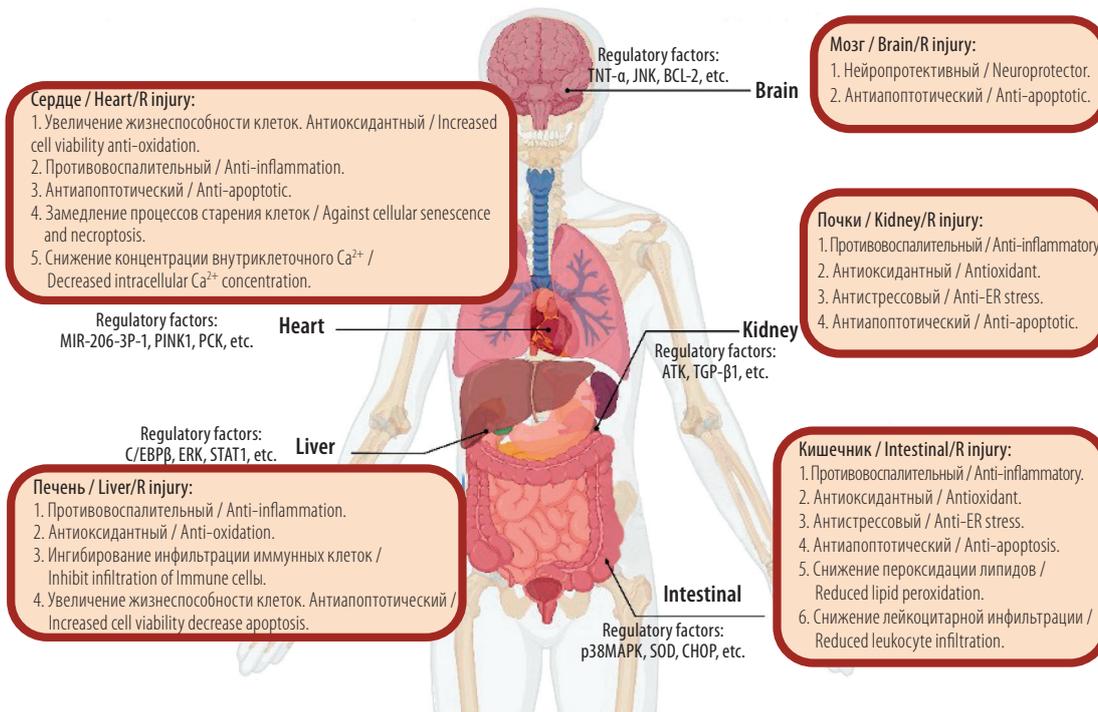


Figure. Mechanisms of Ischemia-reperfusion protective fluids reducing organ damage

Рисунок. Потенциальные механизмы защиты от ишемических и реперфузионных повреждений органов

Note: I/R Protective fluid – ischemia-reperfusion protective fluid

still supply oxygen efficiently to oxygen-depleted tissues and organs at low temperatures [6], which is conducive to prolonging the preservation time and improving the preservation effect of the heart [7].

Some researchers used New Zealand rabbit hearts to conduct related studies, and the results showed that the left ventricular function of hearts perfused with 3% HBOCs was better than that of hearts perfused with ordinary preservation solution [9], some researchers have explored that HBOCs greatly improved the contractile function of the heart, and reduced the area of myocardial infarction, necrosis, and apoptosis of cardiomyocytes. Langendorff's isolated heart perfusion method was also used to observe the changes in cardiac function of rat hearts preserved in St. Thomas' fluid containing HBOCs for 8 h and then reperfused for 120 min. The results showed that the preserved fluid containing HBOCs enhanced the rate of change in myocardium and improved left ventricular pressures during reperfusion, reduced the content of creatine kinase and lactate dehydrogenase in the coronary effluent and reduced the percentage of myocardial infarct area demonstrating a significant protective effect of HBOCs on IRI in isolated rat hearts after 8 h of cryostatic preservation [10]. The delayed protective effect of bovine HBOCs for rabbit isolated hearts has also been investigated. Bovine HBOCs were added to St Thomas II fluid and left ventricular developmental pressure and adenosine triphos-

phate (ATP) content of the hearts were examined after perfusion at room temperature, and the results showed that bovine HBOCs could significantly improve the preservation of the hearts [11]. In conclusion, HBOCs are expected to be able to effectively prevent myocardial injury during in vitro preservation of the heart, reduce the area of myocardial infarction, and improve the basic function of the heart in order to prolong the time of in vitro preservation of the heart.

During direct cardiac surgery, IRI inevitably occurs in cardiomyocytes [10]. Myocardial protection has always been the focus of cardiac surgery with a cardiopulmonary bypass, and good myocardial protection is not only a guarantee of smooth operation, but also an important influence on the patient's postoperative recovery and prognosis [12]. Poor myocardial protection is one of the main causes of low cardiac output syndrome and patients death after cardiac surgery. As an important part of intraoperative myocardial protection, cardioprotective solution plays an important role in preservation myocardial structure, function and metabolism during surgery [13]. Similarly, ischemia-reperfusion-protective drugs reduce reperfusion injury in the postoperative period. There is a review of drugs in clinical trials for ischemia-reperfusion protection during organ transplantation (Table).

HBOCs are one-thousandth the size of red blood cells (RBCs), but have an oxygen-carrying capacity of 7–9 times that of RBCs [13]. Several

Table.  
Summary of the  
ischemia-reperfusion  
protective drugs tested  
in organ transplantation

	Drug name	Type of surgery / organ	Clinical trial effect / phase	Mechanism of action
Cold ischemia-reperfusion	IDN-6556	Transplantation / liver	Lessened liver injury and apoptosis markers / II	Caspase inhibitor
	rPSGL-Ig	Transplantation / liver and kidney	Liver function improved, kidney function not improved / II	P-selectin inhibitor
	NAC	Transplantation / liver	Ameliorated graft failure / II	Antioxidant agent
Warm ischemia-reperfusion	sodium nitrite	Percutaneous coronary intervention / heart	Fewer deaths from arterial occlusion myocardial infarction / II	Anti-inflammatory
	atorvastatin	Percutaneous coronary intervention / heart	Myocardial infarction mitigation / II	Anti-inflammatory
	doxycycline	Percutaneous coronary intervention / heart	Reducing the area of myocardial infarction in the heart / II	Matrix metalloproteinases inhibitor
	delcasertib	Percutaneous coronary intervention / heart	No improvement in myocardial damage / II	Anti-apoptotic
	TRO40303	Percutaneous coronary intervention / heart	Experiments / II	Mitochondrial permeability transition pore inhibitor
	melatonin	Angioplasty / heart	Experiments / II	Antioxidant effect
	ethyl pyruvate	Coronary artery bypass graft / heart	No significant improvement effect / II	Anti-inflammatory
	cariporide	Coronary artery bypass graft / heart	Improves neurotoxicity and reduces myocardial ischaemia / III	Na <sup>+</sup> / H <sup>+</sup> inhibitor
	pexelizumab	Coronary artery bypass graft replacement / heart	Mortality from cardiovascular angiography without valve replacement does not show improvement / III	Inhibition of complement system
	MC-1	Cardiography / heart	No significant improvement in cardiovascular deaths / III	Antagonist of purinergic receptors

Таблица.  
Исследования  
препаратов с целью  
защиты от ишемических  
и реперфузионных  
повреждений  
в хирургии  
и трансплантации  
органов

	Название препарата	Вид хирургического вмешательства / орган	Клинический эффект / фаза исследования	Механизм действия
Холодовая ишемия-реперфузия	IDN-6556	Трансплантация / печень	Снижение уровня повреждения печени и маркеров апоптоза / II	Ингибитор каспазы
	rPSGL-Ig	Трансплантация / печень и почки	Функция печени улучшена, функция почек не улучшена / II	Ингибитор P-селектина
	NAC	Трансплантация / печень	Реже случаи недостаточности трансплантата/II	Антиоксидантный эффект
Тепловая ишемия-реперфузия	Нитрит натрия	Чрескожное коронарное вмешательство / сердце	Снижение смертности от коронарной окклюзии и инфаркта миокарда/II	Противовоспалительный
	Аторвастатин	Чрескожное коронарное вмешательство / сердце	Смягчение последствий инфаркта миокарда/II	Противовоспалительный
	Доксициклин	Чрескожное коронарное вмешательство / сердце	Ограничение зоны инфаркта миокарда в сердце/II	Ингибитор матриксных металлопротеиназ
	Делкасертиб	Чрескожное коронарное вмешательство / сердце	Отсутствие эффекта (сохраняется повреждение миокарда)/II	Антиапоптотический
	TRO40303	Чрескожное коронарное вмешательство / сердце	Эксперимент/II	Ингибитор проницаемости митохондриальных мембран
	Мелатонин	Ангиопластика / сердце	Эксперимент/II	Антиоксидантный эффект
	Этил пируват	Коронарное шунтирование / сердце	Отсутствие значительного эффекта /II	Противовоспалительный
	Карипорид	Коронарное шунтирование / сердце	Снижение нейротоксичности и уменьшение ишемических повреждений миокарда/III	Na <sup>+</sup> / H <sup>+</sup> ингибитор
	Пекселизумаб	Коронарное шунтирование / сердце	Нет снижения смертности после коронарного шунтирования/III	Ингибитор системы комплемента
	MC-1	Чрескожное коронарное вмешательство / сердце	Нет снижения смертности от сердечно-сосудистой недостаточности/ III	Антагонист пуринергических рецепторов

studies have shown that HBOCs can reach the microcirculation areas which are inaccessible for RBCs to achieve. HBOCs can provide effective oxygenation, rapidly restore myocardial oxygenation after coronary embolism, reduce the area of myocardial infarction, maintain cardiac output, and protect the function of the left ventricle, and at the same time, reduce the myocardial IRI after coronary recanalization, which reflects the research value of its application in patients with cardiovascular diseases [10]. Relevant studies have pointed out that the use of HBOCs before myocardial ischemia and reperfusion can significantly reduce the degree of myocardial inflammation and IRI injury in canine myocardial membranes. Additionally, in the study of a model of severe myocardial ischemia caused by acute coronary artery stenosis, it was found that HBOCs can significantly reduce the area of infarction and improve myocardial viability.

### Renal transplantation

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease [14], and IRI is one of the most important factors affecting graft function in the early post-transplantation period and has a deleterious effect on long-term graft survival. HBOCs have been found to attenuate IRI during renal transplantation, effectively improving the quality and prolonging the preservation of donor kidneys [10]. Normothermic Machine Perfusion (NMP) provides a new platform for pre-transplant evaluation and repair of renal grafts. Maintaining the metabolic activity of preserved grafts at the physiological level requires an adequate delivery of oxygen, which is usually supplied by crystalloid solutions supplemented with RBCs. It has been demonstrated that HBOCs can be used as a substitute for RBCs in renal NMP preservation [15]. Vanessa Mallet et al. [16] added different doses of HBOCs to UW (University of Wisconsin) fluid and demonstrated that higher doses of HBOCs were more effective in terms of cell viability, metabolic activity, and cellular integrity as demonstrated by endothelial cells *in vitro*. In an *in vivo* porcine kidney autotransplantation model, UW fluid with added HBOCs was superior to UW fluid for kidney preservation. Jacques Kaminski et al. [17] used a porcine autotransplantation model to assess the potential benefit of HBOCs in static cold preservation and mechanical perfusion preservation for borderline kidney transplantation outcomes. In the static cold preservation group, there was no significant benefit during the first 2 weeks of follow up, but at 1- and 3-months normalized level of creatinine. And in the mechanically perfused group, HBOCs improved short-term and long-term renal function as well as tissue integrity, with no loss of function or tissue in-

tegrity recorded throughout follow-up. Studies have shown that HBOCs are good blood substitute for use as oxygen-carrying molecules for mechanical perfusion of isolated kidneys [18].

### Liver Transplantation

Normothermic Machine Perfusion is a new technique to preserve liver grafts under near-physiological conditions and to maintain normal metabolic activity of the liver; however, NMP requires an oxygenated perfusion solution to maintain the oxygen supply requirements of the normothermic liver, and therefore RBCs are usually added for oxygenation purposes. It was found that the oxygen uptake of livers perfused with HBOCs was higher than that of the RBC group, suggesting that HBOCs can be used as an effective oxygen donor in the NMP perfusate in place of RBCs [19]. NMP can also be used to assess the viability of donor livers prior to transplantation, and some investigators have used HBOCs to perfuse discarded livers, which were compared to RBC or plasma-perfused livers in terms of ATP content and cumulative cholestasis. Results showed that HBOCs were used in the perfusion of liver with RBCs to maintain the liver normal metabolic activity [18]. Comparisons showed that HBOCs can be effectively used for ambient mechanical perfusion of livers without the use of human blood products, and some biomarkers of liver function and injury indicated better perfusion with HBOCs [19]. Plaats V.D. et al. [20] used HBOCs oxygen carriers for sub-ambient mechanical perfusion of livers in a porcine *in situ* liver transplantation model, where the livers were cold ischemic for 9 hours and then mechanically perfused and cold preserved. By comparing hematological, tissue and metabolic aspects of the liver, the results showed a significant increase in liver survival and a significant increase in bile production in subnormal temperature perfusion using HBOCs, which suggests that NMP using HBOCs solution significantly improves the conditions for liver preservation.

### Lung Transplantation

Surgical treatment of lung transplantation is the only intervention that can improve the life expectancy of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [21], but post-transplantation is prone to complications such as IRI, primary graft dysfunction and so on, which seriously affects the prognosis of patients. Relevant studies have shown that the addition of HBOCs to the standard preservation fluid (Perfadex®) for cryostatic lung preservation significantly reduce long-term cold ischemic injury in lung transplants, resulting in a significant improvement in functional parameters of the donor lungs, a decrease in vascular resistance, and an increase in the donor lung oxygenation ratio [22].

## Conclusion

In recent years, the shortage of donor hearts has seriously affected the development of heart transplantation, and the contradiction between supply and demand has become increasingly acute, so doctors and researchers have gradually turned their attention to xenotransplantation and borderline hearts. Although xenotransplantation has a certain significance of scientific exploration, it is still a very long way to cross over from animal experiments to clinical success, and the University of Maryland Medical Center in the United States released a news that David Bennett, a 57-year-old patient who had received the world's first porcine heart, died two months after the operation. The use of marginal hearts may become an important means of expanding the source of donor hearts, but in the case of marginal hearts, advanced preservation techniques and novel preservation fluids are required to maintain the availability of donor hearts, one of which is to mitigate ischemic and hypoxic damage during preservation of the donor heart. HBOCs may act as a direct

oxygen donor by facilitating the diffusion of oxygen and the ability to carry or release oxygen efficiently, and increase the transfer of oxygen between RBCs as well as between RBCs and tissues. HBOCs are gradually applied to treat various ischemic-hypoxic situations, including myocardial infarction, aortic cross-clamping during cardiac surgery and organ transplantation.

The application of HBOCs in organ transplantation is expected to prolong the preservation time of transplanted organs and provide sufficient time to solve the problems caused by the mismatch difference between donors and recipients, as well as the problems caused by xenotransplantation; to reduce the risk of ischemic-hypoxic injuries, as well as alleviate the secondary injuries caused by reperfusion after transplantation; to reduce the phenomenon of organ wastage due to the limitation of preservation time and improve the utilization rate of transplanted organs. With the increasing number of organ transplants and the demand for prolonged organ preservation time, HBOCs have an important potential clinical application value.

## REFERENCES

1. Ascher N.L., Delmonico F.L. Organ Donation and Transplantation in China. *Transplantation*, 2023, vol. 107(9), pp. 1880–1882. doi: 10.1097/TP.0000000000004562.
2. Bezinover D., Saner F. Organ transplantation in the modern era. *BMC Anesthesiol*, 2019, vol. 19(1), pp. 32. doi: 10.1186/s12871-019-0704-z.
3. Chen Y., Shi J., Xia T.C., et al. Preservation Solutions for Kidney Transplantation: History, Advances and Mechanisms. *Cell Transplantation*, 2019, vol. 28(2), pp. 1472–1489. doi: 10.1177/0963689719872699.
4. Sen Gupta A. Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules. *Shock*, 2019, vol. 52(1S Suppl 1), pp. 70–83. doi: 10.1097/SHK.0000000000001009.
5. Takashi M., Hiromi S. Artificial oxygen carriers, from nanometer-to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells. *Particuology*, 2022, pp. 43–55.
6. The WCOTROCHADIC. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2022: an Updated Summary. *Biomed Environ Sci*, 2023, vol. 36(8), pp. 669–701. doi: 10.3967/bes2023.106.
7. Huang H., He X., Yarmush M.L. Advanced technologies for the preservation of mammalian biospecimens. *Nat Biomed Eng*, 2021, vol. 5(8), pp. 793–804. doi: 10.1038/s41551-021-00784-z.
8. Wang L., Li J., He S. et al. Resolving the graft ischemia-reperfusion injury during liver transplantation at the single cell resolution. *Cell Death Dis*, 2021, vol. 12(6), pp. 589. doi: 10.1038/s41419-021-03878-3.
9. Gottwald M., Gottwald E., Dhein S. Age-related electrophysiological and histological changes in rabbit hearts: Age-related changes in electrophysiology. *Int J Cardiol*, 1997, vol. 62(2), pp. 97–106. doi: 10.1016/s0167-5273(97)00183-6.
10. Dou W., Malhi M., Zhao Q. et al. Microengineered platforms for characterizing the contractile function of in vitro cardiac models. *Microsyst Nanoeng*, 2022, vol. 8, pp. 26. doi: 10.1038/s41378-021-00344-0.
11. Zhang Z., Xu Y., Wang J. et al. Protective Effect of Selenomethionine on T-2 Toxin-Induced Rabbit Immunotoxicity. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 172–182. doi: 10.1007/s12011-021-02625-1.
12. Mazine A., Lee M.M., Yau T.M. Myocardial Protection During Cardiac Surgery. In: Cheng, D.C., Martin, J., David, T. (eds) *Evidence-Based Practice in Perioperative Cardiac Anesthesia and Surgery*. Springer, Cham, 2021.
13. Alayash A. Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov*, 2003, vol. 3(2), pp. 152–159. doi: 10.1038/nrd1307.
14. Wouk N. End-Stage Renal Disease: Medical Management. *Am Fam Physician*, 2021, vol. 104(5), pp. 493–499.
15. Shen C., Cheng H., Zong T., Zhu H. The role of normothermic machine perfusion (NMP) in the preservation of ex-vivo liver before transplantation: A review. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, vol. 11, pp. 1072937. doi: 10.3389/fbioe.2023.1072937.
16. Mallet V., Dutheil D., Polard V. et al. Dose-Ranging Study of the Performance of the Natural Oxygen Transporter HEMO(2)Life in Organ Preservation. *Artif Organs*, 2014, vol. 38(8), pp. 691–701. doi: 10.1111/aor.12307.
17. Kaminski J., Hannaert P., Kasil A., et al. Efficacy of the natural oxygen transporter HEMO2life in cold preservation in a preclinical porcine model of donation after cardiac death. *Transpl Int*, 2019, vol. 32(9), pp. 985–996. doi: 10.1111/tri.13434.
18. Faggiano S., Ronda L., Bruno S. et al. From hemoglobin allosterity to hemoglobin-based oxygen carriers. *Mol Aspects Med*, 2022, Apr. 84. doi: 10.1016/j.mam.2021.101050.
19. Jing L., Yao L., Zhao M. et al. Organ preservation: from the past to the future. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, vol. 39(5), pp. 845–857.
20. Fontes P., Lopez R., van der Plaats A., et al. Liver preservation with machine perfusion and a newly developed cell-free oxygen carrier solution under subnormothermic conditions. *Am J Transplant*, 2015, vol. 15(2), pp. 381–394. doi: 10.1111/ajt.12991.
21. Laporta H.R., Aguilar P.M., Lázaro C.M.T. et al. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)*, 2018, vol. 6(3), pp. 68.
22. Glorion M., Polard V., Favereau F. et al. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury during static cold preservation by supplementation of standard preservation solution with HEMO2life in pig lung transplantation model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, vol. 46(8), pp. 1773–1780. doi: 10.1080/21691401.2017.1392315.

Поступила: 22.04.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2187>

# ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПОЛУЛУННЫХ ЗАСЛОНОК КЛАПАНА АОРТЫ И ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА

А.А. Пасюк, Н.А. Трушель

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск  
pasiuk@rambler.ru

УДК 611.126+611.131/132

**Ключевые слова:** полулунные заслонки, клапан аорты, клапан легочного ствола, анатомия человека.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.А. Пасюк, Н.А. Трушель. Вариантная анатомия полулунных заслонок клапана аорты и легочного ствола. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2187–2192.

В статье представлены современные отечественные и зарубежные литературные данные о вариантной анатомии полулунных заслонок клапана аорты и легочного ствола. Показаны анатомические особенности, заключаются в различии вариантов строения и количества полулунных заслонок, асимметричности их строения, различии морфометрических характеристик. Уделено внимание изменению анатомической терминологии с 2019 года, в которой выделен клапанный комплекс сердца, состоящий из фиброзного скелета сердца, предсердно-желудочковых кла-

панов и корней аорты и легочного ствола. Показано, что в литературных источниках имеется небольшое количество данных о размерах и положении узелков полулунных заслонок клапана аорты и клапана легочного ствола. В статье уделено внимание частоте встречаемости отверстий и их морфометрическим характеристикам в полулунных заслонках изучаемых клапанов. Представлены гистологические особенности полулунных заслонок, проявляющиеся в их утолщении и изменении клеточного и волокнистого состава в зависимости от возраста человека.

