



# Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Издается с 2017 года  
Выходит 2 раза в год

ТОМ 7 №1, 2023 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

00.06.2023 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,  
2023**

#### 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**  
ассистент кафедры кардиологии  
и внутренних болезней учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Редакционная коллегия:**

Гелис Л.Г., д-р мед. наук, проф. (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)  
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)  
Пиневич 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 (Минск, Беларусь)  
Герасименок Д.С., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Григоренко Е.А., 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)  
Медведева Е.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)  
Скакун Л.Н. (Минск, Беларусь)  
Статкевич Т.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)  
Тенюшко Е.С. (Минск, Беларусь)  
Шибек Н.А., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)  
Жук Л.И., редактор (Минск, Беларусь)

# Содержание

## ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Григоренко Елена Александровна..... 1741

## МАСТЕР-КЛАСС

С.П. Соловей

**СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ  
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 3). ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ** ..... 1742

Н.Л. Цапаева, С.Ф. Золотухина, Е.В. Миронова,  
Е.В. Бураковская, А.Г. Версоцкий

**МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ РИСКА  
РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (Часть 2:  
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ПРЕДИКТОРЫ)**.. 1758

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

А.С. Гарипов, И.В. Патеюк

**ПРОДОЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА И ДИССИНХРОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ  
В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ** ..... 1768

А.С. Жигалкович, Р.Р. Жмайлик, В.И. Севрукевич

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОЙ  
ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ  
РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И  
ЗАДНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ «ВОX LESION»  
ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПРИ ПОМОЩИ ТЕХНОЛОГИИ COBRA**..... 1776

Н.Б. Конончук, С.Н. Конончук, Е.Б. Петрова, М.С. Абрамович,  
Н.А. Козловская, Н.П. Митьковская

**МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ  
СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АНТРАЦИКЛИНАМИ** ..... 1785

В.Г. Крутов, В.В. Шумовцев, Ю.П. Островский, И.Е. Андралойть,  
Е.Р. Лысенков, И.И. Гринчук, Усс Н.Л., С.В. Коваль

**ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ПРИМЕНЯЕМОГО МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ** ... 1793

Д.В. Лапицкий, В.А. Пупкевич, Т.В. Чирикова,  
И.С. Двораковский, А.В. Гончарик, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская,  
Ж.А. Ибрагимова, Н.П. Митьковская

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ  
СИСТЕМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ** .... 1800

О.В. Ласкина, Г.А. Залесская, Н.В. Мацар

**УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ  
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (Часть 2). ВЛИЯНИЕ  
НА ПРОЦЕССЫ МЕТАБОЛИЗМА** ..... 1816

И.В. Патеюк, Н.П. Митьковская, Т.В. Русак, Т.В. Статкевич,  
Т.В. Горбат, В.И. Терехов, О.П. Семенов

**ДИАГНОСТИКА БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА  
И СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА  
ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ  
ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ  
ВАРИАНТАМИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ** ..... 1821

С.В. Черняк, Е.В. Ковш, М.В. Черневская, Т.В. Севрук,  
Т.В. Горбат, Л.В. Рачок, Н.Н. Ахмед, О.С. Павлова

**ДОКЛИНИЧЕСКАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ  
ПРИ СИСТЕМНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**..... 1828

О.Г. Шатова, Т.Л. Денисевич, Е.К. Курьянская, О.Л. Полонецкий,  
Т.В. Осмоловская

**СРЕДНСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ  
ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ  
МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ  
С КАРДИОМИОПАТИЕЙ** ..... 1835

Н.А. Шибeko, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, Ю.А. Белинская

**ВЛИЯНИЕ ГИБЕРНИРОВАННОГО МИОКАРДА  
НА ПОСТИШЕМИЧЕСКУЮ ДИСФУНКЦИЮ ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ  
РЕПЕРФУЗИИ. Часть 1** ..... 1845

Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова, М.И. Бушкевич, Н.С. Петрович

**ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ  
СИНДРОМА МАЛОГО СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА  
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ** ..... 1852

## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Плешко, Е.Б. Петрова, Е.А. Григоренко, Т.В. Горбат,  
С.В. Гунич, Н.П. Митьковская

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ  
С COVID-19: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,  
ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**..... 1859