## VARIANT ANATOMY OF THE SEMILUNAR LEAFLETS OF THE AORTIC AND PULMONARY VALVES BASED

H.A. Pasiuk, N.A. Trushel

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

**Key words:** semilunar leaflets, aortic valves, pulmonary valve, human anatomy.

**FOR REFERENCES.** H.A. Pasiuk, N.A. Trushel. Variant anatomy of the semilunar leaflets of the aortic and pulmonary valves based. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2187–2192.

The article presents contemporary domestic and foreign literature data on the variant anatomy of the aortic and pulmonary semilunar leaflets. The anatomical features shown include the differences in the structure and number of semilunar leaflets, of their structural asymmetry, and the variation in morphometric characteristics. Attention is given to the changes in anatomical terminology since 2019, which now distinguishes the valvular complex of the heart, consisting of the fibrous skeleton of the heart, atrioventricular

valves, and the roots of the aorta and pulmonary trunk. It is shown that there is a limited amount of data in the literature regarding the sizes and positions of nodules on the semilunar leaflets of the aortic and pulmonary valves. The article focuses on the prevalence of openings and their morphometric characteristics in the semilunar leaflets of the studied valves. Histological features of the semilunar leaflets are presented, which include thickening and changes in cellular and fibrous composition depending on the age of the individual.

Исследованию клапанного аппарата сердца посвящено много отечественных и зарубежных работ [1–3]. В ранних источниках литературы клапан аорты (КА) и клапан легочного ствола (КЛС) рассматривались как структурные части желудочков, включающие полулунные заслонки, узелки и луночки полулунных заслонок. В последние годы показано участие большого комплекса структур, препятствующего обратному току крови. Современный структурно-функциональный взгляд нашел отражение в новой анатомической терминологии (*Terminalogia Anatomica*) 2019 года, где отдельным разделом выделен клапанный комплекс сердца, состоящий из фиброзного скелета сердца, предсердно-желудочковых клапанов, корней аорты и легочного ствола. В состав корня аорты и корня легочного ствола входит соответствующий клапан, а также синусы, межзаслоночные треугольники и надклапанный гребень [4]. Таким образом, КА и КЛС представляет собой сложную структуру, все части которой функционируют вместе, обеспечивая правильную работу сердца. Полулунные заслонки КА и КЛС являются наиболее важным элементом и вызывают особый интерес у врачей, морфологов и физиологов.

Актуальность исследования строения и функции полулунных заслонок КА и КЛС обусловлена большой частотой встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых особое место занимают врожденные и приобретенные пороки упомянутых клапанов. Основными функциональными проявлениями при этих пороках являются стеноз и недостаточность клапана. Пороки КЛС чаще встречаются при врожденных аномалиях сердца, и часто в сочетании с другими аномалиями. В странах с высоким уровнем дохода среди причин формирования приобретенных пороков клапанов сердца преобладают дегенеративные изменения как последствия инфекционного эндокардита, а в странах с низким доходом доминируют ревматические поражения. По данным исследования «Euro Heart Survey on VHD» 2005 года среди всех приобретенных клапанных пороков наиболее часто (44,3%) регистрировалось поражение КА [5, 6].

Исследование строения клапанов аорты и легочного ствола обусловлено необходимостью знаний о вариантах анатомии и морфометрических особенностях ПЗ в связи с использованием этих знаний при оперативных вмешательствах на сердце человека при замене или создании новых ПЗ. История оперативных вмешательств на клапанах сердца прошла несколько этапов: от попыток использования подручных средств в целях уменьшения выраженности порока до внедрения в практику рентгенэндоваскулярных техник [6–8]. Одним из направлений рекон-

структивных операций на полулунных клапанах сердца является операция Ozaki S., внедрившего методику восстановления клапана аорты из аутоперикарда. Ее возможно применять при широком спектре заболеваний КА. Оригинальный метод Ozaki заключается в иссечении створок патологического клапана, выкраивании неостворок из аутоперикарда, фиксированного в 0,6% растворе глутарового альдегида. Авторы считают, что независимая замена створок более эффективна в сохранении естественных движений кольца КА и координации между работой левого желудочка, кольцом аорты и синусами Вальсальвы. [8]. В дальнейшем данный метод был предложен и для реконструктивных операций на КЛС [9]. В связи с вышесказанным, знания о размерах, возрастных и половых особенностях ПЗ клапанов аорты и легочного ствола могут быть полезны в практическом здравоохранении.

При выявлении вариантов числа полулунных заслонок клапана аорты встречаются варианты с одной (0,01%), двумя (0,9–2,5%) и четырьмя полулунными заслонками (0,013–0,043%). Общеупотребимыми терминами в отношении количества полулунных заслонок являются: одностворчатые, двустворчатые, трёхстворчатые и четырёхстворчатые клапаны. Одностворчатый КА встречается редко, и чаще связан с другими врожденными пороками развития левых отделов сердца. Он возникает в результате не разделения полулунных заслонок к моменту рождения. Одиночная заслонка прикреплена по окружности сосуда, как купол, вокруг эксцентрично расположенного отверстия аорты. Обычно на артериальной поверхности у основания купола можно обнаружить три неглубоких шва.

Двустворчатый клапан состоит из двух ПЗ. Чаще всего размеры одной из заслонок преобладают над второй. Более крупная заслонка имеет срединный шов как результат неполного разделения или сращения в эмбриональном развитии. В 59% наблюдают слияние коронарных заслонок, в 37% – правой коронарной и некоронарной заслонок, в 4% – левой коронарной и некоронарной заслонки. Реже заслонки имеют одинаковый размер и срединный шов отсутствует [10, 11]. По данным литературы [10–14], морфология двустворчатого КА разнообразна. Морфологическими признаками приобретенного двустворчатого клапана является наличие псевдоспайки, которая достигает синугублярного соединения, трёх межзаслоночных треугольников и трёх синусов. Межзаслоночный треугольник под линией слияния может быть почти такой же высоты, как и другие треугольники. При врожденной аномалии двустворчатого АК имеются две почти равные заслонки, два синуса и два треугольника

между заслонками [11, 12]. ПЗ двустворчатого клапана расположены либо в переднезадней, либо в лево-правой ориентации. Чаще встречается переднезадний вариант, встречающийся в 79% случаев, при этом обе коронарные артерии берут начало от переднего синуса, имеющего шов [14].

Четырехстворчатый КА встречается крайне редко и обычно сопряжен с регургитацией крови, склонен к срастанию полулунных заслонок и кальцификации. При четырехстворчатом КА в дополнение к трём нормальным полулунным заслонкам имеется дополнительная, расположенная между правой коронарной и некоронарной заслонками [15].

При выявлении аномалий развития ПЗ клапана легочного ствола установлено, что наиболее часто встречается наличие четырёх заслонок [16]. Четырёхстворчатый клапан встречается по данным аутопсий в 1 случае на 400–2000 вскрытий. Соотношение мужчин к женщинам составляет 2:1. Как правило, сочетается с пороками развития КА из-за общности эмбрионального развития [16].

В полулунной заслонке клапанов аорты и легочного ствола выделяют два края: свободный и фиксированный. На свободном крае ПЗ обоих клапанов находится зона смыкания, известная как луночка ПЗ, занимающая всю ширину свободного края и занимающая примерно одну треть глубины заслонки. В средней части луночки на её желудочковой поверхности образуется утолщение – узелок ПЗ (Аранция). Фиксированный край полулунной заслонки прикрепляется по линии параболической формы к стенке артерии достигая сверху надклапанного гребня, а книзу опускается немного ниже желудочко-артериального соединения. Область, в которой проксимальные концы фиксированных краев соседних полулунных заслонок почти соприкасаются называется комиссура ПЗ.

Каждая ПЗ имеет две поверхности: артериальную и желудочковую. Артериальная поверхность, шероховатая, обращена в просвет аорты или легочного ствола и испытывает большую нагрузку при диастоле желудочков. Желудочковая поверхность гладкая, обращена в желудочек, и испытывает большее давление при систоле. Обе поверхности покрыты эндотелием. Основа заслонки состоит из нескольких слоёв. В более старых литературных источниках описывались два слоя соединительной ткани: плотный фиброзный на желудочковой стороне ПЗ и более рыхлый губчатый на артериальной стороне [17]. В современных работах показано трехслойное строение ПЗ: помимо фиброзного и губчатого слоев, существует желудочковая зона, представленная эластическими волокнами [18]. Таким образом, основа ПЗ состоит из трех слоев: желудочковый слой состоит из более рыхлой соединительной ткани, бо-

гатой эластином и протеогликанами; губчатый слой преимущественно состоит из протеогликанов; и фиброзный слой находится на артериальной стороне ПЗ, содержит главным образом коллагеновые волокна с небольшим количеством эластина [19, 20, 21]. В фиброзном слое ПЗ пучки коллагена располагаются циркулярно, параллельно свободному краю ПЗ, обеспечивая волнистость артериальной поверхности ПЗ. В области прикрепления ПЗ выявляются радиальные коллагеновые волокна. Что объясняет меньшую растяжимость ПЗ в циркулярном направлении, и относительно большую в радиальном. В области узелка ПЗ желудочковый слой утолщается, где он представляет собой массу эластичной ткани [22].

Выделяют следующие возрастные типы строения ПЗ клапанов аорты и легочного ствола: [23] а). ПЗ клапана аорты и легочного ствола сердца новорожденных, детей грудного возраста и детей от 1 года до 12 лет, состоящие из плотной волокнистой оформленной и рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, в межклеточном веществе которой располагаются многочисленные аргирофильные или коллагеновые волокна, незначительное число клеток (фибробластов, фиброцитов), а также волокна сердечной поперечнополосатой мышечной ткани в основании клапанов; б) ПЗ клапана аорты и легочного ствола сердца подростков и юношей, состоящие из плотной волокнистой оформленной и рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, в межклеточном веществе которой имеются многочисленные эластические волокна, немногочисленные клетки (фибробласты, фиброциты, гистиоциты) и волокна сердечной поперечнополосатой мышечной ткани в основании клапанов; в) ПЗ клапана аорты и легочного ствола людей зрелого возраста, состоящие главным образом из плотной волокнистой оформленной соединительной ткани с наличием в основании клапанной небольшого количества основного вещества, немногочисленных клеток (фибробластов, гистиоцитов), гладкой мышечной ткани, а также волокон сердечной поперечнополосатой мышечной ткани [23].

С увеличением возраста наблюдается грубление волокон соединительной ткани, как коллагеновых, так и эластических, а также уменьшение количества рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани (развивается склероз ткани створок предсердно-желудочковых клапанов и полулунных заслонок клапанов аорты и легочного ствола) [24]. Уменьшается протяженность волокон сердечной поперечнополосатой мышечной ткани, следовательно снижаются ее количество и число проникающих в клапаны кровеносных сосудов. В то же время,

местная или системная микроангиопатия (сахарный диабет, артериальная гипертензия), способны в свою очередь определять нарушение трофики ткани клапанов. В связи с указанными изменениями клапаны теряют свои эластические и упругие свойства, что оказывает влияние на механизм смыкания створок и гемодинамику [24]. Также уменьшается количество клеточных элементов в ПЗ [25]. У пациентов старше 65 лет выявляются дальнейшие дегенеративные изменения ПЗ, проявляющиеся в кальцификации преимущественно фиброзного слоя ПЗ. Stradins P. и др., изучавшие биомеханические свойства ПЗ, показали, что упругость ПЗ клапанов легочного ствола и аорты существенно не отличаются друг от друга при радиальном растяжении ( $0.29 \pm 0.06$  и  $0.32 \pm 0.04$  МПа, соответственно), но различается при циркулярном растяжении ( $2.78 \pm 1.05$  и  $1.74 \pm 0.29$  МПа, соответственно). Средняя толщина ПЗ клапана аорты составляет  $0,605 \pm 0,196$  мм. Средняя толщина ПЗ клапана легочной ствола равна  $0,397 \pm 0,114$  мм [26]. Толщина ПЗ у взрослых в области луночек меньше, чем в основной части ПЗ. Толщина заслонок КА больше, чем КЛС.

По результатам исследователей очень разнятся данные о размерах ПЗ. Большинство исследователей отмечают, что ПЗ КА не равны по размерам [27]. По данным M.A. Silver только в 16% случаев выявляются одинакового размера ПЗ КА (разница в площади между створками менее 5%); в 51% наблюдений одна ПЗ отличается по размеру от двух других, а в 33% случаев – все три ПЗ имеют разный размер [28].

Данные научной литературы относительно длины свободного края ПЗ КА у взрослых людей варьируют: правая заслонка – от 25 до 33 мм, левая – от 22,5 до 31,5 мм, задняя – от 26 до 32,7 мм. Высота ПЗ у взрослых людей колеблется от 13,3 до 15 мм. Длина фиксированного края ПЗ КА составляет  $34,3 \pm 3,1$  мм [29]. Subramanian S. et. al., изучая связь между диаметром луковички аорты и размерами ПЗ выявили сильную корреляционную связь между межкомиссуральным расстоянием и другими размерами для каждой ПЗ в отдельности [30].

Vollebergh F.E., Becker A.E. обнаружили, что правая ПЗ КА была самой большой, тогда как позже Sliver M.A., Roberts W.C., используя планиметрические измерения, показали, что задняя некоронарная ПЗ имела наибольшую площадь [30, 31]. Длина фиксированного края ПЗ больше у левой полулунной заслонки КА. По данным исследователей задняя (некоронарная) заслонка КА самая большая, а правая – наименьшая. КА характеризуется большей длиной свободного края и высотой задней ПЗ [29, 33, 34].

Относительно клапана легочного ствола Вое В.А. выделил следующие типы: симметричный трехстворчатый (47%); асимметричный трехстворчатый с одной малой ПЗ (32%); трехстворчатый асимметричный с одной крупной ПЗ (16%); одна рудиментарная створка в почти двустворчатом клапане (5%) [35]. Имеются данные о том, что длина передней заслонки КЛС больше других [33].

По результатам исследования особенностей строения КА в зависимости от пола человека, чаще выявлялись различия относительно размеров «корня аорты», а именно: более высокие и тяжелые люди имели больший диаметр кольца КА и длины синусов Вальсальвы. У мужчин больше выражена длина свободного края и высота задней ПЗ. Также отмечается, что возрастные изменения ПЗ КА у мужчин более выражены.

Относительно половых отличий отмечается, что размеры ПЗ клапана аорты и легочного ствола от пола зависят в меньшей степени, чем от площади поверхности тела. Относительно возрастных изменений указывается, что у мужчин возрастные изменения размеров ПЗ более выражены по сравнению с женщинами. Из наиболее выраженных возрастных изменений ПЗ отмечено увеличение высоты задней ПЗ клапана аорты и высоты передней ПЗ клапана легочного ствола [36].

Как известно, с возрастом человека происходит изменения формы луковички аорты, расширение синотубулярного соединения, увеличивается площадь ПЗ КА. Зачастую такие изменения сложно дифференцировать от явлений индивидуальной анатомической изменчивости [32, 36].

При изучении плотности и эластичности полулунных заслонок установлено, что плотность ПЗ КА значительно увеличивается с возрастом человека. Растяжимость ПЗ клапана аорты уменьшалась как в циркулярном, так и в радиальном направлении. В заслонках КЛС наблюдалось увеличение плотности ПЗ при низкой радиальной и циркулярной растяжимости. В обоих клапанах и во всех возрастных периодах человека растяжимость ПЗ в циркулярном направлении была ниже, чем в радиальном что объясняется преимущественно циркулярным направлением соединительнотканых волокон в ПЗ [25]. При исследовании распределения нагрузок на ПЗ КА во время диастолы показали, что напряжение является самым высоким в паракомиссурных областях свободного края ПЗ [39, 40].

Для ПЗ КА и КЛС характерно наличие в них отверстий, которые выявляются в луночках ПЗ. В подавляющем большинстве случаев отверстия в ПЗ располагаются преимущественно у свободного края в комиссуральной зоне. Обычно отверстия ПЗ распо-

лагаются выше линии смыкания при закрытом положении клапана и не приводят к обратному току крови. Однако более крупные отверстия, выходящие за пределы зон смыкания, могут привести к значительной регургитации крови [38]. По данным литературы частота встречаемости фенестр полулунных заслонок варьирует в диапазоне от 25 до 72% случаев. Наиболее часто отверстия в ПЗ встречаются в левых, реже в правой и задней ПЗ КА. Таким же образом распределялась и площадь выявляемых отверстий ПЗ. Отверстия в ПЗ КА наблюдались во всех возрастных группах, однако их размеры увеличиваются с возрастом человека [41]. Частота встречаемости отверстий в ПЗ КА приблизительно равна частоте встречаемости отверстий в ПЗ КЛС [42].

В литературе мало данных о размерах и положении узелков ПЗ. Sahasakul et al. обнаружили увеличение толщины узелка ПЗ с возрастом человека, которое становится более выраженным после 50 лет, при этом узелок по размеру в два раза толще луночки [38]. По данным одних исследователей узелки чаще располагаются по центру ПЗ, однако по данным других – они в большинстве случаев смещены от середины заслонки. При этом, на ПЗ КА узелки чаще всего смещены вправо, а на ПЗ КЛС – влево [43]

Относительно частоты встречаемости и выраженности узелков ПЗ указывается, что

узелки чаще всего были отмечены на задней заслонке КА, реже – на левой ПЗ этого клапана. Что касается выраженности узелков КЛС, то хуже всего были развиты на левой его заслонке [44].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что полулунные заслонки клапана аорты и легочного ствола характеризуются анатомическими и гистологическими особенностями в зависимости от возраста и пола человека. Анатомические особенности заключаются в различии вариантов строения и количества ПЗ изучаемых клапанов, асимметричности их строения, различии морфометрических характеристик ПЗ и их образований (луночек, узелков), наличии отверстий в ПЗ. Гистологические особенности характеризуются возрастными изменениями ПЗ, проявляющимися в их утолщении, изменении клеточного и волокнистого состава. Однако не смотря на большое количество работ за последние десятилетия, анализ полученных литературных данных свидетельствует о том, что до сих пор нет единого мнения о размерах ПЗ клапанов легочного ствола и аорты, об изменении морфометрических характеристик клапанных структур в зависимости от возраста человека.

**Финансирование.** Исследование выполнено без привлечения спонсорской помощи.

**Конфликт интересов.** Нет.

## REFERENCE

- Mikhailov S.S. *Klinicheskaya anatomiya serdtsa* [Clinical anatomy of the heart]. M.: Meditsina, 1987, 288 p. (in Russian).
- Bokeriya L.A., Gudkova R.G. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2013. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya* [Cardiovascular surgery – 2013. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system]. M.: NTsSSKh im. A.N. Bakuleva, 2014, 220 p. (in Russian).
- Thubrikar M. *The Aortic Valve* (1st ed.). New York : Routledge, 2011. doi: 10.4324/9780203737163
- FIPAT. *Terminologia Anatomica*. 2nd ed. FIPAT.library.dal.ca. Federative International Programme for Anatomical Terminology, 2019.
- Coffey S., Roberts-Thomson R., Brown A. et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol*, 2021, vol. 18, pp. 853-864. doi: 10.1038/s41569-021-00570-z.
- Komarov R.N., Katkov A.I., Puzenko D.V. et al. Khirurgiya kornya aorty i aortalnogo klapana: istoriya i sovremennost [Surgery of the aortic root and aortic valve: history and modernity]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, 2019, vol. 23(4), pp. 9-25. doi: 10.21688/1681-3472-2019-4-9-25. (in Russian).
- Hribernik I., Thomson J., Ho A. et al. Comparative analysis of surgical and percutaneous pulmonary valve implants over a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, vol. 61(3), pp. 572-579. doi: 10.1093/ejcts/ezab368.
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H. et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, vol. 147(1), pp. 301-306. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.012.
- Baird C. W., Cooney B., Chávez M. et al. Congenital aortic and truncl valve reconstruction using the Ozaki technique: Short-term clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, vol. 161(5), pp. 1567-1577. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.01.087.
- Mathieu P., Bossé Yo., Huggins G. S. et al. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *J Pathol Clin Res*, 2015, pp. 1(4):195-206. doi:10.1002/cjp2.21.
- Edwards J.E. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*, 1961, vol. 23, pp. 485-488. doi: 10.1161/01.cir.23.4.485.
- Roberts W.C. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*, 1970, vol. 26(1), pp. 72-83. doi: 10.1016/0002-9149(70)90761-7.
- Davies M.J. *Pathology of Cardiac Valves*. London: Butterworths & Co, 1980, pp. 1-61.
- Roberts W.C. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*, 1970, vol. 26(1), pp. 72-83. doi: 10.1016/0002-9149(70)90761-7.
- Hurwitz L.E., Roberts W.C. Quadricuspid semilunar valve. *Am J Cardiol*, 1973, vol. 31(5), pp. 623-626. doi: 10.1016/0002-9149(73)90332-9.
- Jung S.-Y. Quadricuspid pulmonary valve in an adult patient identified by transthoracic echocardiography and multi-detector computed tomography. *Hellenic J Cardiol*, 2015, vol. 56, pp. 266-268.
- Hurle J.M., Colvee E. Changes in the endothelial morphology of the developing semilunar heart valves. A TEM and SEM study in the chick. *Anat Embryol (Berl)*, 1983, vol. 167(1), pp. 67-83. doi: 10.1007/BF00304601.
- Fallahiazouard E., Ahmadipourrouposht M., Idris A., Yusof N.M. A review of: application of synthetic scaffold in tissue engineering heart valves. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, vol. 48, pp. 556-565. doi: 10.1016/j.msec.2014.12.016.
- Sacks M.S., Smith D.B., Hiester E.D. The aortic valve microstructure: effects of transvalvular pressure. *J Biomed Mater Res*, 1998, vol. 41, pp. 131-141. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199807)41:1<131::aid-jbm16>3.0.co;2-q.
- Gould S.T., Srigunapalan S., Simmons C.A., Anseth K.S. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res*, 2013, vol. 113(2), pp. 186-197. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300154.
- Yin Yip C.Y., Simmons C.A. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovasc Pathol*, 2011, vol. 20, pp. 177-182. doi: 10.1016/j.carpath.2010.12.001.

22. Scott M., Vesely I. Aortic valve cusp microstructure: the role of elastin. *Ann Thorac Surg*, 1995, vol. 60(2 Suppl), pp. S391-394. doi: 10.1016/0003-4975(95)00263-k.
23. Kulchitskii K.I., Sokolov V.V., Marushchenko G. N. *Klapany serdtsa* [Heart valve]. Kiev: Zdrove, 1990, 184 s. (in Russian).
24. Kilessa V. V., Kilessa G. S. Klapannyi apparat serdtsa - ot anomalii do porokov [Valvular apparatus of the heart - from anomalies to valvular heart disease] *Krymskii terapevticheskii zhurnal*, 2012, vol. 2(19), pp. 12-16. (in Russian).
25. van Geemen D., Soares Ana L.F., Oomen Pim J.A. et al. Age-dependent changes in geometry, tissue composition and mechanical properties of fetal to adult cryopreserved human heart valves. *PLoS One*, 2016, vol. 11(2), pp. e0149020. doi: 10.1371/journal.pone.0149020.
26. Stradins P., Lacinis R., Ozolanta I. et al. Comparison of biomechanical and structural properties between human aortic and pulmonary valve. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, vol. 26(3), pp. 634-639. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.05.043.
27. Roberts W.C. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation*, 1970, vol. 42(1), pp. 91-97. doi: 10.1161/01.cir.42.1.91.
28. Silver M.A., Roberts W.C. Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol*, 1985, vol. 55(4), pp. 454-461. doi: 10.1016/0002-9149(85)90393-5.
29. De Kerchove L., Momeni M., Aphram G. et al. Free margin length and coaptation surface area in normal tricuspid aortic valve: an anatomical study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, vol. 53(5), pp. 1040-1048. doi: 10.1093/ejcts/ezx456.
30. Subramanian S., Tikhomirov V., Bharati S. et al. Relationship of Normal Aortic Valve Cusp Dimensions: A Tool to Optimize Cusp Reconstruction Valvuloplasty. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, vol. 28(2), pp. 521-527. doi: 10.1053/j.semtcvs.2015.08.005.
31. Vollebergh F.E., Becker A.E. Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves. Possible link with isolated aortic stenosis. *Br Heart J*, 1977, vol. 39(9), pp. 1006-1011. doi: 10.1136/hrt.39.9.1006.
32. Sliver M.A., Roberts W.C. Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol*, 1985, vol. 55(4), pp. 454-461. doi: 10.1016/0002-9149(85)90393-5.
33. Ivanov V.A. Osobennosti stroeniya serdtsa i ego otdelnykh struktur u prakticheskii zdorovykh lits v zavisimosti ot ikh polovoi prinadlezhnosti [Gender-oriented approach to the study of the anatomy of a healthy heart and its particular elements]. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*, 2015, vol. 10(2), pp. 51-56. (in Russian).
34. Kunzelman K.S., Grande K.J., David T.E. et al. Aortic root and valve relationships. Impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, vol. 107(1), pp. 162-170.
35. Boe B., Cheatham S.L., Armstrong A.K. et al. Leaflet morphology classification of the Melody transcatheter pulmonary valve. *Congenit Heart Dis*, 2019, vol. 14(2), pp. 297-304. doi: 10.1111/chd.12728.
36. Odinkova S.N., Nikolenko V.N., Komarov R.N. et al. Korrelyatsii morfometricheskikh parametrov struktur kornya aorty, imeyushchie prakticheskoe znachenie v khirurgicheskoi korrektsii aortalnogo klapana [The correlations of morphometric parameters of structures of the aortic root having practical significance in the surgical correction of the aortic valve]. *Morfologicheskie vedomosti*, 2020, vol. 28(1), pp. 30-36. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(1):30-36. (in Russian).
37. Ivanov V. A. Osobennosti stroeniya i korrelyatsionnye svyazi lineinykh razmerov klapannogo apparata serdtsa u muzhchin i zhenshchin zrelogo vozrasta [Structural features and correlation of linear dimensions of the valvular apparatus of the heart in men and women of mature age]. *Forcipe*, 2020, vol. 3(52), pp. 36-40. (in Russian).
38. Sahasakul Y., Edwards W.D., Naessens J.M., Tajik A.J. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol*, 1988, vol. 62(7):424-430. doi: 10.1016/0002-9149(88)90971-x.
39. Gnyaneshwar R., Kumar R., Balakrishnan K. Dynamic analysis of the aortic valve using a finite element model. *Ann Thorac Surg*, 2002, vol. 73(4), pp. 1122-1129. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03588-3.
40. Schäfers H., Bierbach B., Aicher D. A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, vol. 132(2), pp. 436-438. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.04.032.
41. Dudkiewicz D., Zhingre Sanchez J.D., Holda J. et al. Aortic valve fenestrations: Macroscopic assessment and functional anatomy study. *Clin Anat*, 2023, vol. 36(4), pp. 612-617. doi: 10.1002/ca.24002.
42. Foxe A.N. Fenestrations of the semilunar valves. *Am J Pathol*, 1929, vol. 5(2), pp. 179-182.
43. Volodko A. V., Kazachenok Ya. A. *Vozrastnye osobennosti klapanov aorty i legochnogo stvola cheloveka* [Age-related features of human aortic valves and pulmonary trunk]. M., 2021. (in Russian).
44. Barkina MA, Demidov VO, Gaponov AA. Morfometriya klapanov aorty i legochnogo stvola [Morphometry of the aortic and pulmonary valves]. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2023, vol. 3, pp. 82-88. (in Russian).

Поступила: 22.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2193>

# ТРЕВОЖНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Н.Н. Протко<sup>1</sup>, А.В. Горюнов<sup>2</sup>, Н.С. Дергач<sup>3</sup>, Г.Д. Ситник<sup>1</sup>, Н.В. Шпигун<sup>1</sup>, С.С. Боричевский<sup>2</sup>, В.А. Костюков<sup>3</sup>, И.В. Патеюк<sup>1</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>УЗ «40-я городская клиническая поликлиника», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>УЗ «34-я центральная районная поликлиника Советского района г. Минска», Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

pat-iv@mail.ru

УДК 616.127-06:616.8-008.454

**Ключевые слова:** тревожные и депрессивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, антидепрессанты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Н. Протко, А.В. Горюнов, Н.С. Дергач, Г.Д. Ситник, Н.В. Шпигун, С.С. Боричевский, В.А. Костюков, И.В. Патеюк. Тревожные и депрессивные расстройства у кардиологических пациентов. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2193–2200.

Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) часто встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). ТДР снижают качество жизни, утяжеляют течение, повышают риск осложнений ССЗ. Своевременная диагностика и эффективное лечение ТДР наи-

более эффективна в первичном звене здравоохранения. В статье дана характеристика психосоматической коморбидности у пациентов с разными кардиологическими заболеваниями, приведены особенности диагностики и лечения ТДР у пациентов с ССЗ.

## ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN CARDIAC PATIENTS

N. Protko<sup>1</sup>, A. Goryunov<sup>2</sup>, N. Dergach<sup>3</sup>, G.D. Sitnik<sup>1</sup>, N. Shpigun<sup>1</sup>, S. Borichevsky<sup>2</sup>, V. Kostyukov<sup>3</sup>, I. Pateyuk<sup>1</sup>Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>1</sup>UZ "40<sup>th</sup> City Clinical Polyclinic", Minsk, Belarus<sup>2</sup>UZ "34<sup>th</sup> Central District Polyclinic", Minsk, Belarus<sup>3</sup>

**Key words:** anxiety and depressive disorders, cardiovascular diseases, arterial hypertension, coronary heart disease, antidepressants.

**FOR REFERENCES.** N. Protko, A. Goryunov, N. Dergach, G.D. Sitnik, N. Shpigun, S. Borichevsky, V. Kostyukov, I. Pateyuk. Anxiety and depressive disorders in cardiac patients. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2193–2200.

Anxiety-depressive disorders (ADD) are often found in patients with cardiovascular diseases (CVD). ADD reduces the quality of life, aggravates the course, increases the risk of complications of CVD. Timely diagnosis and effective treatment of ADD is most ef-

fective in primary healthcare. The article describes the characteristics of psychosomatic comorbidity in patients with various cardiac diseases, presents the features of the diagnosis and treatment of ADD in patients with CVD.

### Введение

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) часто испытывают тревожность и депрессивность. Порой эти симптомы выражены умеренно, носят субклинический характер и их можно рассматривать как нормальные психологические реакции пациента на ССЗ. Но у значительной части пациентов тревога и депрессия имеют характер болезненных проявлений, т.е. психических расстройств (ПР).

ПР депрессивного спектра, о которых пойдет речь в данной статье, включают униполярную депрессию, которая обозначается как депрессивный эпизод (F32, МКБ10) или единственный эпизод депрессивного расстройства (6A70, МКБ11), а также рекуррентное депрессивное расстройство (F33 МКБ10; 6A71 МКБ11).

Спектр тревожных расстройств значительно шире и включает генерализованное тревожное расстройство (F41.1 МКБ10; 6B00 МКБ11), паническое расстройство (F41.0 МКБ10; 6B01 МКБ11), агорафобию, специфические фобии, социальные фобии и другие заболевания.

Диагностика и лечение этих заболеваний наиболее эффективны в первичном звене здравоохранения. Полномочия врачей общей практики (ВОП) в лечении ПР определены в Законе Республики Беларусь от 11.11.2019 № 255-3 «Об оказании психиатрической помощи». Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 марта 2020 г. № 13 утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с психическими и поведенческими расстройствами врачами общей практики».

ВОП нередко испытывают трудности в диагностике и лечении ПР. Одной из причин этого является психосоматическая коморбидность, часто встречающаяся у пациентов. При этом пациенты страдают как от соматического, так и от психического заболевания, которые патогенетически связаны.

В данном сообщении будет рассмотрена психосоматическая коморбидность на примере тревожных и депрессивных расстройств у кардиологических пациентов.

**Распространенность тревожно-депрессивных расстройств у кардиологических пациентов** значительно превышает таковую в популяции в целом. По данным Epidemiologic Catchment Area Study риск возникновения ПР при любых распространенных хронических заболеваниях повышается на 41% [1].

Если в популяции депрессия встречается, в среднем, у 5% населения, то почти 50% пациентов с ССЗ переносят единичный эпизод депрессии и 15% – рекуррентную депрессию [2]. Распространенность тревожных расстройств составляет около 5–8% в популяции, а у пациентов с ССЗ – 16% [3, 4]. По отдельным нозологиям ССЗ распространенность ПР тревожно-депрессивного спектра выглядит следующим образом.

**Пациенты с артериальной гипертензией (АГ).** Частота встречаемости ПР среди пациентов с АГ очень высока и достигает, по результатам разных исследований, 76% и более [1, 5]. Так, например, проявления депрессии встречаются у 18–67,4% пациентов с АГ, тревожно-фобические расстройства – у 9,5–48,1% пациентов [5, 6, 7, 8, 9].

Структура тревожных расстройств у пациентов с АГ: тревожно-фобические реакции – 50%, тревожно-диссоциативные – 40%, паническое расстройство – 5%, генерализованное тревожное расстройство – 5% [10].

**Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ).** Тревожно-депрессивные расстройства выявляются у каждого 2-го пациента с ИБС [11]. Каждый пятый амбулаторный пациент с ИБС страдает депрессией. Симптомы тревожных расстройств отмечаются у 24–50% больных с ИБС. Среди людей, перенесших ИМ, распространенность различных форм депрессии составляет от 40 до 65% [2, 11].

Широкая распространенность ПР у кардиологических пациентов должна повышать настороженность ВОП в отношении высокой вероятности наличия у таких пациентов коморбидных ПР тревожно-депрессивного спектра.

Актуальность проблемы определяется не только широкой распространенностью ПР, но и их негативным влиянием на коморбидные ССЗ.

**Влияние ПР тревожно-депрессивного спектра на ССЗ.** Тревожно-депрессивные расстройства являются факторами риска развития ССЗ, искажают их клиническую кар-

тину, затрудняют лечение, вызывают осложнения и ухудшают прогноз.

**Влияние депрессии на риски ССЗ.** Проспективные исследования свидетельствуют о том, что депрессивные состояния выступают в качестве независимого фактора риска развития АГ [12]. Среди депрессивных симптомов наибольшее негативное влияние на прогноз ССЗ имеют пессимистическая оценка будущего, отчаяние и безнадежность [9].

Аффективные расстройства коррелируют с 3-кратным увеличением риска развития ИМ и смертности от ИБС, а также более тяжелым течением ИБС, особенно в сочетании с тревогой [11].

Эти данные подтверждаются результатами других исследований, согласно которым у пациентов с депрессией в анамнезе, прежде всего рекуррентной, риск ССЗ повышен вдвое. У людей с ИБС депрессия повышает риск развития кардиологических осложнений, например, ИМ или формирования тромбов. При сохранении депрессии у больных, перенесших инфаркт миокарда, риск смерти в течение 6 месяцев после инфаркта был почти в 5 раз выше, чем в группе пациентов, перенесших инфаркт, но не имевших признаков депрессии (17% и с 3%, соответственно) [2].

Риск инсульта у пожилых больных с АГ и выраженными симптомами депрессии в 2,3–2,7 раз выше, чем у больных АГ без депрессии [9].

Доказательства роли депрессии как фактора риска при заболеваниях сердца были настолько убедительны, что Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, АНА) рекомендовала признать депрессию основным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и включила в свои рекомендации пункт о необходимости обследования всех кардиологических больных на предмет наличия у них проявлений депрессии.

**Влияние тревожных расстройств на риски ССЗ.** Метаанализ 2010 года, посвященный связи между тревожностью и развитием ИБС у изначально здоровых людей, показал, что тревожные люди подвержены риску ИБС и внезапной сердечной смерти, независимо от демографических переменных, биологических факторов риска и факторов образа жизни. Хроническое переживание негативных эмоций и гиперреактивность симпатической системы могут предрасполагать к нарушениям сердечного ритма, повышению риска спазма коронарной артерии, атеросклерозу и другим состояниям, приводящим к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Острые негативные переживания (например, гнев и страх) могут спровоцировать приступ ИБС, хотя, возможно, это касается только тех людей, у которых уже есть заболевания сердца [3].

Наличие тревожных расстройств у пациентов кардиологического стационара повышает риск кардиальных осложнений в 2,5–4,9 раза [13].

После учета ряда факторов (другие заболевания, тяжесть заболевания сердца, лекарственная терапия) исследователи пришли к выводу, что генерализованное тревожное расстройство повышает риск сердечно-сосудистых осложнений на 74% [2].

Паническое расстройство также существенно негативно влияет на ССЗ. Мужчины с паническим расстройством в два раза чаще умирают от ССЗ. Страдающие паническим расстройством подвержены целому ряду ССЗ, включая аритмии, обусловленные триггерной активностью, они чаще оказываются в отделении неотложной помощи со стенокардией и ЭКГ-признаками ишемии, у них чаще наблюдается спазм коронарных артерий, в некоторых случаях осложненный коронарным тромбозом. Паническая тревожность может рассматриваться как более качественный предиктор ИБС, чем депрессия [3].

Дополнительными факторами, которые могут быть у пациентов с ПР и которые негативно влияют на ССЗ, являются: чрезмерное употребление алкоголя, курение, снижение физической активности, неполноценное питание, социальная изоляция, отсутствие поддержки окружающих, снижение приверженности к лечению ССЗ.

Психосоматическая коморбидность часто приводит к искажению типичного течения ССЗ. Порой именно особенности течения ССЗ заставляют врачей задуматься, что же идет не так, и способствуют поиску коморбидной патологии, в частности ПР.

**Особенности клинической картины ИБС у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами** [14]:

- низкая эффективность терапии ИБС,
- стенокардия протекает значимо тяжелее,
- рефрактерность артериальной гипертензии (прием 3 и более препаратов),
- несоответствие жалоб реальной клинической картине: жалобы на кардиалгию, одышку, аритмию, слабость,
- повышенный риск развития осложнений: пациенты в 2 раза чаще переносили инфаркт миокарда, почти в 2 раза реже проводилась АКШ, в 3 раза реже проводилась ЧКВ.

**Особенности клинической картины АГ у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами** [1, 5, 7, 8, 9, 15, 16]:

- психогенные провокации подъемов АД,
- более высокие значениями показателей АД,
- рефрактерность АД,
- отсутствие ночного снижения АД,
- ранняя утренняя гипертензия,
- вариабельность АД,
- повышенный риск развития осложнений.

Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) проявляется паническими атаками (ПА). ПА представляют собой симпатoadреналовые кризы, которые сходны по клинической картине с гипертоническими кризами при АГ. Всегда ПА сопровождается подъемом АД до высоких цифр. Поэтому возникает необходимость дифференцировать ПА и гипертонический криз. Иногда это сделать затруднительно, потому что подъем давления может спровоцировать ПА, и эти оба состояния развиваются одновременно.

**Дифференциально-диагностические критерии ПА и гипертонического криза:**

- Возраст. ПА характерны для пациентов более молодого возраста.
- Подъем АД. ПА вызывает быстрый и внезапный подъем давления. Обычно растет систолическое давление.
- Нормализация артериального давления. При ПА оно нормализуется с окончанием приступа без медикаментов или после применения анксиолитиков, седатиков.
- Страх. При ПА присутствует постоянный сильный страх смерти, страх сойти с ума, потерять над собой контроль.
- Двигательная активность. При ПА пациент мечется или ему хочется больше двигаться.
- Дерезализация и деперсонализация. Характерно для ПА.
- Длительность. ПА длится не более двух часов, иногда заканчивается за десять минут.
- Межприступный период. Пациент между ПА испытывает страх нового приступа, агорофобию.
- Избегающее поведение. Характерно между приступами ПА.
- Эффект от лечения психотропными препаратами, психотерапии. Характерно для ПА.

### Особенности ПР при ССЗ

Следует отметить, что ССЗ также негативно влияют на течение, лечение и прогноз коморбидных ПР.

Причинно-следственные связи ПР тревожно-депрессивного спектра и ССЗ бывают разными. В одних случаях ПР являются первичными, а ССЗ – вторичными, психосоматическими; в других случаях ССЗ первичны, а ПР являются нозогенными, т.е. появляются как реакция пациента на ССЗ.

Иногда ПР возникают как побочные эффекты лечения ССЗ. Например, гипотензивные препараты из групп бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов имеют следующие побочные действия на психику: расстройства сна, депрессию, тревожность, колебания настроения. Данные симптомы, как правило, выражены умеренно. Побочные эффекты данных групп

препаратов носят дозозависимый характер, т.е. при правильном приеме лекарства (согласно инструкции и рекомендациям врача) риск возникновения нежелательных явлений со стороны психики невелик.

ПР у пациентов с ССЗ не являются специфическими, характерными только для кардиологических пациентов. Данные расстройств встречаются и при других соматических заболеваниях, и как отдельные болезни.

Особенности ПР при ССЗ касаются частоты встречаемости, а также клинических проявлений, более характерных для ССЗ, чем для других заболеваний. Выявлены достоверные различия между онкологической, кардиологической, дерматологической выборками пациентов по распространенности различных ПР, особенностям их течения, а также личностным психопатологическим чертам пациентов [17].

Клиническая картина ПР часто наследует течение ССЗ, обостряясь с ухудшением последнего и затихая в период благоприятного течения ССЗ. Прежде всего, это касается нозогенных ПР. Так, например, распространенность и тяжесть расстройств тревожного и депрессивного спектра увеличивается пропорционально стадии АГ [5].

Особенностью тревоги при ССЗ является появление руминаций – навязчивых мыслей, таких как опасения гипертонического криза, развития инсульта, инфаркта, инвалидизации, т.д. [17]. Такие мысли напоминают проявления ипохондрии.

**Соматизация тревоги и депрессии** является основной особенностью ПР при ССЗ, в результате чего тревога и депрессия имеют атипичное (т.н. маскированное или лавированное) течение.

Соматизация тревоги и депрессии проявляется в том, что типичные эмоциональные симптомы ПР, такие как тревога, снижение настроения, ангедония, идеи вины, самоуничтожения и другие мало выражены или не осознаются. На первый план выходят соматические проявления ПР. Для тревоги – это тахикардия, внутренняя дрожь, напряжение, невозможность расслабиться, ком в горле, боли. Для депрессии – это астения, нарушения сна, аппетита, болевой синдром и другие. Соматизация значительно затрудняет распознавание коморбидных ПР, особенно в общей медицинской сети, поскольку перечисленные соматические симптомы могут быть совершенно справедливо отнесены и к проявлениям ССЗ.

Иногда тревога у пациентов подавляется, возникает диссоциативная реакция по типу «прекрасного равнодушия». По данным некоторых исследований, такой тип реагирования был выявлен у 40% пациентов с АГ. Для данной группы пациентов характерно демонстративно-пренебрежительное отношение к лечению, прогнозу и исходу заболе-

вания, нарочитое отрицание беспокойства по поводу АГ (возникновение подъемов АД связывалось не с каким-либо патологическим процессом, а со случайными, преходящими явлениями: ситуативным стрессом, переутомлением). Однако за фасадом наигранного оптимизма скрывается, как правило, сильный страх [10].

**Особенности течения ПР у пациентов с ИБС** [14]:

- депрессия носит атипичный, соматизированный характер у 42% пациентов;
- пациенты предъявляют, прежде всего, соматические жалобы: на кардиалгию, одышку, аритмию, слабость;
- депрессия сочетается с тревогой более чем у 92% пациентов;
- отмечаются скрытые (социально приемлемые) варианты суицидального поведения – ситуации, когда пациент подвергает себя чрезмерной физической нагрузке в условиях ограничения возможности оказания помощи;
- выявлена коморбидность с алкогольной (22,1 %) и никотиновой (28,6 %) зависимостью.