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

К.Ю. Антюх, Е.А. Григоренко, А.Ф. Шептулина, О.М. Драпкина,  
Н.П. Митьковская

**ОСТЕОСАРКОПЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ:  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ** ..... 1868

А.А. Далгатова, Д.А. Торшхоева, Э.Р. Абдулгалимова,  
М.Э. Абдулгамидов, Т.И. Аминов, А.М. Исаева

**ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ  
НА РАЗВИТИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА** ..... 1876

М.И. Казакова

**КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ АТЕРОСКЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК:  
МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ**... 1881

Д.Ю. Рузанов, И.В. Малахова, А.В. Семёнов, В.М. Писарик

**КОНЦЕПЦИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА ОТ ФАКТОРОВ РИСКА  
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ОСНОВА  
ФОРМИРОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПОЛИТИКИ В ОБЛАСТИ  
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ** ..... 1885

# Contents

## EDITOR'S ARTICLE

Grigorenko Elena Aleksandrovna ..... 1741

## MASTER-CLASS

S. Solovey

**ANGINA WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE (Part 3). MODERN TREATMENT STRATEGIES** ..... 1742

N. Tsapaeva, S. Zolotuhina, E. Mironova, E. Burakovskaja, A. Viarsotski

**A MULTIMODAL APPROACH TO HEART FAILURE RISK ASSESMENT IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (Part 2: INSTRUMENTAL AND IMAGING PREDICTORS)** ..... 1758

## ORIGINAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS

A. Harypau, I. Patsiyak

**LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL LONGITUDINAL STRAIN AND DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH VENTRICULAR PACING IN THE LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD** ..... 1768

A.S. Zhyhalkovich, R.R. Zhmailik, V.I. Sevruevich

**LONG-TERM OUTCOMES OF MINIMALLY INVASIVE EPICARDIAL VIDEO-ASSISTED RADIO-FREQUENCY ISOLATION OF PULMONARY VEINS AND POSTERIOR WALL OF THE LEFT ATRIUM "BOX LESION" IN ISOLATED ATRIAL FIBRILLATION USING COBRA TECHNOLOGY** ..... 1777

N. Kananchuk, S. Kananchuk, E. Petrova, M. Abramovich, N. Kazlouskaya, N. Mitkovskaya

**MOBILE APPLICATION FOR PREDICTING LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION DURING BREAST CANCER TREATMENT WITH ANTHRACYCLINES** ..... 1786

V.G. Krutov, V.V. Shumovets, Yu.P. Ostrovsky, I.E. Andraloits, E.R. Lysenok, I.I. Grinchuk, N.L. Uss, S.V. Koval

**HOSPITAL OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT FOR FUNCTIONAL TRICUSPID VALVE INSUFFICIENCY DEPENDING ON THE CHOSEN METHOD OF SURGICAL TREATMENT** ..... 1793

D.V. Lapitski, V.A. Pupkevich, T.V. Chirikova, I.S. Dvorakovski, A.V. Goncharik, L.V. Kartun, E.V. Hodosovskaya, Zh.A. Ibrahimova, N.P. Mitkovskaya

**DYNAMICS OF BLOOD COAGULATION SYSTEM INDICATORS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE** ..... 1800

O.V. Laskina, G.A. Zaleskaya, N.V. Mashchar

**ULTRAVIOLET BLOOD PHOTOMODIFICATION IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (Part 2). IMPACT ON METABOLIC PROCESSES** ..... 1816

I. Patsiyak, N. Mitkovskaya, T. Rusak, T. Statkevich, T. Gorbat, V. Terechov, O. Semenyuk

**DIAGNOSIS OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AND CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION ACCORDING TO IMAGING METHODS IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF ADIPOSE TISSUE DISTRIBUTION** ..... 1822

S.V. Chernyak, Ye.V. Kovsh, M.V. Chernevskaya, T.V. Sevruc, T.V. Gorbat, L.V. Rachok, N.N. Akhmed, O.S. Pavlova

**PRECLINICAL CARDIOTOXICITY IN SYSTEMIC TREATMENT OF RESECTABLE BREAST CANCER** ..... 1828

O. Shatova, T. Denisevich, E. Kurlyanskaya, O. Poloneckij, T. Asmalouskaya

**MID-TERM AND LONG-TERM OUTCOMES OF FUNCTIONAL MITRAL INSUFFICIENCY INTERVENTIONAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHY** ..... 1835