**Особенности тревожных и депрессивных расстройств на разных стадиях АГ** [5].

У пациентов с АГ 1 стадии часто встречаются легкие депрессивные, тревожные расстройства, расстройства адаптации, проявления ипохондрии. Ведущей является симптоматика неврастении.

ПР у пациентов с АГ 2 стадии чаще, чем на 1 стадии АГ, встречаются соматогенные тревожные и депрессивные расстройства, расстройства адаптации. Уровень тревоги у пациентов выше, чем на других стадиях АГ. Отмечается стойкое усиление тревоги в сочетании с ипохондрическими образованиями фобической или сверхценной структуры. Поведение больного определяется фиксацией на соматическом состоянии. Тяжесть депрессивных проявлений больше, чем при начальных проявлениях АГ. У большего числа пациентов встречается соматизированная тревога и депрессия.

ПР у пациентов с АГ 3 стадии психопатологическая симптоматика определяется органическими нарушениями, которые проявляются выраженным интеллектуально-мнестическим снижением. Тревога и депрессия чаще являются соматогенными и соматизированными.

Несмотря на широкую распространенность, более половины тревожно-депрессивных расстройств не диагностируются на уровне первичной медицинской помощи [18].

**Диагностика коморбидных ПР у кардиологических пациентов** может быть затруднена по следующим причинам:

- пациент может не предъявлять жалоб на эмоциональные расстройства (тревогу, депрессию, др.). В некоторых случаях пациенты не осознают своих эмоциональных проблем. В других ситуациях, при тяжелых ПР, выра-

женном когнитивном и интеллектуальном дефицитах, а также при некоторых особенностях или расстройствах личности они не могут вербализировать свои жалобы;

- тревога и депрессия часто соматизируются;

- врачи относят соматические симптомы тревоги и депрессии исключительно к проявлениям ССЗ;

- врачи считают, что тревожность и депрессивность являются нормальной реакцией на ССЗ. В этом, конечно есть доля истины. Здесь нужно отличать, когда нормальные психологические реакции пациента на ССЗ становятся патологическими и переходят в разряд ПР. Знание диагностических критериев депрессивного эпизода, панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и др. помогут ВОП отличить нормальную тревогу или сниженное настроение от патологических.

Не представляет труда поставить диагноз тревожного или депрессивного расстройства в тех случаях, когда пациент предъявляет жалобы на тревогу, сниженное настроение, ангедонию и другие эмоциональные проблемы. В случаях соматизированных ПР следует иметь в виду косвенные признаки или ситуации.

Ситуации, которые могут быть сигналами для выявления ПР у пациента:

- Частые консультации, при которых выявляются функциональные расстройства, без органической причины.

- Частые просьбы пациента выписать снотворные, седативные препараты.

- Плохо поддающиеся лечению соматические заболевания. Например, трудности в достижении целевых показателей давления при адекватной терапии АГ.

- Особенности течения и лечения заболевания. Например, подъемы давления в определенном месте, строго в определенное время, психогенно обусловленные кризы.

- Полиморфизм клинической симптоматики, когда симптомы могут изменяться, проходить и появляться вновь.

- Плохо поддающиеся лечению отдельные симптомы и синдромы (инсомния, боли, астения, снижение веса, др.).

- Наличие различных эмоциональных и/или поведенческих особенностей (агрессивность, ипохондричность, плаксивость, др.).

При наличии перечисленных выше ситуаций ВОП должен провести диагностический поиск возможного ПР и своевременно начать лечение.

Даже если ВОП поставил правильный диагноз ПР порой лечение запаздывает и/или является неадекватным. Это приводит к хронизации ПР, ухудшению качества жизни пациента и осложняет течение коморбидных ССЗ. Эффективность лечения ПР во многом зависит от приверженности пациента терапии.

## Приверженность лечению ССЗ коморбидных пациентов

Тревога и депрессия способствуют формированию определенных моделей поведения и оказывают существенное влияние на приверженность пациентов лечению ССЗ. В научной литературе по данному вопросу существуют неоднозначные мнения.

В одних исследованиях приводятся данные о том, что коморбидные ПР снижают комплаенс. Пациент сопротивляется приему лекарственных препаратов, от которых он не видит немедленного результата (например, некоторых групп гипотензивных, статинов). Это проявляется в неадекватном титровании доз препаратов в сторону уменьшения до субтерапевтических, частой смене или отказе от лечения вследствие возникновения «непереносимых» побочных эффектов (сухой кашель, крапивница, т.д.) [1].

Однако по другим данным повышенная тревожность, наоборот, может увеличить приверженность пациента к лечению ССЗ, соблюдению рекомендаций по нормализации образа жизни и отказу от вредных привычек [9]. В этих случаях пациент очень внимательно следит за приемом препаратов, питанием, образом жизни. Здесь может наблюдаться перекоп в другую сторону, в заикленность на правилах, малейшее несоблюдение которых приведет, по мнению пациента, к неблагоприятным последствиям. Приверженность в этом случае приобретает навязчивый, компульсивный характер, что не является нормой.

Таким образом, адекватное отношение пациента к лечению ССЗ во многом зависит от уровня его тревоги и депрессии. Поэтому своевременное лечение коморбидных ПР является способом нормализовать приверженность пациента к лечению ССЗ.

### Лечение тревожных и депрессивных расстройств у кардиологических пациентов.

Лечение коморбидных ПР позволит снизить риск осложнений, улучшить течение, лечение и прогноз ССЗ. Лечение проводится ВОП в соответствии с утвержденными клиническими протоколами. Основными лекарственными препаратами для лечения тревожных и депрессивных расстройств у кардиологических пациентов являются антидепрессанты (АД).

Учитывая, что пациенты с ССЗ принимают ряд кардиологических препаратов, при выборе АД необходимо учитывать их хорошую переносимость, минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами, удобство приема.

По профилю кардиологической безопасности АД можно представить в виде трех групп:

- Наиболее кардиологически безопасные – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин, эсцитало-

прам), мультимодальный АД вортиоксетин, мелатонинергический АД агомелатин.

– Препараты второго выбора – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин), норадренергический и специфический серотонинергический АД (миртазапин).

– Препараты, не желательные для применения в кардиологии – трициклические АД (амитриптилин), гетероциклические АД (мапротилин).

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сертралин, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам.** Эти АД имеют хорошие профили эффективности, безопасности, межлекарственного взаимодействия, оказывают минимальное влияние на артериальное давление и внутрижелудочковую проводимость. Наиболее безопасным их них в кардиологическом аспекте является сертралин.

Соматогенные ПР, возникающие у кардиологических пациентов, как правило, не тяжелые и эффективно лечатся небольшими дозами АД. Оптимальными среднетерапевтическими дозами СИОЗС для лечения коморбидных тревожно-депрессивных расстройств в кардиологии являются: эсциталопрам – 10 мг/сут, пароксетин – 20 мг/сут, сертралин – 50 мг/сут, флуоксетин – 20 мг/сут, флувоксамин – 50 мг/сут. Лечение следует начинать с минимальной дозы (1/4 таблетки) и постепенно, в течение 1–2 недель, наращивать эту дозу до средней терапевтической. Более быстрое наращивание дозы рекомендовано для эсциталопрама, который в первую неделю лечения назначают по 1/2 таблетки, а со второй недели переходят на целую таблетку.

Важно учитывать некоторую отсроченность клинического эффекта большинства АД. Полноценный антидепрессивный эффект СИОЗС отмечается к концу первых двух – трех недель терапии. Быстрее всех из СИОЗС начинает действовать эсциталопрам. Его эффект проявляется уже на 2-й неделе приема.

Оценка эффективности СИОЗС проводится через 3–4 недели от начала приема. В случае недостаточной эффективности указанные выше дозы могут быть увеличены.

При применении СИОЗС могут возникнуть следующие побочные эффекты: сонливость, головные боли, головокружение, тремор, повышение тревожности, половая дисфункция, потливость, тошнота, диарея. Побочные эффекты выражены, как правило, незначительно, особенно при назначении препаратов в рекомендованных дозах. Чаще они развиваются в первые 1–2 недели приема и потом проходят самостоятельно и отмены препарата не требуется.

Курс лечения тревожных и депрессивных расстройств у кардиологических пациентов может быть 6–8–12 мес. Длительность тера-

пии ПР во многом зависит от течения коморбидного кардиологического заболевания, которое привело к развитию ПР. Но даже при самом благоприятном течении ССЗ длительность терапии ПР не может быть меньше 4 месяцев. Отмена АД происходит в том же режиме, как и его назначение.

**Мультимодальный АД вортиоксетин** повышает уровень серотонина, норадреналина, дофамина, гистамина, а также глутамата, ацетилхолина – прокогнитивных нейротрансмиттеров. Вортиоксетин обладает антидепрессивным и противотревожным эффектом, а также улучшает когнитивные функции. Препарат со временем улучшает сон, не влияет на вес, не вызывает сексуальную дисфункцию.

Длительность приема и доза препарата не оказывают влияния на реполяризацию миокарда, не влияют на параметры ЭКГ, включая интервалы QT, QTc, PR, QRS [19, 20]. В отличие от СИОЗС, вортиоксетин не влияет на фармакокинетику варфарина, ацетилсалициловой кислоты [21]. В целом, у вортиоксетина практически отсутствуют риски клинически значимых межлекарственных взаимодействий, что особенно актуально для терапии коморбидных пациентов [22].

Также у вортиоксетина было выявлено позитивное влияние на метаболические процессы: снижение массы тела, снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов. Положительное влияние вортиоксетина на проявления метаболического синдрома являются важным эффектом в лечении ССЗ, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [23].

Начальная и средняя терапевтическая доза вортиоксетина составляет 10 мг/сутки однократно взрослым до 65 лет. При необходимости доза может быть повышена до максимальной – 20 мг/сут либо снижена до минимальной – 5 мг/сут. Вортиоксетин можно назначать и отменять одним днем, риск развития синдрома отмены сопоставим с плацебо [24].

Препарат хорошо переносится. В большинстве случаев его применения нежелательные эффекты были выражены слабо или умеренно, носили транзиторный и дозозависимый характер, не приводили к отказу от лечения и наблюдались в течение первых двух недель приема. Наиболее часто отмечались тошнота, головная боль, головокружение и сонливость.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – венлафаксин, дулоксетин.** Данные АД являются препаратами двойного действия, т.е. влияют и на серотонин, и на норадреналин. За счет этого данные АД используются не только при тревожно-депрессивных расстройствах, но и при хронических болях, в частности при нейропатиях, фибромиалгиях.

Средние терапевтические дозы препаратов: венлафаксин 75–150 мг/день, дулоксетин 60 мг/день. Начинать прием с минимальной дозы: венлафаксин с 75 мг/день, повышая на 75 мг каждые 4 дня; дулоксетин – с 30 мг/день, через неделю перейти на 60 мг/день. Прием препаратов 1–2 раза в день.

Венлафаксин и дулоксетин могут иметь дозозависимые кардиальные эффекты: повышение ЧСС и АД. Как правило, эти эффекты возникают при применении больших доз АД. Тем не менее, эти препараты не рекомендованы для лечения пациентов с неконтролируемой АГ. Венлафаксин нужно с осторожностью применять у пациентов с высоким риском аритмий или пролонгации QTc.

При длительном применении этих АД рекомендуется проводить мониторинг АД. Побочные эффекты этих препаратов – тошнота, понос, сниженный аппетит, бессонница, седация, потливость, головная боль – выражены, как правило, незначительно. При появлении побочных эффектов можно подождать, пока они пройдут или снизить дозу АД.

**Норадренергический и специфический серотонинергический АД (НасСА): мirtазапин.** Миртазапин применяется для лечения тревожно-депрессивных расстройств, расстройств сна, хронических болевых расстройств. За счет дополнительного воздействия на опиоидную систему быстрее, чем СИОЗС и СИОЗСН, купирует боль.

Средние терапевтические дозы мirtазапина 30–45 мг/день. Начинать можно с 15 мг/день, на второй неделе перейти на 30 мг/день.

Кардиологические эффекты препарата заключаются в возможном понижении АД и удлинении интервала QT. С осторожностью применять мirtазапин у пациентов с ИБС и после ИМ, у пожилых пациентов из-за возможности развития ортостатической гипотензии.

Миртазапин обычно хорошо переносится. Из основных побочных действий выделяют набор веса и седацию.

Особенностью клинического применения мirtазапина является возможность его назначения при расстройствах сна. Инсомния (бессонница, расстройство сна) могут быть спутниками других соматических заболеваний, например артериальной гипертензии, ИБС. Бессонница является частым симптомом других психических расстройств, в частности аффективных, невротических, органических, расстройств приема пищи, употребления психоактивных веществ. Если бессонница развивается как один из многих симптомов психического или соматического заболевания и не доминирует в клинической картине, диагноз должен ограничиваться основным психическим или соматическим расстройством. Принципы и лекарственные препараты для лечения бессонницы подробно приведена в клиническом протоколе «Фармакотерапия основных патологических

симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.09.2022 года №96 (раздел 5). Лекарственный препарат первой линии – это мелатонин, при его неэффективности используются препараты второй линии – зопиклон, мirtазапин (15 мг внутрь перед сном, назначение off-label).

**Ограничены к применению в кардиологии трициклические АД (амитриптилин), гетероциклические АД (мапротилин).** Эти АД являются классическими АД, которые широко применялись длительное время. Однако, они обладают рядом побочных холинолитических эффектов. Самым существенным из них является кардиотоксичность вследствие влияния на проводящую систему сердца. Они способны вызывать аритмию, нарушения проводимости (удлинение интервалов PQ, QRS, QT), особенно у пациентов с исходными нарушениями проводимости. Среди побочных эффектов этих АД – ортостатическая гипотензия, особенно у пожилых пациентов и рефлекторная тахикардия, с которой связан повышенный риск смерти при ИБС. Нельзя не учитывать их неблагоприятные эффекты: излишнюю седацию, снижение внимания, ухудшение памяти.

Противопоказанием к применению амитриптилина, мапротилина являются острый и восстановительный период перенесенного инфаркта миокарда, нарушения проводимости или ритма сердца, включая синдром удлиненного интервала QT, недостаточность коронарных артерий, АГ 3 степени. Также эти АД имеют целый ряд других противопоказаний, среди которых заболевания крови, закрытоугольная глаукома, пилоростеноз, паралитическая непроходимость кишечника, гипертрофия предстательной железы, атония мочевого пузыря.

Таким образом, применение таких АД, как амитриптилин, мапротилин и им подобных (кломипрамин, тианептин, др.), ограничено не только у пациентов с ССЗ, но и у значительной части пожилых пациентов. Тем не менее у более молодых пациентов, не имеющих ССЗ, эти препараты могут быть с успехом применены при ряде ПР.

**Эффективность применения АД при лечении тревожных и депрессивных расстройств у кардиологических пациентов** была доказана рядом исследований.

**На фоне терапии АД отмечалась не только** редукция проявлений тревоги и депрессии, но и существенная положительная динамика симптомов ССЗ [14, 19, 25]:

- Уменьшение степени выраженности и продолжительности ангинозных приступов.
- Улучшение способности пациентов различать ангинозную и неангинозную боль, а также изменение отношения к боли.

- Уменьшение эпизодов аритмии, ЧСС.
- Существенное снижение максимальных цифр систолического и диастолического АД.
- Снижение доз гипотензивных препаратов.
- Увеличение активности, работоспособности и переносимости физических нагрузок, уменьшение усталости.

Было отмечено, что применение только гипотензивной терапии у пациентов с ССЗ и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами не снижало уровень тревоги [9].

Также выявлены различия в отдаленной летальности при ССЗ. Выживаемость в группе больных, получавших терапию современными АД с низким риском кардиоваскулярных побочных эффектов, была на порядок выше, чем в группе с естественным течением

аффективного расстройства. Худшие показатели выживаемости выявлены у пациентов с рекуррентной (рецидивирующей) депрессией [14, 26].

## Выводы

Таким образом, своевременное выявление и эффективное лечение тревожных и депрессивных расстройств у кардиологических пациентов приводит не только к улучшению психоэмоционального состояния пациента, но и к положительной динамике в течении ССЗ, повышению приверженности и эффективности лечения ССЗ, снижению рисков осложнений и улучшению прогноза ССЗ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Volel B.A., Ternovaya E.S., Ermusheva A.A., Syrkina E.A., Ardzinba I.B. Rasstrojstvo lichnosti i serdечно-sosudistye zabolvaniya (na modeli arterial'noj gipertonii i ishemicheskoy bolezni serdca) [Personality disorder and cardiovascular diseases (in the model of arterial hypertension and coronary heart disease)]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*, 2014, no. 1, pp. 4–13. (in Russian).
2. *Psihicheskoe zdorove i hronicheskie somaticheskie zabolvaniya* [electronic resource] [Mental health and chronic physical illness] / World Federation of Mental Health, 2023. Available at: [https://mohc.by/sites/default/files/WMH%202010\\_0.pdf](https://mohc.by/sites/default/files/WMH%202010_0.pdf) (accessed 20 September 2023). (in Russian).
3. *Trevozhnost i zabolvaniya serdca* [electronic resource] [Anxiety and Heart Disease]. *Psychiatry and Neuroscienc*. Available at: <https://psyandneuro.ru/novosti/anxiety-anger-personality-and-heart-disease> (accessed 10 October 2023) (in Russian).
4. *Depressiya i drugie obshchie psihicheskie rasstrojstva* [electronic resource] [Depression and Other Common Mental Disorders]. Global Health Estimates. World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> (accessed 10 October 2023) (in Russian).
5. Galeeva K. *Pogranichnye psihicheskie rasstrojstva i kachestvo zhizni pacientov na razlichnyh stadiyah arterial'noj gipertenzii* [Borderline mental disorders and quality of life of patients at various stages of arterial hypertension]: diss. kand. med. nauk: 14.01.06. Tomsk, 2013, 180 p. (in Russian).
6. Alinovskaya, S.V. *Affektivnye rasstrojstva u pacientov s kardial'noj patologiej* [Affective disorders in patients with cardiac pathology]. *Molodoy uchenyj*, 2013, no. 5, pp. 790–792. (in Russian).
7. Janszky L., Ahnve S., Lundberg I., Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*, 2010, vol. 56(1), pp. 31–37. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.033.
8. Katon, U.Dzh. *Epidemiologiya i terapiya depressij u pacientov s hronicheskoj somaticheskoy patologiej (obzor)* [Epidemiology and therapy of depression in patients with chronic somatic pathology (review)]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*, 2012, no. 2, pp. 50–56. (in Russian).
9. Shtarik, S.Y. *Komorbidnost arterial'noj gipertenzii i trevozno-depressivnyh rasstrojstv sredi vzroslogo naseleniya krupnogo promyshlennogo centra Vostochnoj Sibiri* [Comorbidity of arterial hypertension and anxiety-depressive disorders among the adult population of a large industrial center of Eastern Siberia]: diss. doct. med. nauk: 14.01.14. Krasnoyarsk, 2010, 288 p. (in Russian).
10. Smulevich A.B., Volel B.A., Ternovaya E.S., Nikitina Yu.M. *Primenenie preparata pantogam aktiv (D-, L-gopantenovaya kislota) v terapii kognitivnyh i trevoznyh rasstrojstv u pacientov s arterial'noj gipertenziej* [Use of the drug (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension]. *Obzorenie psixiatrii i medicinskoj psihologii*, 2017, no. 3, pp. 96–108. (in Russian).
11. Repin A., Lebedeva E., Klinicheskoe techenie zabolvaniya u pacientov s IBS v sochetanii s trevozno-depressivnymi rasstrojstvami na fone dilitel'noj terapii antidepressantami [Clinical course of the disease in patients with coronary artery disease in combination with anxiety and depressive disorders during long-term antidepressant therapy]. *Sibirskij Medicinskij zhurnal*, 2010, vol. 25(2), no. 2, pp. 20–25. (in Russian).
12. Frasure-Smith N., Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart*, 2010, vol. 96(3), pp. 173–176. doi: 10.1136/hrt.2009.186957.
13. Vogelzangs N., Seldenrijk A., Beekman A., Hein P., J van Hout, Peter de Jonge, Brenda W., Penninx J. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord*, 2010, vol. 125(1–3), pp. 241–248. doi: 10.1016/j.jad.2010.02.112.
14. Repin A. *Depressivnye rasstrojstva u pacientov s IBS: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya v kardiologicheskom stacionare* [Depressive disorders in patients with coronary artery disease: diagnostic and treatment options in a cardiology hospital]. *Medicinskij vestnik*. Available at: <https://medvestnik.by/technology/depressivnye-rasstrojstva-u-patsientov-s-ibs-vozmozhnosti-diagnostiki-i-lecheniya-v-kardiologicheskom-stacionare> (accessed 15 October 2023) (in Russian).
15. Kayano H., Koba S., Matsui T., Fukuoka H., Tshida T., Sakai T., Akutsu Y., Tanno K., Geshi E., Kobayashi Y. Anxiety disorder is associated with nocturnal and early morning hypertension with or without morning surge: ambulatory blood pressure monitoring. *Circ J*, 2012, vol. 76(7), pp. 1670–1677. doi: 10.1253/circj.cj-11-1085.
16. Player M., Peterson L. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med*, 2011;41(4):365–77. doi: 10.2190/PM.41.4.f.
17. Andryushchenko, A.V. *Psihicheskie i psihosomaticheskie rasstrojstva v uchezdeniyah obshchesomaticheskoy seti (kliniko-epidemiologicheskie aspekty, psihosomaticheskie sootnosheniya, terapiya)* [Mental and psychosomatic disorders in institutions of the general somatic network (clinical and epidemiological aspects, psychosomatic relationships, therapy)]: diss. doct. med. nauk: 14.01.06. M., 2011, 385 p. (in Russian).
18. Carvalho A., McIntyre R. *Mental Disorders in Primary Care A: Guide to their Evaluation and Management*. *Dialogues Clin Neurosci*, 2003, vol. 5(2), pp. 115–128. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.2/huwittchen.
19. Filippova N.V., Barylnik Yu.B., Bogdanova T.M., Blinova V.V., Shchelchkova A.A., Mozgacheva E.S. *Effektivnost i bezopasnost Vortioxetina v terapii depressivnyh rasstrojstv u pacientov kardiologicheskogo profilya* [Effectiveness and safety of vortioxetine in the treatment of depressive disorders in cardiac patients]. *Obzorenie psixiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*, 2023, vol. 57(2), pp. 105–115. doi: 10.31363/2313-7053-2023-817 (in Russian).
20. Wang Y., Nomikos G., Karim A., Munsaka M., Serenko M., Maggie Liosatos M. Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2013, vol. 2(4), pp. 298–309. doi: 10.1002/cpdd.51.
21. Grace C., Zhang W., Serenko M. Lack of Effect of Multiple Doses of Vortioxetine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Aspirin and Warfarin. *J Clin Pharmacol*, 2015, vol. 55(6), pp. 671–679. doi: 10.1002/jcph.456.
22. Baldwin D.S., Necking O., Schmidt S.N., Ren H., Reines E. H. Efficacy and safety of vortioxetine in treatment of patients with major depressive disorder and common co-morbid physical illness. *J Affect Disord*, 2022, vol. 15(3110), pp. 588–594. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.098.
23. Alfonso C.T., Pérez-Mandujano A., Ramírez-González R.I., Freasan A. Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes. *Ann Transl Med*, 2019, vol. 7(22), pp. 656–656. doi:10.21037/atm.2019.10.56.
24. Quilichini J.B., Revet A., Garcia P., Bouquié R., Hamard J., Yronidi A., Montastruc F. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database. *J Affect Disord*, 2022, vol. 15(297), pp. 189–193. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.041.
25. Shakurai H., Uchida H., Kato M., Suzuki T., Baba H., Watanabe K., Inada K., Kikuchi T., Katsuki A., Kishida I., Sugawara Kikuchi Y., Yasui-Furukori N. Pharmacological management of depression: Japanese Expert Consensus. *J Affect Disord*, 2020, vol. 266, pp. 626–632. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.149.
26. Kollhorst B., Jobski K., Krappweis J., Schink T., Garbe E., Schmedt N. Antidepressants and the risk of death in older patients with depression. A population-based cohort study. *PLoS One*, 2019, vol. 14(4), pp. e0215289. doi: 10.1371/journal.pone.0215289.

Поступила: 22.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2201>

# ТРИ ВОПРОСА МЕДИЦИНСКОЙ ИНТЕЛЛИГЕНЦИИ: «ЧТО ДЕЛАТЬ С ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ; КТО ВИНОВАТ В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СТАРЕНИИ И НУЖНО ЛИ ПРИНИМАТЬ АНТИОКСИДАНТЫ»

**В.Г. Цапаев**

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь  
tsapaev@rambler.tu

УДК 612.67:577.24:615.27

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, антиоксиданты Электрон-транспортная цепь.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** В.Г. Цапаев. Три вопроса медицинской интеллигенции: «что делать с окислительным стрессом; кто виноват в преждевременном старении и нужно ли принимать антиоксиданты». *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2201–2214.

Исходное значение слова медицина – знать, понимать, постигать, различать. Именно постижение и понимание процессов, происходящих в организме пациента, является основанием распознавания болезни и выбора лечения недуга. Современная медицинская наука имеет две ипостаси: собственно медицина как врачевание больного человека и здравоохранение как комплекс общественных организационно-управленческих мероприятий, направленных на поддержание общественного здоровья. При несомненной синергичности этих двух гуманитарных оснований, следует признать, что доминирование общественных форм медицины оказывает тормозящее индивидуальную медицину действие. При этом для личности именно индивидуальная забота о здоровье является приоритетной.

Современные научные мнения основываются на стереотипах, выведенных из статистических заключений, а не на понимании

патогенетических механизмов болезней и их исцеления. Этому в значительной степени способствует неконтрольное тиражирование непрофессиональной псевдонаучной информации в интернете и СМИ.

Как результат, представления о сущности заболеваний и методах терапии формируются в виде примитивных клише по типу «хорошо-плохо». К таким стереотипам относятся взгляды на окислительные процессы в организме и особенно на антиоксиданты: «Активные формы кислорода – это очень плохо, антиоксиданты – это хорошо».

В данной статье мы хотели бы представить научную точку зрения по этому вопросу с привлечением достижений физиологии и биохимии, тем более что этот раздел науки интенсивно развивается в настоящее время.

## THREE QUESTIONS FROM THE MEDICAL COMMUNITY: WHAT TO DO ABOUT OXIDATIVE STRESS; WHAT IS THE CAUSE OF PREMATURE AGING; WHETHER YOU NEED TO TAKE ANTIOXIDANTS

**Vadim. G. Tsapaev**

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** reactive oxygen species, antioxidants, electron transport chain.

**FOR REFERENCES.** Vadim. G. Tsapaev. Three questions from the medical community: what to do about oxidative stress; what is the cause of premature aging; whether you need to take antioxidants. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2201–2214.

The original meaning of the word medicine is to know, understand, comprehend, and distinguish. It is the comprehension and understanding of the processes occurring in the patient's body that is the basis for recognizing the disease and choosing treatment for the disease. Modern medical science has two forms: medicine itself as the treatment of a sick person and healthcare as a complex of public organizational and managerial measures aimed at maintaining public health. Given the undoubted synergy of these two humanitarian foundations, it should be recognized that the dominance of social forms of medicine has an inhibitory effect on individual medicine. At the same time, individual health care is a priority for the individual.

Modern scientific opinions are based on stereotypes derived from statistical conclusions, and not on an understanding of the pathogenetic mechanisms

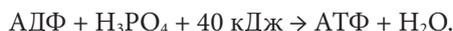
of diseases and their healing. This is largely facilitated by the uncontrolled circulation of unprofessional pseudoscientific information on the Internet and the media.

As a result, ideas about the essence of diseases and methods of therapy are formed in the form of primitive clichés of the “good and bad” type. Such stereotypes include views on oxidative processes in the body and especially on antioxidants: “Reactive oxygen species are very bad, antioxidants are good.”

In this article we would like to present a scientific point of view on this issue, drawing on the achievements of physiology and biochemistry, especially since this section of science is intensively developing at the present time.

### Биоэнергетика

В эукариотических клетках хранителем энергии являются фосфатные связи в специализированных молекулах, главным образом в аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ).



В свою очередь источником этой энергии являются молекулы углеводов (углеводы, жиры и др.), а именно их углеводородные связи. Энергия одиночной С-Н связи в углеводородах составляет порядка 348 до 436 кДж/моль, а энергия макроэргической фосфатной связи в АТФ составляет около 30 кДж/моль. При окислении глюкозы часть энергии идет на синтез АТФ, а оставшаяся часть в виде электронов, захватывается специализированными их переносчиками никотинамидадениндинуклеотидом (НАД) и флавинадениндинуклеотидом (ФАД). Расщепление углеводов в гликолизе фактически представляет собой анаэробный процесс и его вклад в синтез АТФ ограничен. Из одной молекулы глюкозы в гликолизе синтезируется 2 АТФ. β-окисление жирных кислот и цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) предназначены для аккумуляции электронов с «избыточной» энергией в НАД и ФАД. Эта энергия и используется для последующего синтеза АТФ в митохондриях.

### Электрон-транспортная цепь митохондрий

Митохондрии – это энергетические станции аэробной клетки. Именно здесь в результате окислительно-восстановительных реакций и происходит образование АТФ. Большая часть АТФ образуется именно за счет энергии электронов поступающих в электрон-транспортную цепь митохондрий (ЭТЦ). Строение митохондриальной электростанции напоминает электрический конденсатор, где роль диэлектрика выполняет внутренняя липидная мембрана непроницаемая для электрически заряженных молекул и встроены

ными в неё белковыми структурами-переносчиками протонов и электронов. НАД и ФАД отдают электроны на специализированные переносчики встроены во внутреннюю мембрану митохондрий и эта энергия используется для транспорта протонов из внутреннего пространства митохондрии – матрикса в межмембранное пространство, как это видно на схеме (см. Рисунок 1).

Интенсивность этого процесса составляет 50–200 электронов в секунду на один комплекс. Таким образом, электроны градиентно отдают энергию, по мере их продвижения в ЭТЦ. Динамика энергии электронов показана на рисунке (см. Рисунок 2).

В результате разницы концентраций протонов по обеим сторонам внутренней мембраны создается протон движущая сила ( $\Delta p$ ) и, соответственно, мембранный потенциал ( $\Delta \psi m$ ).

В начале ЭТЦ (комплекс CI, Рисунок 1), электроны обладая большей энергией, производят и больше АТФ. НАДН, расположенные в матрице в начале цепи, отдавая электроны и производят 3 АТФ на один водородный переносчик, тогда как цитозольный НАДН из гликолиза отдает электроны позже в цепи и производит только 2 АТФ. Также и ФАДН<sub>2</sub> отдает электроны дистально в цепи и поэтому производит 2 АТФ на каждый водородный переносчик. В итоге ЭТЦ генерирует 32 молекулы АТФ. Синтез АТФ осуществляется на ферментном комплексе АТФ-синтазы (комплекс CV, Рисунок 1). Протоны, проходя через мембрану по каналу в комплексе CV, инициируют реакцию образования АТФ из АДФ и остатка фосфорной кислоты. Для образования одной молекулы АТФ транспортируется 3 – 4 протона.

В итоге кроме АТФ остаются еще протоны (H<sup>+</sup>) и электроны. Эти частицы с энергетической точки не равновесные, то есть не удовлетворяют фундаментальному физическому принципу минимизации потенциальной энергии. Чтобы устранить это противоречие, электрические заряды должны быть сбалансированы. Для этого необходим акцептор электронов, то есть окислитель.

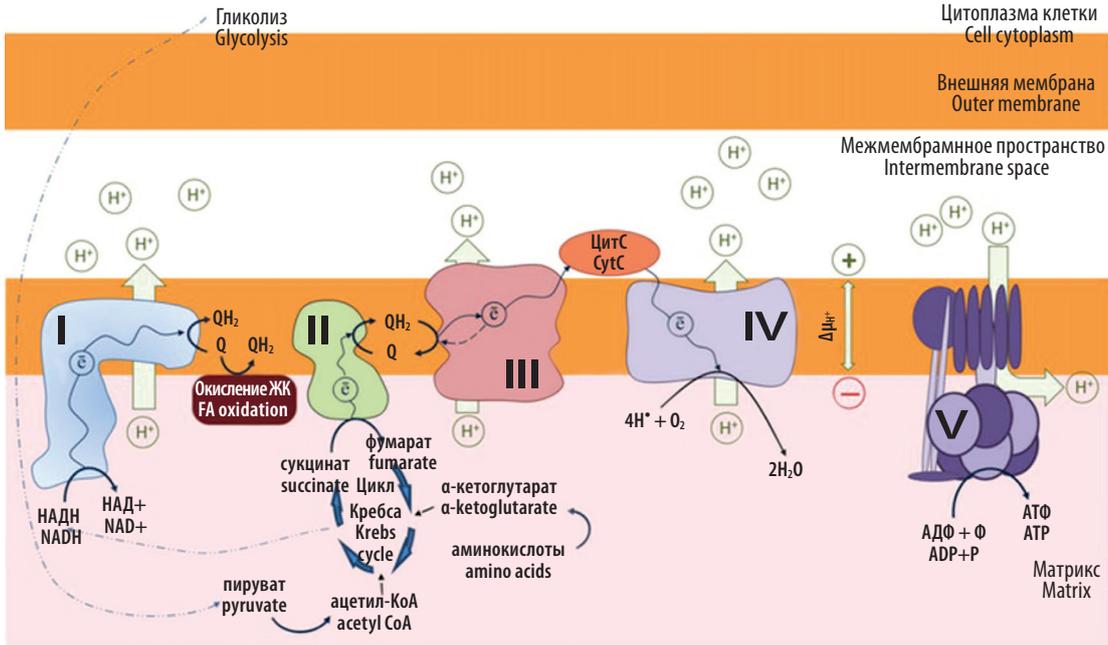
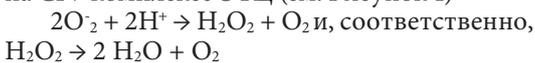


Рисунок 1. Энергетическая система митохондрий и сопряженные с ней процессы

Figure 1. The mitochondrial energy system and related processes

В нашем аэробном мире таким окислителем является кислород. Кислород – это сильный окислитель, восстановительный потенциал (редокс потенциал) которого при нейтральной pH составляет +800 мВ, тогда как внутриклеточный мембранный потенциал ( $\Delta\psi$ ) приблизительно равен -320 мВ.

Особенностью электронной оболочки кислорода является так называемый спиновый запрет, в соответствии с которым атом кислорода не может одновременно принять два электрона с антипараллельными спинами с подавляющего числа органических молекул – доноров электронов. Фактически этот спиновый запрет на окисление органических соединений, в сочетании с термодинамической необратимостью таких реакций, и определил эволюционно доминирующую роль кислорода как окислителя в биологических процессах. Однако эволюция сумела обойти кинетическую инертность кислорода создав ферменты-оксидазы, катализирующие восстановление кислорода до воды или перекиси водорода [1]. Этот процесс взаимодействия протонов с кислородом происходит на CIV комплексе ЭТЦ (см. Рисунок 1)



### Активные формы кислорода

Преждевременный выход электронов из ЭТЦ до восстановления кислорода до воды цитохром с-оксидазой вызывает образование активных форм кислорода, а именно супероксид анионов.

В настоящее время имеются доказательства того, что два свободных радикала с низ-

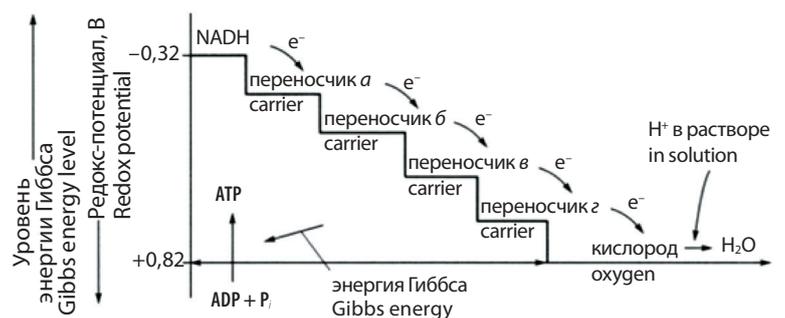
кой молекулярной массой, супероксид-анион ( $O_2^-$ ; 32 Да) и оксид азота ( $NO$ ; 30 Да), непрерывно производится в аэробных клетках в специализированных митохондриальных мембранах там, где синтезируется АТФ. Взаимодействие между двумя свободными радикалами, по-видимому, играет роль в регуляции клеточного дыхания посредством ингибирующего действия  $NO$  на активность цитохромоксидазы. Чрезмерное производство этих видов свободных радикалов приводит к дисфункции митохондрий.

Свободные радикалы (СР) – это химические соединения с неспаренным электроном на внешних валентных орбиталях. Они являются нормальными метаболитами в аэробных биологических системах, обладают различной активностью: от высокой реакционной способности гидроксильного радикала ( $t_{1/2} = 1$  нс) до низкой реакционной способности меланинов ( $t_{1/2} =$  дни) с промежуточной реакционной способностью азотистого радикала, оксид азота ( $t_{1/2} = 1-10$  с) и убисеминон ( $t_{1/2} = 10$  мс) [2].

Спиновая асимметрия, о которой упоминалось выше, создает предпосылки для образования различных электронных конфи-

Рисунок 2. Энергия электронов в ЭТЦ митохондрий

Figure 2. Electron energy in the mitochondrial ETC



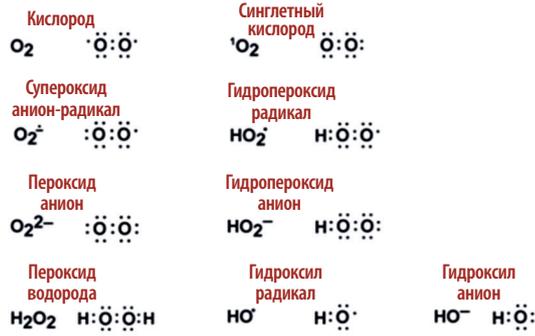


Рисунок 3. Активные формы кислорода

Figure 3. Reactive oxygen species

гураций кислорода – активных форм кислорода (АФК). Эти АФК показаны на рисунке (Рисунок 3).

Важным свойством кислорода, определившим его роль в биологической эволюции, является его хорошая растворимость в жирах (в биологических мембранах), превосходящая растворимость в воде в 4–5 раз. Биологическое действие АФК зависит от их реакционной способности, места локализации и времени жизни. В таблице ниже показано время жизни основных АФК [3].

### Супероксид анион

При переносе электрона в электрон-транспортной цепи на электрон иногда может перескакивать на кислород, расположенный внутри мембраны и образовывать супероксид анион ( $O_2^{\cdot-}$ ). В митохондриях этот спонтанно образовавшийся супероксидрадикал под влиянием фермента супероксиддисмутазы 2 (СОД2) дисмутирует в  $H_2O_2$ . Перекись водорода может образовываться также под влиянием фермента ксантиноксидазы.

Таблица 1. Время жизни АФК

Название св. радикала	Формула	Время полу-жизни
Супероксид анион	$O_2^{\cdot-}$	$10^{-6}$ с
Гидроксил радикал	$OH^{\cdot}$	$10^{-10}$ с
Гидропероксидный радикал	$HO_2^{\cdot}$	$10^{-9}$ с
Алкоксил радикал	$RO^{\cdot}$	$10^{-6}$ с
Пероксил радикал	$ROO^{\cdot}$	17 с
Перекись водорода	$H_2O_2$	Стабильна
Синглетный кислород	$^1O_2$	$10^{-6}$ с
Озон	$O_3$	Секунды
Органический пероксид	$ROOH$	Стабилен

Table 1. ROS lifetime

Name of free radical	Formula	Period of half-life
Superoxide anion	$O_2^{\cdot-}$	$10^{-6}$ s
Hydroxyl radical	$OH^{\cdot}$	$10^{-10}$ s
Hydroperoxide radical	$HO_2^{\cdot}$	$10^{-9}$ s
Alkoxy radical	$RO^{\cdot}$	$10^{-6}$ s
Peroxy radical	$ROO^{\cdot}$	17 s
Hydrogen peroxide	$H_2O_2$	Stable
Singlet oxygen	$^1O_2$	$10^{-6}$ s
Ozon	$O_3$	Seconds
Organic Peroxide	$ROOH$	Stable

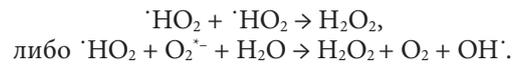
Перекись водорода – соединение стабильное и может перемещаться из матрикса митохондрии в цитоплазму.  $O_2^{\cdot-}$  рассматривают как источник всех других радикалов, за исключением нитроксидного радикала и радикала убихинона – семихинона.

Хотя термодинамически образование  $O_2^{\cdot-}$  реакция непротиворечивая, чему способствует присутствие в матриксе фермента MnSOD, в реальных условиях  $O_2^{\cdot-}$  образуется в небольших количествах. Переносчики электронов, о которых мы говорили ранее, НАДН, а также НАДФН, глутатион и КоQ не участвуют в образовании  $O_2^{\cdot-}$ . Супероксидный радикал инактивируется с помощью ферментов супероксиддисмутаз, митохондриальной (Mn-SOD) или цитоплазматической (Cu-Zn-SOD).

Кроме митохондрий существует и программируемый синтез супероксид аниона. Фагоциты продуцируют этот радикал в экстрацеллюлярное пространство с бактерицидной целью. Процесс генерации супероксида осуществляется с помощью никотинадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), образующегося при окислении глюкозы в гексозомонофосфатном шунте). Ферментный комплекс генерации супероксид аниона (НАДФН-оксидаза) расположен на цитоплазматической мембране.

### Гидропероксидный радикал ( $HO_2^{\cdot}$ )

При своем формировании супероксид радикал приобретает заряд и, соответственно, экстрагируется из липидного окружения мембраны. В водной фазе при присоединении к супероксидному радикалу протона образуется гидропероксидный радикал  $HO_2^{\cdot}$  или  $^{\cdot}HO_2$ . Этот радикал химически гораздо более активен, чем супероксид. В условиях, соответствующих свойствам цитоплазмы около 1% супероксидного радикала, трансформируется в гидроксипероксид [4].  $^{\cdot}HO_2$  частица элеткронейтральная, поэтому может проникать в липидную структуру мембран, где она активно реагирует с полиненасыщенными жирными кислотами, в отличие от других радикалов. Этот радикал может спонтанно инактивироваться в клетке:



### Перекись водорода ( $H_2O_2$ )

Перекись водорода не является свободным радикалом, но представляет собой реакционноспособную молекулу, имеющую большое значение, поскольку из неё может образовываться гидроксильный радикал  $OH^{\cdot}$  в присутствии металлов, таких как железо,

по известной реакции Фентона. В клетках млекопитающих  $H_2O_2$  образуется двумя путями: ферментативным и неферментативным. Неферментативный способ генерации  $H_2O_2$ , как отмечено ранее, заключается в восстановлении аниона  $O_2^-$  под действием  $e^-$  и  $H^+$ . Этот процесс имеет место в митохондриях в результате восстановления  $O_2$  в ЭТЦ (комплексы I–IV). Ферментативный путь начинается с аниона  $O_2^-$  и включает фермент супероксиддисмутазу, СОД1, СОД2 и СОД3. В отличие от воды  $H_2O_2$  менее проницаема через мембраны, что, в свою очередь, зависит от фосфорилирования и гликозилирования мембранных белков, от липидного состава (липидные рафты) и осмотического растяжения липидных бислоев.  $H_2O_2$  участвует во многих физиологических процессах, таких как передача гипоксического сигнала, дифференцировка и пролиферация клеток, а также играет роль в опосредовании иммунных ответов. Однако её эффекты проявляются в зависимости от клеточного контекста, его местной концентрации, а также времени воздействия [5]. Ареал активности перекиси водорода охватывает различные клеточные компартменты (см. Рисунок 4).