N. Shybeko, L. Gelis, T. Rusak, Yu. Belinskaya

**EFFECT OF HIBERNATING MYOCARDIUM ON POSTISCHEMIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AFTER SURGICAL CORONARY REPERFUSION. Part 1** ..... 1845

R. Yarosh, L. Shestakova, M. Bushkevich, N. Petrovich

**INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME AFTER OPEN HEART SURGERY** ..... 1852

## FUNDAMENTAL STUDIES

A.A. Pleshko, E.B. Petrova, E.A. Grigorenko, T.V. Gorbat, S.V. Gunich, N.P. Mitkovskaya

**ACUTE MYOCARDIAL INJURY IN COVID-19 PATIENTS: PATHOGENETIC ASPECTS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CONSIDERATIONS** ..... 1859

## REVIEWS AND LECTURES

K. Antyukh, E. Grigorenko, A. Sheptulina, O. Drapkina, N. Mitkovskaya

**OSTEOSARCOPENIA AND ARTERIAL HYPERTENSION: CURRENT APPROACHES TO THE PROBLEM** ..... 1868

A. Dalgatova, D. Torshkheeva, E. Abdulgalimova, M. Abdulgamidov, T. Aminov, A. Isaeva

**INFLUENCE OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION** ..... 1876

M. Kazakova

**CELLULAR STRUCTURE OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN THE ARTERIAL WALL** ..... 1881

D. Ruzanov, I. Malakhova, A. Semyonov, V. Pisarik

**THE CONCEPT OF HARM REDUCTION FROM NON-COMMUNICABLE DISEASE RISK FACTORS AS THE BASIS OF THE NATIONAL PUBLIC HEALTH POLICY OF THE REPUBLIC OF BELARUS** ..... 1885



### Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады представить вам новый номер научно-практического журнала «Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски». В журнале традиционно публикуются статьи, посвященные актуальным научно-практическим проблемам профилактики, диагностики и лечения болезней системы кровообращения. Уверена, что вам будут интересны представленные материалы о новых подходах к стратификации сердечно-сосудистого риска и прогнозированию исходов при коморбидных заболеваниях, о патогенетических особенностях болезней системы кровообращения, морфологии атеросклеротических бляшек и сосудистой стенки, о результатах инновационных рентгенэндоваскулярных и кардиохирургических вмешательств, доступных для белорусских пациентов.

Кардиология и кардиохирургия в нашей стране стремительно развиваются. Современные высокотехнологичные методы диагностики и лечения широко внедряются в практическую деятельность региональных кардиологических центров. В течение ближайшего месяца будет введен в эксплуатацию новый корпус гибридной хирургии РНПЦ «Кардиология», к моменту его открытия в основном здании Центра успешно завершилась модернизация коечного фонда путем создания 6 палат интенсивной терапии, оснащенных современным оборудованием для оказания специализированной медицинской помощи пациентам кардиологического профиля. Подготовлены новые клинические протоколы и руководства. Проведены два масштабных международных научно-практических мероприятия, в каждом из которых приняли участие очно и в онлайн формате более 2500 врачей: кардиологический форум, посвященный 45-летию РНПЦ «Кардиология» и выполнению 500-й трансплантации сердца в Республике Беларусь, а также конференция «Актуальные вопросы кардиологии, аритмологии и кардиохирургии» совместно с Пленумом Белорусского научного общества кардиологов. Начата реализация инновационного проекта по организации на базе РНПЦ «Кардиология» центра кардиогенного шока. На текущий момент мы многого достигли, но еще больше нам предстоит сделать, объединив усилия кардиологического сообщества с врачами общей практики и других специальностей на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Я выражаю искреннюю благодарность и глубокую признательность всем коллегам, которые считают важным и необходимым поддерживать наши общие цели и участвовать в их реализации. Желаю вам здоровья, профессиональных и научных побед, упорства и крепости духа в столь непростое время.