Перекись водорода наряду с супероксидным радикалом участвует в генерации гипохлорида – хлорсодержащего активного вещества, используемого фагоцитами для инактивации бактерий и вирусов:  $H_2O_2 + Cl^- = OCl^-/HOCl$ .

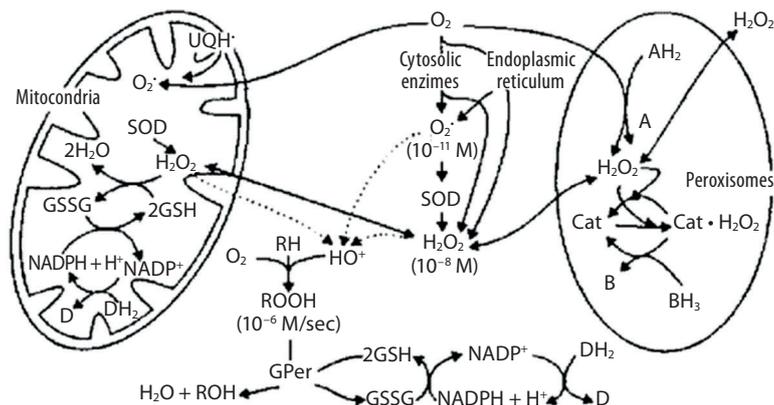
## Производные АФК

АФК порождают широкий спектр свободно-радикальных соединений при взаимодействии с другими соединениями. На рисунке (см. Рисунок 6) представлена иерархическая схема этих производных.

В результате взаимодействия гидропероксидного радикала с жирными кислотами биологических мембран образуются липогидропероксиды и, соответственно, их производные – радикалы липидов.

## Оксид азота (NO)

Оксид азота – это соединение со свободным неспаренным электроном на внешней азота. Это свойство определяет высокую реакционную способность оксида азота. Кроме того, NO может диффундировать со скоростью около 50 мкм/с в водном растворе и легко проникает через биологические мембраны. Период полураспада NO в организме составляет около 10 с, хотя существует несколько долгоживущих родственных NO радикалов, которые увеличивают его временную и пространственную биоактивность (см. Рисунок 7).



В организме человека и млекопитающих оксид азота образуется, главным образом, в результате окисления гуанидиновой группы аминокислоты L-аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитрулина под влиянием фермента NO-синтазы.

Оксид азота является одним из важнейших регуляторных транзиттеров в организме. Благодаря своему нейтральному заряду и высокой диффузионной способности и реакционной активности регуляторные эффекты этого радикала многочисленны и разнообразны:

1. стимуляция расширения просвета сосудов
2. участие в ремоделировании сосудов, а также образовании новых
3. необходимость для нормальной работы сердца и центральной нервной системы
4. противодействие образованию злокачественных клеток
5. регуляция синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в митохондриях
6. регуляция функционирования митохондрий как кальций-депонирующей структуры
7. активация гликолиза
8. регуляция поглощения глюкозы и жирных кислот скелетными мышцами
9. подавление агрегации и адгезии тромбоцитов
10. участие в регуляции ПОЛ

Рисунок 4.

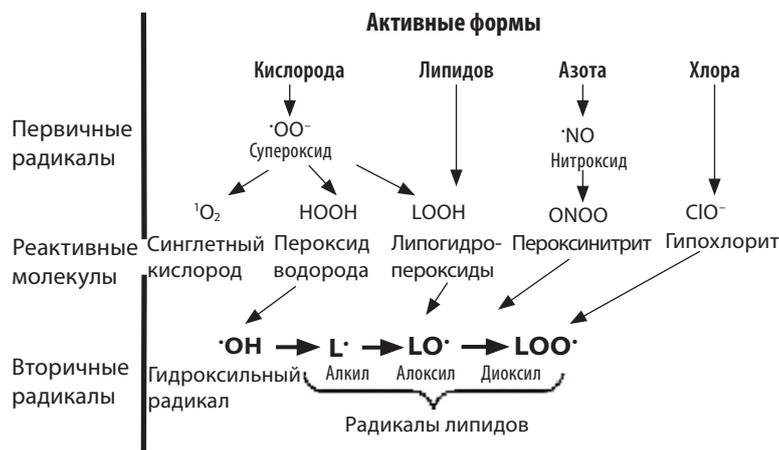
Схема клеточного метаболизма гидропероксида с указанием внутриклеточных источников и соответствующих путей детоксикации [2]

Figure 4.

Diagram of the cellular metabolism of hydroperoxide with indication of intracellular sources of species of partial oxygen reduction and corresponding detoxification pathways (6)

Figure 5.

Classification of active radicals



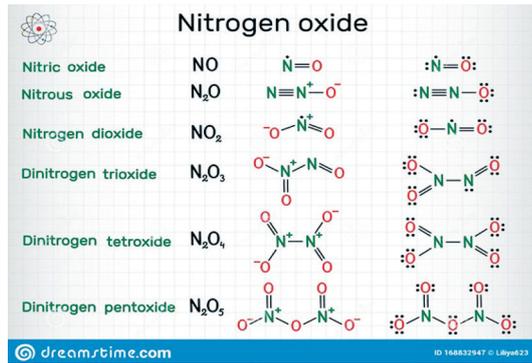


Рисунок 6. Радикалы – производные оксида азота

Figure 6. Radicals – derivatives of nitric oxide

11. в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными и входящими в состав гема ионами Fe<sup>2+</sup> и ингибируя разложение перекисей

12. регулирует деятельность желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и органов дыхания

13. ускоряет заживление ран и образование новой костной ткани

14. формирует питьевое и пищевое поведение, посредством регуляции кровотока и обмена солей в почках и пищеварительной системе.

15. Обеспечивает функции репродуктивных органов

### Компартментизация АФК

В силу того, что окислительно-восстановительные реакции в клеточных метаболических процессах представлены повсеместно, генерация АФК происходит в различных

компартаментах: митохондрии, клеточные мембраны, цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, пероксисомы, лизосомы. АФК с высокой реакционностью (ОН<sup>•</sup>) и низкой проникаемостью (O<sub>2</sub>) ограничены собственными компартаментами. Основными продуцентами АФК в плазматической мембране клетки, по-видимому, являются НАДФН-оксидазы. Генерация супероксидного радикала НАДФН-оксидазным комплексом в виде окислительного взрыва в специализированных клетках – фагоцитах хорошо известна. Здесь этот инструмент используется как «бактерицидное оружие». Свободно-радикальные (СР) процессы происходят и в других клеточных компартаментах. Эти данные показаны в таблице (см. Таблица 2).

Принимая во внимание такое обилие возможностей генерации АФК, для поддержания окислительно-восстановительного баланса клетка должна обладать не меньшими возможностями контроля уровня АФК. Это равновесие обеспечивается антиоксидантными ферментами, такими как: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза.

### Утечка протонов и электронов

В реальных условиях часть электронов и протонов отклоняются от маршрута ЭТЦ. Это ускользание называют утечкой электронов и протонов. Эти два процесса тесно связаны друг с другом. Образование супероксида в значительной степени зависит от Δр вследствие утечки протонов. Увеличение утечки протонов сопровождается усилением продукции митохондриального супероксида [6]

Таблица 2. Генерация АФК в клеточных компартаментах

Клеточный компармент	Источники АФК
Митохондрия	ЭТЦ, пируватдегидрогеназа, α-кетоглутаратдегидрогеназа, дигидрооротатдегидрогеназа
Цитоплазма	Липооксигеназа, циклооксигеназа, ксантиноксидоредуктаза
Эндоплазматический ретикулум (ЭР)	НАДФ-оксидазы 4 и 5, цитохром Р-450, флавиносодержащие моноаминоксидазы, гидролазы пролина и лизина? Оксидоредоксин ЭР, реакция Фентона
Пероксисомы	Ацил-КоА, 2-гидроксиациддегидрогеназа, D-аспартатдегидрогеназа, аминокислотные группировки белков, ксантиноксидоредуктаза
Лизосомы	Лизосомальная окислительно-восстановительная цепь, реакция Фентона
Ядро	Реакция Фентона, НАДФ4-оксидаза
Плазматическая мембрана	НАДФ1,2 -оксидазы, DUOX1/2, липооксигеназы, циклооксигеназы

Table 2. ROS Generation in Cellular Compartments

Cellular compartment	ROS sources
Mitochondrion	ETC, pyruvate dehydrogenase, α-ketoglutarate dehydrogenase, dihydroorotate dehydrogenase
Cytoplasm	Lipoxygenase, cyclooxygenase, xanthine oxidoreductase
Endoplasmic reticulum (ER)	NADP oxidases 4 and 5, cytochrome P-450, flavin-containing monoamine oxidases, proline and lysine hydrolases? Oxidoredoxin ER, Fenton reaction
Peroxisomes	Acyl-CoA, 2-hydroxyacid dehydrogenase, D-aspartate dehydrogenase, aminoacid groups of proteins, xanthine oxidoreductase
Lysosomes	Lysosomal redox chain, Fenton reaction
Nucleus	Fenton reaction, NADP4 oxidase
Plasma membrane	NADP 1,2 -oxidases, DUOX1/2, lipoxygenases, cyclooxygenases

## Утечка электронов

Митохондрии являются наиболее значимыми продуцентами активных форм кислорода в клетке в физиологических условиях. Супероксид как побочный продукт, является основным источником внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Кроме того, его образование зависит также утечки протонов, что может вызывать запуск дегенеративных процессов, способствующие старению. Первичные АФК, генерируемые ЭТЦ, известны как супероксиды. АФК в больших количествах вредны для клеток, поэтому клетка стремится дезактивировать произведенный супероксид путем ферментной дисмутации супероксиддисмутазой (СОД) в перекись водорода в качестве защитного механизма [7]. АФК в меньшем количестве действуют на сигнальные молекулы в различных биологических путях. В то же время связанная с клеточной мембраной никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат-оксидаза (НАДФН) может способствовать выработке АФК при определенных патологических состояниях [8].

Начальным местом потери электронов из электрон-транспортной цепи с образованием супероксид обычно считают семихиноновый радикал (QH<sup>•</sup>) или восстановленный флаavin (FMN и FAD). Идентификация конкретного окислительно-восстановительного центра, ответственного за образование АФК из конкретного фермента, особенно актуальна, поскольку скорость производства АФК будет зависеть от степени восстановления этого конкретного сайта. Утечка электронов происходит тогда, когда электроны, прошедшие по дыхательной цепи, выходят до восстановления кислорода до воды в цитохроме с.

При этом оксидаза, реагирующая вместо этого с кислородом с образованием супероксид. Супероксид может дисмутировать до перекиси водорода. Жирорастворимый гидропероксильный радикал реагирует с полиненасыщенными жирными ацильными группами, образуя углерод-центрированные жирные ацильные радикалы.

Электроны с НАДН переносятся на сайт флавиномононуклеотида (IF) в комплексе I, где они обычно переходят по цепочке Fe-S-центров к сайту связывания убихинона (IQ). Как в сайтах IF, так и в IQ эти электроны реагируют с O<sub>2</sub>, образуя супероксид (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) внутри матрицы. В комплексе III QH<sub>2</sub> связывается с участком QO, где его электроны могут мигрировать свой обычный перенос в Q-цикле и напрямую вступать в реакцию с кислородом, образуя супероксид, который высвобождается по обе стороны внутренней мембраны митохондрий.

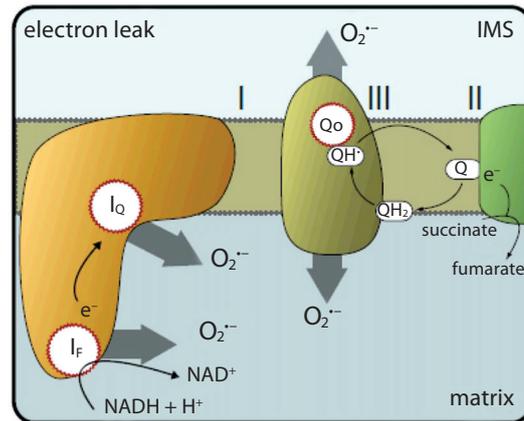
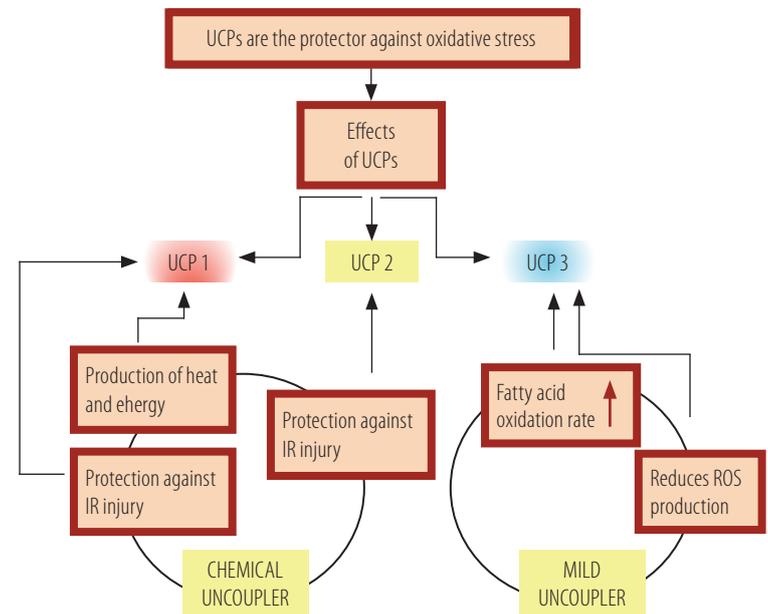


Рисунок 7. Места утечки (потеря) электронов из комплексов электрон-транспортной цепи во время транспорта электронов

Figure 7. Places of leakage (loss) of electrons from electron transport chain complexes during electron transport



## Утечка протонов

Разобщающий белок (UCP<sup>1</sup>) Сегодня известно несколько их разновидностей.

UCP – это интегральный белок встроенный в митохондриальную мембрану. UCP-1 осуществляет перенос протонов в митохондриальный матрикс и, в отличие от АТФ-синтазы, не сопровождается синтезом АТФ. Соответственно, этот процесс снижает выработку АТФ и увеличивает диссипацию тепловой энергии. Семейство гомологов UCP различается по локализации в организме и по их функциональной доминанте. На рисунке 8 показаны эти функции UCP.

UCP облегчают окислительный стресс за счет снижения выработки митохондриальных АФК. Они также защищают клетки от чрезмерной продукции супероксид и окислительного повреждения, наблюдаемого при патологических ситуациях, таких как инсульт и ишемия/реперфузия (I/R) [9].

<sup>1</sup> Uncoupled protein – разобщающий белок (термогенин).

Рисунок 8. Основные функции разобщающих митохондриальных белков

Figure 8. Major functions of uncoupling mitochondrial proteins

Рисунок 9. UCP-1 представляет собой белок, специализирующийся на транспорте протонов через внутреннюю мембрану митохондрий. Разъединяя митохондриальное дыхание, он снижает скорость генерации АФК. Высокое производство АФК также приводит к клеточной адаптации и увеличению экспрессии UCP (пунктирная линия)

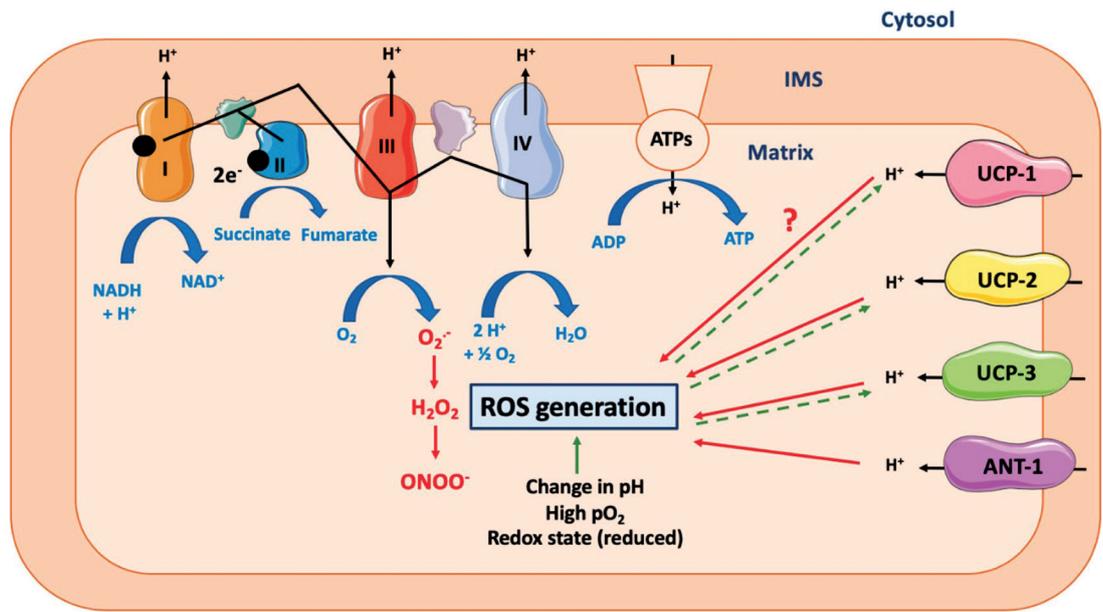


Figure 9. UCP-1 is a protein specializing in proton transport across the inner membrane of mitochondria. By disconnecting mitochondrial respiration, it reduces the rate of ROS generation. High ROS production also leads to cellular adaptation and increased expression of UCP (dotted line)

Утечка протонов действует как дополнительный механизм передачи сигнала путем точной настройки производства АФК. Они усиливают активацию эндотелия во время раннего атерогенеза и способствуют прогрессированию заболевания. Это открывает перспективы для поиска новых возможностей управления процессом утечки протонов как потенциальной терапевтической мишени для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний [10].

### АФК как регуляторные и деструктивные метаболиты клетки

В состоянии клеточного гомеостаза утечка электронов и, соответственно, образование супероксид анионов незначительна и составляет около 2–5%.

АФК, особенно  $O_2^-$  и  $H_2O_2$ , являются вторичными мессенджерами биологических процессов, таких как регуляция активности факторов роста, воспаление и реакция на гипоксию [11].

### АФК при гомеостазе

В состоянии гомеостаза и, в определенной степени в состоянии аллостаза, АФК выполняют и регуляторную функцию, то есть работают как клеточные регуляторы. АФК участвуют в активации транскрипционных ядерных факторов AP-1 (активирующий протеин-1) и NF-κB (nuclear factor κB – ядерный фактор каппа-би) и индукции экспрессии генов при иммунном ответе. АФК также могут индуцировать апоптоз. Предполагают также, что АФК могут выступать и в роли митотических стимуляторов, активируя деление

клеток различных тканей [15]. Более того, кратковременный окислительный стресс оказывается важным фактором в предотвращении старения через активацию митогормезиса, то есть процесса, при котором активные формы кислорода (АФК), вырабатываемые митохондриями в низкой концентрации, действуют как сигнальные молекулы, инициируя каскад клеточных событий, которые в конечном итоге защищают клетки от вредного воздействия и замедляют старение [13]. Эмпирически этот факт хорошо известен из опыта физической тренировки и активного образа жизни, которые современная западная культура, с упорством достойным лучшего применения, пытается подменить идеей «амебного существования» – избегания стресса и жизни без стресса»,

### АФК при окислительном стрессе

Смещение баланса в сторону повышенной продукции АФК называется окислительным или окислительным стрессом. При достижении определенного порога в клетке происходят её необратимые изменения дегенерации и распада.

Окислительный стресс возникает при воздействии факторов патогномичных различным заболеваниям. В нём можно выделить три стадии: стадия повышенного образования активных форм кислорода; стадия образования свободных радикалов; стадия образования деструктивных продуктов перекисного повреждения липидов: перекиси и гидроперекиси липидов [13]. Важнейшую роль в развитии окислительного стресса играет первый этап, поскольку он непосредственно связан с нарушением метаболизма

при патологических состояниях и легче поддается фармакокоррекции. Одним из таких патологических факторов является гипоксия. При гипоксии замедляется скорость транспорта электронов в ЭТЦ, что ведет к накоплению восстановленных форм коферментов НАДН, НАДФН, ФАДН и убихинонов и, при дефиците  $O_2$ , происходит его одноэлектронное восстановление до  $O_2^{\cdot -}$ .

Аналогичный процесс имеет место в клетках ц.н.с. при гипоксии и ишемии. Но кроме этого, развитию окислительного стресса здесь способствуют активный радикал NO – пероксинитрит, а также интерлейкин IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  и метаболические процессы связанные с синтезом пуриновых и пиримидиновых оснований, ксантина и мочевой кислоты [14]. Возникающая при стрессе и ишемии гиперкатехоламинемия также может быть пусковым механизмом усиления свободнорадикальных процессов в органах-мишенях, особенно в сердце.

В окислительно-восстановительных процессах в клетке задействованы также металлы с переменной валентностью. В рассматриваемом аспекте интерес представляет пара  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ , где  $Fe^{2+}$  участвует в образовании супероксидного радикала в различных клеточных органеллах: микросомах, митохондриях, при образовании OH $\cdot$  в реакциях Фентона и Хабера-Вейсса (см. выше). Существуют и другие механизмы запуска окислительного стресса. Например, синтезу простагландинов, спровождающих воспаление сопутствует также образование АФК. Следует также отметить роль фагоцитов в генерации АФК. Эти клетки секретируют АФК в качестве бактерицидного средства защиты. В условиях окислительного взрыва нейтрофилы до 90% потребляемого  $O_2$  преобразуют в  $O_2^{\cdot -}$ . Миграция фагоцитов в область ишемического повреждения приводит к увеличению концентрации миелопероксидазы, которая при наличии своего субстрата гидропероксида способна быстро вырабатывать гипохлорит-анион (НСлО, хлорноватистая кислота). Миелопероксидаза является ключевым фактором, отвечающим за развитие окислительного/галогенирующего стресса при воспалении. Хлорноватистая кислота обладает сильным окислительным действием и играет важную роль в уничтожении патогенов в дыхательных путях и может реагировать с ДНК, индуцировать взаимодействия ДНК-белков, образовывать продукты окисления пиримидинов и присоединять хлориды к основаниям ДНК [15].

Полагают, что окислительный стресс является частью патогенеза таких заболеваний как: преждевременное старение, хронические заболевания рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, депрессия, атеросклероз, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и реперфузия (см. Рисунок 11).

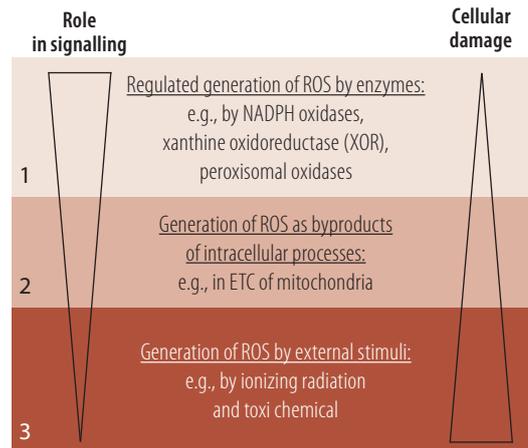


Рисунок 10. Генерация АФК в связи с передачей сигналов и повреждением клеток. 1 – гомеостаз; 2 – аллстаз; 3 – апоптоз и/или некроз (адаптировано из [12])

Figure 10. Generation of ROS in connection with signal transmission and cell damage. 1 – homeostasis; 2 – allstasis; 3 – apoptosis and/or necrosis (adapted from [12])

### Антиоксиданты

АФК способны повреждать биомолекулы, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, что приводит к повреждению клеток и тканей. В исследованиях 1990-х годов была установлена роль свободнорадикальных реакций (СР) в развитии хронических заболеваний и заболеваний связанных со старением [16].

Как уже упоминалось, в минимальных количествах АФК работают как биологические регуляторы. Но при окислительном стрессе, когда количество продуцируемых АФК возрастает начинают проявляться их деструктивные эффекты, что существенно изменяет состояние клеток от легких функциональных расстройств и до повреждающих степеней в виде апоптоза и некроза. В данном контексте под определением «минимальное количество» мы понимаем АФК, которые инактивируются в клетке естественным образом в пределах клеточного гомеостаза. Эта минимальность относительна, о чем говорит сам факт существования системы антиоксидантной защиты. Эволюция ничего не делает по мелочам. Система инактивации реакционных молекул включает ферментативные и неферментативные механизмы детоксикации АФК. Её смысл сводится к преобразованию нестабильного реактивного радикала в стабильный аналог, имеющий завершённую электронную оболочку как это показано на рисунке.

В настоящее время термином антиоксидант определяют любое вещество, способное элиминировать или инактивировать АФК и их производные.

Распространенный в публичном сознании взгляд на окислительно-восстановительные реакции как некое inferнальное зло, убивающее клетки, а на антиоксиданты (АО) как на универсальные спасители жизни, формирует ложный стереотип, искажающий действительное положение вещей. В реальности и АФК и антиоксиданты – это два компонента,

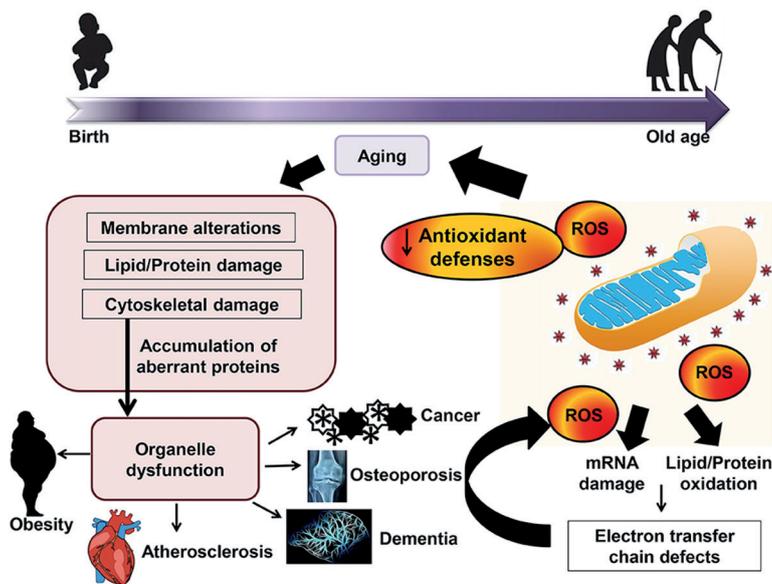


Рисунок 11. Связь окислительного стресса со старением и возрастными заболеваниями (адаптировано из [18])

Figure 11. The relationship of oxidative stress with aging and age-related diseases (adapted from [18])

равновесное действие которых и составляет существенную часть процесса, называемого клеточным метаболизмом. Соответственно, рассматривать антиоксиданты как панацею, избавляющую клетку от «злых» окислителей взгляд неверный. Антиоксиданты могут быть как позитивными так и негативными факторами влияющими на «благополучие» клетки [17]. В общем роль АО состоит в том, что они отдают электрон или протон окислителю, тем самым инактивируя активный радикал. При этом АО может становиться химически активным, но в гораздо меньшей степени, чем агрессивный реципиент.

Итак, рассмотрим джентельменский химический набор АО, уравнивающий разрушительное действие АФК. Эндогенные антиоксиданты можно разделить на неферментные и ферментные (энзиматические).

К неферментным антиоксидантам относятся основные внутриклеточные компоненты, обладающие восстанавливающим эффектом: билирубин, мочевая кислота, липое-

вая кислота, альбумин, коэнзим Q, НАДФН и глутатион (GSH). Сюда нужно добавить и витамины А, С, Е, каротиноиды, полифенолы (флавоноиды) и микроэлементы, имеющие экзогенное происхождение. Кроме этого, в клеточном арсенале имеются ферменты с антиоксидантным механизмом действия:

- ▶ Супероксиддисмутаза (СОД) инактивирующая  $O_2^-$
- ▶ Каталаза инактивирующая перекись водорода ( $H_2O_2$ )
- ▶ Глутатионпероксидаза инактивирующая как  $H_2O_2$ , так и  $ROOH$
- ▶ Глутатионредуктаза, регенерирующая глутатион
- ▶ Тиоредоксинредуктаза, защищающая белки от окисления
- ▶ Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, участвующая в регенерации НАДФН.

Приведенная на рисунке схема стабилизации АФК верна, но не исчерпывает всех способов инактивации СР in vivo. Все многообразие АО можно рассматривать в различных аспектах. Например, важным свойством их является способность растворяться в воде или липидах, что определяет место их действия: водный клеточный компартмент или липидный мембранный.

Рассмотрение АО с химической точки зрения позволяет классифицировать на основе их механизма действия. С этой точки зрения АО прямого действия составляют пять категорий:

**1. Донаторы протона.** К ним относятся фенолы, азотсодержащие гетероциклические вещества, тиолы,  $\alpha$  и  $\beta$ -диенолы и порфирины.

а. Фенолы выражено угнетают реакции ПОЛ, но очень слабо действуют на радикальные АФК и не могут обеспечить эффективную защиту белкам и нуклеиновым кислотам от окислительного повреждения. Некоторые АО фенольного типа (например, часть флавоноидов) могут выступать в роли комплексообразователей и способны хелатировать катионы металлов. К представителям этого класса соединений относятся: токоферолы, гипохолестеринемическое средство пробукол, флавоноиды – обширная группа растительных пигментов обладающих антиоксидантными свойствами, сюда же относятся и катехины. В последнее время внимание исследователей особенно привлекают такие представители флавоноидов как: ресвератрол, кверцетин, леонурин.

б. Азотсодержащие гетероциклические молекулы по механизму действия, сходные с фенольными АО. В этих молекулах атом водорода, связанный с азотом в составе ароматического гетероцикла, обладает высокой подвижностью. К этой группе веществ относится мелатонин гормон эпифиза и 1,4-дигидропиридин (нифедипин).

Free radicals, reactive oxygen species and antioxidants

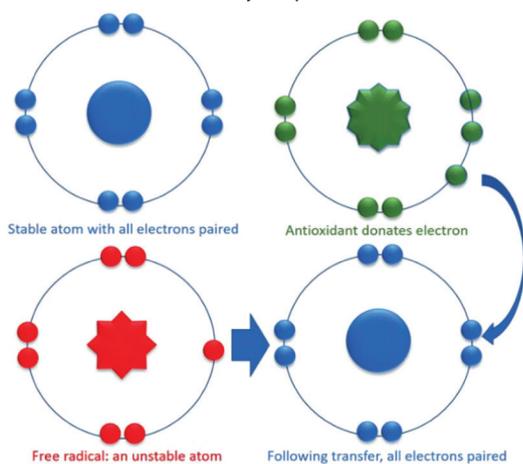
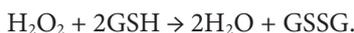


Рисунок 12. Механизм стабилизации АФК антиоксидантом (из Cell Guidance Systems Ltd)

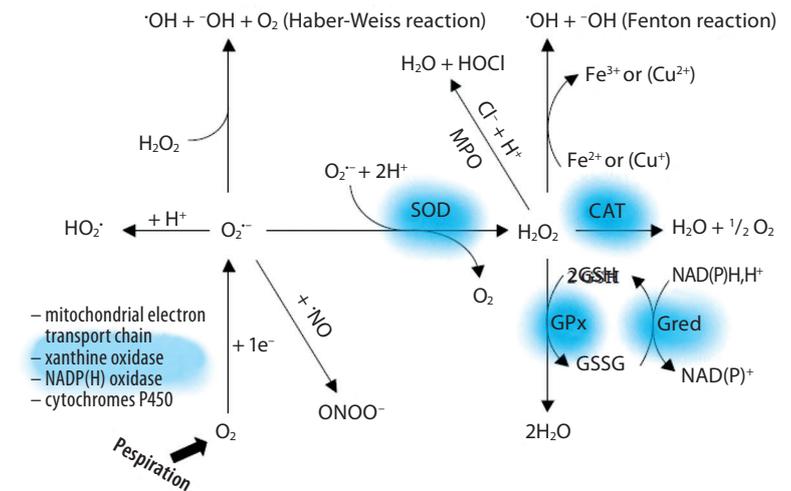
Figure 12. Mechanism of stabilization of ROS by antioxidant (from Cell Guidance Systems Ltd)

**2. Тиолы** имеют являются донорами протонов, при этом образуются тиольные радикалы, а также тиолы являются хелаторами катионов переходных металлов (*Хелатирование – это реакция между ионом металла и органическим комплексообразователем, приводящая к образованию кольцевой структуры, которая окружает ион металла и удаляет его*). Тиолы являются более эффективными АО, чем фенольные соединения в плане предотвращения окислительного повреждения белковых структур. К тиолам относятся: глутатион, цистеин, гомоцистеин, N-ацетилцистеин, дигидролипоевая кислота.  $\alpha$ -липоевая кислота, являющаяся коферментом, входящим в состав ферментов группы кокарбоксилаз, способна образовывать динамическую окислительно-восстановительную систему, которая принимает участие в переносе ацильных групп ( $-\text{COCH}_3$ ) в составе многокомпонентных ферментных комплексов и действует как ингибитор образования и как «ловушка» для СР. Имеются данные о положительном действии липоевой кислоты как нейропротектора, полученные на моделях таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, диабетическая нейропатия и др. [19]. Внутриклеточный редокс-статус обеспечивается системой тиолов, в первую очередь глутатиона (GSH) и тиоредоксина (TRX), которые создают буферную систему для поддержания более восстановленных по сравнению с внеклеточной средой условий. Глутатион является важнейшим антиоксидантом в клетке. Он участвует в поддержании редокс-статуса за счет нейтрализации перекиси водорода:



Регенерация восстановленного глутатиона (GSH) из глутатион-дисульфида (GSSG) происходит с помощью глутатион-редуктазы:  $\text{GSSG} + \text{НАДФН} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{НАДФ}^+$ . В условиях окислительного стресса из-за быстрого окисления глутатиона соотношение GSH/GSSG падает, но может быстро восстанавливаться до исходного уровня [20]. В случае истощения GSH в какой-либо ткани, его обеспечение может происходить за счет выброса в кровь из депо (печень). Глутатион широко распространен в цитозоле (1–11 мМ), ядрах (3–15 мМ) и митохондриях (5–11 мМ) и является основным растворимым антиоксидантом в этих клеточных компартментах. Недавно было показано, что добавленный извне GSH легко поглощается митохондриями, несмотря на присутствие ~8 мМ GSH в митохондриальном матриксе [20].

Тиоредоксин действует как восстановитель дисульфидных связей в белках и донор электронов для тиоредоксин пероксидазы, при этом он не оказывает влияния на про-



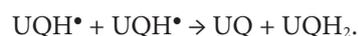
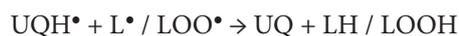
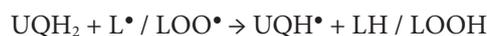
дукцию АФК или на количество восстановленного глутатиона. Восстанавливается тиоредоксин с помощью тиоредоксинредуктазы и НАДФН.

**3.  $\alpha,\beta$ -диенолы.** Основным представителем данной группы является аскорбиновая кислота, прооксидантный эффект которой связан с тем, что она способна легко отдавать протоны водорода с последующим превращением в дегидроаскорбиновую кислоту. В наследство от наших предков нам досталась утрата способности синтезировать аскорбиновую кислоту поэтому она относится к незаменимым кислотам.

**4. Порфирины.** К ним относится билирубин. Он обладает множественным механизмом действия и способен быть как донором протона, так и комплексообразователем.

**5. Полиеновые АО – ретиноиды:** ретинол и его эфиры, ретиноевая кислота, ретиаль и каротиноиды: астацин, ликопин, каротины, астаксантин, спириллоксантин и др.

**6. Коэнзим Q<sub>10</sub>.** Здесь следует сказать о производном коэнзима Q<sub>10</sub> – убихиноле. Убихинол проявляет выраженные свойства антиоксиданта, предотвращая перекисное окисление мембранных липидов. Он обрывает цепные реакции образования перекисных радикалов, превращаясь в убисемихинон (UQH<sub>2</sub>):



### Роль антиоксидантов в предотвращении окислительно-восстановительного дисбаланса

Клетки и ткани постоянно подвергаются воздействию реактивных веществ, образующихся в результате метаболизма или внешних факторов, таких как курение, загрязне-

Рисунок 13. Генерация АФК и enzymatic cellular antioxidants (SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза; GP's – глутатионпероксидаза; Gred – глутатионредуктаза; NAD(P)H oxidase – НАДФН оксидаза; MPO – миелопероксидаза фагоцитов) (адаптировано из [18])

Figure 13. Generation of ROS and enzymatic cellular antioxidants (SOD – superoxide dismutase; CAT – catalase; GP's – glutathione peroxidase; Gred – glutathione reductase; NAD(P)H oxidase – NADPH oxidase; MPO – myeloperoxidase of phagocytes) (adapted from [18])

ние окружающей среды, пестициды, микробы, аллергены, а также ультрафиолетовое и гамма-излучение, генерирующие свободные радикалы. Проблема возникает тогда, когда генерируемые АФК и их производные не могут в должной мере быть дезактивированы антиоксидантной системой.

Функции антиоксидантов можно разделить на отдельные линии защиты в зависимости от механизмов действия:

➤ АО как профилактические агенты, подавляющие образование новых радикалов (СОД, КАТ и GРх, белки-депо металлов, такие как ферритин и церулоплазмин, и минералы, такие как Se, Cu и Zn

➤ Ловушки СР, которые ингибируют цепные реакции и/или обрывают их: глутатион, альбумин, витамины С и Е, каротиноиды и флавоноиды;

➤ ферменты формирования и репарации и клеточных мембран: липазы, протеазы, ферменты репарации ДНК, трансферазы и метионин-сульфоксидредуктазы

➤ адаптационные структуры генерирующие антиоксидантные ферменты и транспортирующие их месту действия

## Возможности использования антиоксидантов

Использование АО для «нормализации» окислительно-восстановительного климата в организме имеет определенные сложности. Во-первых, практически все вещества антиоксидантной природы не демонстрируют классической реакции доза-эффект и при изменении дозы могут оказывать негативные свойства. Во-вторых, остается малоизученным вопрос о усвоении АО, то есть о микробном метаболизме АО в кишечнике, о влиянии АО на микрофлору кишечника, если такое имеется. В-третьих, открытым остается вопрос – всасываются ли АО в неизменном виде или трансформируются в другие соединения. Кроме того, биологические эффекты АО могут быть совершенно различными в зависимости от состояния клеточных структур, с которыми АО взаимодействуют. Например, ингибирование АФК в малигнизированных клетках может вызывать компенсаторную активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАР), что вызовет ускорение роста опухоли при том, что в опухоли

Таблица 3.  
Применение АО  
как аддитивных средств  
при заболеваниях

Группа	Представители	Практическое использование
Флавоноиды	Гесперидин	венозно-лимфатическая недостаточность, геморрой, метроррагии, нарушение микроциркуляции
	Кверцетин	➤ Геморрагические диатезы, ➤ Кровоизлияния в сетчатку глаз, ➤ Гломерулонефриты
Тиолы	Глутатион	➤ Болезнь Паркинсона, ➤ Облитерирующий эндоартериит Муковисцидоз, ➤ Эмфизема, ХОБЛ, ➤ Аутизм недоношенных детей, ➤ Контраст-индуцированная нефропатия, Хронический средний отит и др.
α,β-диенолы		Аскорбиновая кислота – водорастворимый АО
Витамин А фенольный, липофильный АО	➤ ретинол, ➤ ретиналь, ➤ ретиновая кислота	➤ Респираторные б-ни, ➤ б-нь Альцгеймера. В больших прооксидантны, токсичны и тератогенны
Витамин Е фенольный АО	Токоферол	➤ атеросклероз, с-с патология, ➤ болезни ЦНС, ➤ акушерство
Каротиноиды – липофильны, Известно > 600 видов	β-Каротин	➤ Сухость роговицы ➤ Болезни ЖКТ
	Ликопин	➤ Ретинопатия (диабет) ➤ Гастропротекция ➤ < риска ИМ ➤ Рак простаты
	Астаксантин	Mit-протектор
	Лютеин и зеаксантин	➤ < риска фотооксидативных повреждений кожи и глаз, ➤ возрастная макулярная дегенерация, ➤ увеиты
Убихинон (Ко-энзим Q10)		➤ Б-нь Паркинсона ➤ Дилатационная кардиомиопатия, ➤ пролапс митрального клапана, ➤ артериальная гипертония
Липоевая кислота (витамин N)		➤ диабетическая полинейропатия ➤ алкогольная полинейропатия, ➤ заболевания печени

\* вряд ли возможно изолированное проявление действия аскорбиновой кислоты как антиоксиданта или ко-фермента in vivo.

Group	Representatives	Practical use
Flavonoids	Hesperidin	venous lymphatic insufficiency, hemorrhoids, metrorrhagia, microcirculation disorders
	Quercetin	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Hemorrhagic diathesis,</li> <li>➢ Hemorrhages in the retina of the eyes,</li> <li>➢ Glomerulonephritis</li> </ul>
Thiols	Glutathione	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Parkinson's disease,</li> <li>➢ Obliterating endoarteritis Cystic fibrosis,</li> <li>➢ Emphysema, COPD,</li> <li>➢ Autism of premature babies,</li> <li>➢ Contrast-induced nephropathy, chronic otitis media, etc.</li> </ul>
$\alpha, \beta$ -dienols	Ascorbic acid is a water-soluble AO	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Prevention and treatment of acute respiratory viral infections,</li> <li>➢ Autism,</li> <li>➢ Breast cancer,</li> <li>➢ CVD diseases and other diseases. *</li> </ul>
Vitamin A phenolic, lipophilic AO	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ retinol,</li> <li>➢ retinal,</li> <li>➢ Retinoic acid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Respiratory diseases,</li> <li>➢ Alzheimer's disease.</li> </ul> <p>In large quantities, they are prooxidant, toxic and teratogenic</p>
Vitamin E phenolic AO	tocopherol	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ atherosclerosis, cardiovascular pathology,</li> <li>➢ CNS diseases,</li> <li>➢ obstetrics</li> </ul>
Carotenoids are lipophilic, > 600 species are known	$\beta$ -Carotene	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Corneal dryness</li> <li>➢ Gastrointestinal diseases</li> </ul>
	Lycopene	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Retinopathy (diabetes)</li> <li>➢ Gastroprotection</li> <li>➢ &lt; MI risk</li> <li>➢ Prostate cancer</li> </ul>
	Astaxanthin	Mit-protector
	Lutein and zeaxanthin	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ &lt; risk of photo - oxidative damage to the skin and eyes,</li> <li>➢ Age - related macular degeneration,</li> <li>➢ uveitis</li> </ul>
Ubiquinone (Coenzyme Q10)		<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Parkinson's disease</li> <li>➢ Dilated cardiomyopathy,</li> <li>➢ Mitral valve prolapse,</li> <li>➢ Arterial hypertension</li> </ul>
Lipoic acid (vitamin N)		<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ diabetic polyneuropathy</li> <li>➢ alcoholic polyneuropathy,</li> <li>➢ liver diseases</li> </ul>

Table 3. Administration of AO as additive agents in diseases

\* it is unlikely that an isolated manifestation of the effect of ascorbic acid as an antioxidant or co-enzyme in vivo is possible.

может быть дефицит активатора ядерного фактора каппа-В, делающую её более восприимчивой к химио- и радиотерапии [21–25].

Популярные АО, часто употребляются в качестве добавок в больших количествах и в более высоких дозах, чем те, которые содержатся в пищевых продуктах. Их побочные эффекты известны в медицинском сообществе, однако обыватель мало осведомлен об этом, полагая, что натуральные продукты не могут быть токсичными.

В отношении использования АО при заболеваниях существуют различные, зачастую противоречивые мнения. В таблице мы приводим показания для основных групп АО, для которых был продемонстрирован положительный эффект.

Для минимизации негативного действия окислительного стресса, безусловно важно компенсировать агрессию АФК антиоксидантами. Учитывая изложенное в предыдущем разделе, по-видимому, целесообразно поддерживать этот баланс полноценной диетой содержащей АО естественного происхождения. Прием антиоксидантных добавок имеет смысл только в случае реального дефицита АО, нормализации их уровня, а не в качестве обычного приема. Кроме того, терапевти-

Таблица 4. Пищевые источники антиоксидантов и синергичных металлов и металлоидов

глутатион	Молоко, яйца, св. мясо, спаржа, картофель, перец, морковь, лук, брокколи, авокадо, кабачки, шпинат, чеснок, помидоры, грейпфрут, яблоки, апельсины, персики, бананы и дыня
$\alpha$ -липовая кислота	шпинат, помидоры, горох, брюссельская капуста, рисовые отруби и майонез
антоцианиды	баклажаны, виноград, ягоды
изофлавоноиды	соевые бобы, чечевица, горох и молоко
катехины	красное вино, чай
кверцетин	лук, яблоки
флавоноиды	Черный чай, зеленый чай, цитрусовые, красное вино, лук, яблоки
$\beta$ -каротины	тыква, морковь, шпинат и петрушка манго, абрикосы
криптоксантины	красный перец, тыква, манго
витамин А	печень, морковь, молоко и яичные желтки
лютеин	зеленые листовые овощи, такие как шпинат и кукуруза.
ликопен	помидоры, абрикосы, розовый грейпфрут и арбуз
витамин С	апельсины, черная смородина, киви, манго, брокколи, шпинат, сладкий перец, клубника
витамин Е	растительные масла, авокадо, орехи, семена и цельнозерновые продукты
Mn	морепродукты, нежирное мясо, молоко и орехи
Se	морепродукты, субпродукты, пост. мясо, цельнозерновые продукты
Zn	морепродукты, нежирное мясо, молоко, орехи
Cu	морепродукты, нежирное мясо, молоко и орехи

Table 4. Food sources of antioxidants and synergistic metals and metalloids

Glutathione	Milk, eggs, holy meat, asparagus, potatoes, peppers, carrots, onions, broccoli, avocado, zucchini, spinach, garlic, tomatoes, grapefruit, apples, oranges, peaches, bananas and melon
$\alpha$ -lipoic acid	spinach, tomatoes, peas, Brussels sprouts, rice bran and mayonnaise
anthocyanides	eggplant, grapes, berries
isoflavonoids	soybeans, lentils, peas and milk
catechins	red wine, tea
quercetin	onions, apples
flavonoids	Black tea, green tea, citrus fruits, red wine, onions, apples
$\beta$ -carotenes	pumpkin, carrots, spinach and parsley mango, apricots
cryptoxanthines	red pepper, pumpkin, mango
vitamin A	liver, carrots, milk and egg yolks
lutein	green leafy vegetables such as spinach and corn.
lycopene	tomatoes, apricots, pink grapefruit and watermelon
vitamin C	oranges, black currants, kiwi, mango, broccoli, spinach, sweet pepper, strawberries
vitamin E	vegetable oils, avocados, nuts, seeds and whole grain products
Mn	seafood, lean meat, milk and nuts
Se	seafood, offal, lean meat, whole grain products
Zn	seafood, lean meat, milk, nuts
Cu	seafood, lean meat, milk, nuts

## REFERENCES

- Grivennikova A.D., Vinogradov V.G. Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Uspekhi Biological Chemistry*, 2013, vol. 53, p. 245-296. (in Russian).
- Valdez L.B., Arnaiz S.L., Bustamante J. et al. Free radicals chemistry in biological systems. *Biol. Res*, 2000, vol. 33, no. 2. doi: 10.4067/S0716-9760200000200005.
- Tsapaev V.G. *Oxygen and its electronic aura*. Moscow: RUSAINS, 2020. 98 p. (in Russian).
- Bielski B.H.J. Reevaluation of the spectral and kinetic properties of HO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>-free radicals. *Photochem Photobiol*, 1978, vol. 28, pp. 645-649. doi: 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06986.x.
- Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, vol. 15(6), pp. 411-421.
- Lambert A.J., Brand M.D. Superoxide production by NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) depends on the pH gradient across the mitochondrial inner membrane. *Biochem J*, 2004, vol. 382(Pt 2), pp. 511-517. doi: 10.1042/BJ20040485.
- Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 2009, vol. 417(Pt 1), pp. 1-13. doi: 10.1042/BJ20081386.
- Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, vol. 112(36), pp. 11389-11394. doi: 10.1073/pnas.1513047112.
- Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018, vol. 1859(9), pp. 940-950. doi: 10.1016/j.bbabbio.2018.05.019.
- Sahlin K., Tonkonogy M., Fernstrom M. The leaky mitochondria. *Physiology News*, 2004, vol. 56, pp. 27-28.
- Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*, 2011, vol. 194, pp. 7-15.
- Samoylenko A., Hossain J.A., Mennerich D., et al. Nutritional Countermeasures Targeting Reactive Oxygen Species in Cancer: From Mechanisms to Biomarkers and Clinical Evidence. *Antioxid Redox Signal*. 2013, vol. 19(17), pp. 2157-2196. doi: 10.1089/ars.2012.4662.
- Gems D., Partridge L. "Stress-response hormesis and aging: "that which does not kill us makes us stronger". *Cell Metab*, 2008, vol. 7, pp. 200-203.

ческая польза антиоксидантов против рака все еще остается под вопросом. Ниже мы приводим список естественных продуктов, которые могут использоваться для гармонизации антиоксидантного состава пищи.

## Заключение

Четкое представление об окислительно-восстановительных процессах открывает возможности лучшего понимания патогенеза многих заболеваний и точнее формировать стратегию их лечения и профилактики. В то же время процессы с участием АФК и АО следует рассматривать как фрагмент очень сложной и динамичной серии событий, называемых метаболизмом. Большое количество исследований, проводимых этой областью, и разработка методов диагностики состояния окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне вселяет оптимизм в успешность этих научных усилий.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

- Husain M., Bourret T.J., McCollister B.D. et al. Nitric oxide evokes an adaptive response to oxidative stress by arresting respiration. *J Biol Chem*, 2008, vol. 283, pp. 7682-7689.
- Macarthur H., Westfall T.C., Wilken G.H. Oxidative stress attenuates NO-induced modulation of sympathetic neurotransmission in the mesenteric arterial bed of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, vol. 294(1), pp. H183-H189. doi: 10.1152/ajpheart.01040.2007.
- Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*, 2005, vol. 77(5), pp. 598-625. doi: 10.1189/jlb.1204697.
- Tan B.L., Norhaizan M.E., Liew W-P-P., Sulaiman R.H. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol*, 2018, vol. 16(9), pp. 1162. doi: 10.3389/fphar.2018.01162.
- Halliwel B., Gutteridge J.M. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 1990, vol. 280(1), pp. 1-8. doi: 10.1016/0003-9861(90)90510-6.
- Salehi B., Martorell M., Arbisser J.L. et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules*, 2018, vol. 8(4), pp. 124. doi: 10.3390/biom8040124.
- Bouayed J., Bohn T. ed. Nutrition, Well-being and Health. ISBN: 978-953-51-0125-3, InTech, 2012, pp. 1-22.
- Zaitone S.A., Abo-Elmatty D.M., Shaalan A. Acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, vol. 100(3), pp. 347-360.
- Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. The role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2014, vol. 12(4), pp. 13-21. (in Russian).
- Shen D., Dalton T.P., Nebert D.W., Shertzer H.G. Glutathione redox state regulates mitochondrial reactive oxygen production. *J Biol Chem*, 2005, vol. 280, pp. 25305-25312.
- Cerimele F., Battle T., Lynch R. et al. Reactive oxygen signaling and MAPK activation distinguish Epstein-Barr virus (EBV)-positive versus EBV-negative Burkitt's lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, vol. 102, pp. 175-179.
- Jevan O.C. The Role of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Oxidative Stress. *Int J Pharm Bio Sci*, 2016, vol. 3(6), pp. 1-8.

Поступила: 11.02.2024

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Представленные требования к оформлению научных статей составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (официальная версия размещена на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)).

## I. РЕКОМЕНДАЦИИ АВТОРУ ДО ПОДАЧИ СТАТЬИ

Для рассмотрения могут быть представлены статьи, которые соответствуют следующим критериям: статья не была опубликована ранее в другом журнале; статья не находится на рассмотрении в другом журнале; все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи; статья отвечает основным требованиям для публикации в журнале «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски». Редакция журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» принимает к рассмотрению следующие типы статей: оригинальные научные публикации, научные обзоры, интересные клинические случаи, лекции.

## II. НАПРАВЛЕНИЕ СТАТЬИ

В редакцию по почте направляется один экземпляр рукописи и подписанные сопроводительные документы (направления учреждения с визой руководителя, сопроводительное письмо, подписанный договор о передаче издателю своих авторских прав) - пример оформления см. на сайте журнала. Обязательной является отправка электронной версии статьи, графических материалов и цифровых копий (сканов) сопроводительных документов на электронный адрес журнала [emcardio@bsmu.by](mailto:emcardio@bsmu.by). Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются.

## III. ТРЕБОВАНИЯ К ФОРМАТИРОВАНИЮ СТАТЬИ

Статья должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии и иметь следующее форматирование: Ширина поля слева/сверху/снизу/справа – 3 см/2,5 см/2,5 см/1 см. Шрифт – Times New Roman, кегель – 12. Межстрочный интервал – 1,5. Абзацный отступ – 1,25 см. Цвет шрифта – черный. Ориентация – книжная. Расстановка переносов – переносов нет. Выравнивание – в параметре «по ширине». Заголовки и подзаголовки начинаются с новой строки и набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Абзацный отступ перед заголовками – 1,25 см. Иного форматирования в тексте статьи не допускается.

## IV. СТРУКТУРА СТАТЬИ

Статья должна иметь следующую структуру:

1. Индекс по Универсальной десятичной классификации (УДК);
2. Инициалы и фамилии авторов;
3. Название статьи.
4. Полное наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием города и страны (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений)
5. Аннотация (авторское резюме) на русском языке (объем от 1800 до 2500 знаков с пробелами для оригинальных исследований, не менее 1000 знаков – для обзорных статей и описаний клинических случаев) должна быть кратким резюме большой по объему работы, имеющей научный характер. Может публиковаться самостоятельно, в отрыве от основного текста, следовательно, должна быть понятна без обращения к самой публикации. По структуре целесообразно повторять разделы статьи (для оригинальной научной публикации: цель, методы, результаты и заключение). Текст аннотации должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, лишних вводных слов, общих формулировок. Аннотация не должна содержать ссылок на литературу. Сокращения или условные обозначения, кроме общепринятых, не используются.
6. Ключевые слова – набор слов, отражающих содержание текста в терминах объекта, научной отрасли и методов исследования; рекомендуемое количество ключевых слов 5–10.
7. Метатекстовые данные (инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное наименование учреждений в которых работают авторы, с указанием города и страны - надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, аннотация, ключевые слова) приводятся на **английском языке**. Аннотация на английском языке должна быть оригинальной (не являться дословным переводом русскоязычной аннотации). Фамилия, имя отчество автора (авторов) (должны соответствовать паспорту или быть транслитерированы в системе BSI (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>).
8. Основной текст статьи. В зависимости от типа рукописи структура полного текста может быть различной. Обязательные части оригинальной научной публикации: введение, цель исследования, методы, результаты, обсуждение, заключение. Научного обзора – вве-

дение, обсуждение, заключение. Источник финансирования (необходимо указать источник финансирования проведенной работы); конфликт интересов (наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку); выражение благодарности (по желанию авторов). Объем оригинальных исследований и клинических случаев, включая рисунки, таблицы, указатель литературы и резюме не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзоров и лекций – 45 тыс. знаков с пробелами. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ. 9. Список использованных источников (для оригинальной статьи – не более 25, для научных обзоров – не более 50 источников соответственно) на русском (белорусском) языке оформляется в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь (ГОСТ 7.1-2003). Цитируемая литература приводится общим списком по мере упоминания, ссылки в тексте даются порядковым номером в квадратных скобках. Затем приводится список цитированных источников в романском алфавите («References» – по стандарту Harvard (Harvard reference system)). Транслитерация русскоязычных названий выполняется согласно стандарту BSI (<https://translit.net/ru/bsi/>).

## V. ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Раздел должен содержать следующую информацию об авторах на русском / (белорусском) или английском языках: фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность каждого из соавторов; полный почтовый адрес учреждения и электронную почту (e-mail) каждого автора; мобильный телефон (в журнале не указывается) для связи с одним из авторов – ответственным лицом – в случае необходимости внесения правок в статью).

## VI. ТАБЛИЦЫ

Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Таблицы нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если таблица в тексте одна, то она не нумеруется. Названия таблиц и подписи в них, а также примечание должны быть продублированы на английском языке. Заголовок таблицы включает порядковый номер таблицы и ее название. Выравнивается по левому краю. Точка после заголовка таблицы не ставится. Англоязычный перевод заголовка таблицы, подписи и примечание к ней следует располагать сразу под русским (белорусским) вариантом. Примечание к таблице оформляется тем же шрифтом и кеглем, как и основной текст (шрифт – Times New Roman, кегель – 12), выравнивается по ширине, располагается под таблицей и должно содержать расшифровку используемых аббревиатур и другую информацию, необходимую для интерпретации представленных в таблице данных.

## VII. РИСУНКИ

Каждый рисунок должен сопровождаться нумерованной подписью и подписью. Названия рисунков и диаграмм, подписи в них также должны быть продублированы на английском языке. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Рисунки нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если рисунок в тексте один, то он не нумеруется. Подписуемая подпись включает порядковый номер рисунка и его название. Выравнивается по центру. Точка после подписи не ставится. Англоязычный перевод подписи и подписи к рисункам следует располагать сразу под русским (белорусским) вариантом. Примечание к рисунку оформляется тем же шрифтом и кеглем, как и основной текст (шрифт – Times New Roman, кегель – 12), выравнивается по ширине, располагается под подписью и должно содержать расшифровку используемых аббревиатур и другую информацию, необходимую для интерпретации представленных на рисунке данных.

**Предоставление статьи для публикации в журнале «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами. Материалы для публикации следует направлять по адресу:**  
220006, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ленинградская, 6, кабинет 2  
E-mail: [emcardio@bsmu.by](mailto:emcardio@bsmu.by)  
Сайт: <https://emcardio.bsmu.by/>  
Тел. для справок: +375 17 328 58 92

**Научно-практический журнал «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (14.00.00). С 2019 года включен в Перечень научных изданий Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований (Распоряжение Минобрнауки России от 19 апреля 2019 г. № 101-р).**

# RULES FOR AUTHORS

The presented requirements for scientific articles are based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (the official version is available at [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)).

## I. RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS BEFORE SUBMITTING AN ARTICLE

To be submitted for consideration an article should meet the following requirements: the article has not been previously published in another journal; the article is not under consideration in another journal; all co-authors agree with the publication of the current version of the article; the article meets the basic requirements for publication in the journal "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks". The Editorial Board of the journal "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" accepts for consideration the following types of articles: original scientific publications, scientific reviews, interesting clinical cases, lectures.

## II. SUBMITTING AN ARTICLE

One copy of the manuscript and signed accompanying documents (institution referrals with the head's visa, cover letter, signed agreement on the transfer of copyright to the publisher) should be sent to the Editorial Board by mail (see the examples on the journal's website). It is mandatory to send an electronic version of the article, graphic materials and digital copies (scans) of accompanying documents to the journal's e-mail address [emcardio@bsmu.by](mailto:emcardio@bsmu.by). Manuscripts that do not comply with the rules are not accepted by the Editorial Board.

## III. FORMATTING REQUIREMENTS FOR THE ARTICLE

The article must be created using the Microsoft Word text editor of any version and have the following formatting: margin on the left/top/bottom/right: 3 cm/2.5 cm/2.5 cm/1 cm, respectively. Font: Times New Roman, 12 points. Line spacing: 1.5. Paragraph indent: 1.25 cm. Font color: black. Portrait orientation. Hyphenation: no hyphenation. Alignment: justified. Titles and sub-titles should begin on a new line and be typed in bold with left alignment without a dot at the end. Paragraph indent before titles: 1.25 cm. There should be no other formatting in the text of the article.

## IV. STRUCTURE OF THE ARTICLE

The article should have the following structure:

1. Index according to the Universal Decimal Classification (UDC);
2. Authors' initials and surnames;
3. Title of the article;
4. Full name of the institutions in which the authors work, indicating the city and country (superscript Arabic numerals indicate the correspondence of the institutions)
5. An abstract in Russian (1800 to 2500 characters with spaces for original articles, at least 1000 characters for reviews and case reports) should be a brief summary of a lengthy scientific work. It can be published independently from the main text; therefore, it should be understandable without reference to the scientific work itself. In terms of structure, it is advisable to repeat the sections of the article (for an original article: purpose, methods, results, conclusion). The text of the abstract should be concise and clear, free of secondary information, superfluous introductory words, and general formulations. The abstract should not contain references to literature. No abbreviations or symbols other than the commonly used ones should be used.
6. Keywords: a set of words that reflect the content of the article in terms of the object, scientific field and research methods; the recommended number of keywords: 5–10.
7. Meta-text data (initials and surnames of the authors, the title of the article, the full name of the institutions in which the authors work, indicating the city and country (superscript Arabic numerals indicating the correspondence of institutions), abstract, keywords) should be given in **English**. The abstract in English should be original (not a literal translation of the abstract in Russian). Full name of the author (authors) (must correspond to the ID or be transliterated in the BSI system (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>).
8. The main text of the article. Depending on the type of manuscript, the structure of the main text may vary. Obligatory parts for the original scientific publication: introduction, purpose of the study, methods,

results, discussion, conclusion. Obligatory parts for the scientific review: introduction, discussion, conclusion. Source of funding (it is necessary to specify the source of funding for the work performed); conflicts of interest (presence of explicit and potential conflicts of interest, i.e. conditions and facts that could affect the results of the study or their interpretation); expression of gratitude (if desired by the authors). The volume of original studies and clinical cases, including figures, tables, list of references and abstract should not exceed 30 thousand characters with spaces, or 45 thousand characters with spaces for reviews and lectures. Word abbreviations are not allowed, except for common abbreviations of chemical and mathematical quantities, measures, terms. The SI system should be used in the articles.

9. References (25 or less references for an original article, or 50 or less for a review) in Russian (Belarusian) should be presented in accordance with the requirements of the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus (GOST 7.1-2003). The cited literature should be given in the general list as it is mentioned in the article, references in the text should be given by a serial number in square brackets. The list of cited sources should then be given in the Roman alphabet ("**References according to the Harvard (Harvard reference system) standard**"). Transliteration of Russian-language titles should be performed according to the BSI standard (<https://translit.net/ru/bsi>).

## V. INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

The section should contain the following information about the authors in Russian/Belarusian or English: full name; scientific degree, academic rank and position of each of the co-authors; full mailing address of the institution and e-mail of each author; a cell phone (not posted in the journal) of a corresponding author (to discuss any edits that the article might require).

## VI. TABLES

References to tables in the text are mandatory. Tables should be numbered in Arabic numerals according to the order in the text. If there is only one table in the text, it should not be numbered. The names of the tables and their captions, as well as the notes must be duplicated in English. The title of the table should include the table number and its name. Alignment of the title: left. Do not put a full stop after the table name. The English translation of the table title, table captions and table notes should be placed immediately below the Russian (Belarusian) version. Notes to the table should be in the same font and font size as the main text (Times New Roman, 12 points), alignment: justified, placed under the table and should contain the deciphering of abbreviations used and other information necessary for the interpretation of the data presented in the table.

## VII. FIGURES

Each figure should be accompanied by a numbered caption. The names of figures, or diagrams and their captions must also be duplicated in English. References to figures in the text are mandatory. Figures should be numbered in Arabic numerals according to the order in the text. If there is only one figure in the text, it should not be numbered. The caption under the figure should include the figure number and its name. Alignment: center. Do not put a full stop after the table name. The English translation of the figure captions and notes should be placed immediately under the Russian (Belarusian) version. Notes to the figure should be in the same font and font size as the main text (Times New Roman, 12 points), alignment: justified, placed under the figure caption and should contain the deciphering of abbreviations used and other information necessary for the interpretation of the data presented in the figure.

**Submission of an article for publication in the journal "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" shall imply the consent of the author(s) to the rules listed above. Materials for publication should be sent to the following address:**

220006, Republic of Belarus, Minsk, Leningradskaya street 6, office 2

E-mail: [emcardio@bsmu.by](mailto:emcardio@bsmu.by)

Web site: <https://emcardio.bsmu.by/>

For information: +375 17 328 58 92

**Scientific and Practical Journal "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" is included in the List of scientific editions of the Republic of Belarus for publication of the results of thesis research in the medical field of science (14.00.00). Since 2019 it is included in the List of scientific editions of the Russian Federation for publication of the results of thesis research (Order of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation from April 19, 2019 № 101-r).**