*Заместитель директора РНПЦ «Кардиология»  
по международному сотрудничеству  
и аналитической работе, профессор кафедры  
кардиологии и внутренних болезней БГМУ,  
доктор медицинских наук, доцент*  
Григоренко Елена Александровна

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1742>

# СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 3). ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

**С.П. Соловей**

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 616.12-009.72-085

**Ключевые слова:** *необструктивное поражение, микрососудистая дисфункция, эпикардальный вазоспазм, микрососудистая стенокардия, вазоспастическая стенокардия.*

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** С.П. Соловей. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных артерий (Часть 3). Лечебная тактика на современном этапе. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1742–1757.

Основной причиной стенокардии у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий (КА) является вазомоторная дисфункция, включающая различные патофизиологические эндотипы: макро- или микрососудистый вазоспазм, сниженную микрососудистую вазодилатацию или повышенное сопротивление, а также их сочетания. Такие пациенты имеют не только персистирующие симптомы стенокардии, что приводит к частым госпитализациям и повторным диагностическим обследованиям с целью выявления обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), но и повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Стандартная антиангинальная терапия при этом оказывается менее эффективной, а разработка новых, специфических для данного варианта ИБС фармакологических средств все

еще остается неудовлетворенной потребностью. В то же время показано, что соблюдение соответствующего конкретному эндотипу заболевания лечебного протокола улучшает контроль симптомов и качество жизни.

Лечение пациентов включает мероприятия по модификации образа жизни с контролем кардиоваскулярных факторов риска и антиангинальную терапию, для таргетного назначения которой необходима точная, в большинстве случаев инвазивная, диагностика патофизиологического эндотипа. Важной составляющей терапии является немедикаментозное воздействие, особенно у пациентов с рефрактерной стенокардией. В статье рассмотрены различные, в том числе экспериментальные, варианты лечения и их обоснование у пациентов со стенокардией без обструктивного поражения КА.

## ANGINA WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE (Part 3). MODERN TREATMENT STRATEGIES

**S. Solovey**

Scientific and Practical Centre "Cardiology" Minsk, Republic of Belarus

**Key words:** *non-obstructive lesion, microvascular dysfunction, epicardial vasospasm, microvascular angina, vasospastic angina.*

**FOR REFERENCES.** S.P. Solovey. Angina without obstructive coronary artery disease (Part 3). Modern treatment strategies. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1742–1757.

The main cause of angina in patients without obstructive coronary artery (CA) disease is vasomotor dysfunction, including various pathophysiological endotypes: macro- or microvascular vasospasm, reduced microvascular vasodilation or increased resistance, as well as their combinations. Such patients not only have persistent angina symptoms, leading to frequent hospitalizations and repeated diagnostic tests for obstructive coronary heart disease (CHD), but also an increased risk of adverse cardiovascular events. In such cases, standard antianginal therapy turns out to be less effective, and the development of new pharmacological agents specific for this variant of CHD still remains an unsatisfied need. At the same

time, it has been shown that compliance with the treatment protocol corresponding to a specific disease endotype improves symptom control and quality of life.

Treatment of patients includes lifestyle modification measures with control of cardiovascular risk factors, and antianginal therapy, the targeting of which requires accurate, in most cases invasive, diagnosis of pathophysiological endotype. An important component of the treatment process is a non-drug effect, especially in patients with refractory angina pectoris. The article discusses various treatment options (including experimental) and their rationale in patients with angina pectoris without obstructive lesions of the CA.

Все большее внимание исследователей привлекают пациенты с симптомами стенокардии и / или ишемией миокарда, выявляемой при проведении функционального тестирования, но с отсутствием стенозирующего ( $\geq 50\%$  просвета эпикардиальных артерий) коронарного атеросклероза в качестве причины этих состояний. Как уже было обозначено в предыдущей части статьи, подобным клиническим паттернам даны определения ANOCA / INOCA (Angina / Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease) – стенокардия / ишемия без обструктивного поражения коронарных артерий (КА), основу которых составляют вазомоторные нарушения, или дисфункция. Формирование патофизиологических эндотипов данной патологии в виде нарушения микрососудистой вазодилатации (нарушение вазодилаторной способности, повышение микрососудистого сопротивления) или эпикардиального / микрососудистого вазоспазма обуславливает клинику **микрососудистой стенокардии (МСС) или вазоспастической стенокардии (ВСС)** соответственно [1]. Коронарная вазомоторная дисфункция является широко распространенной причиной стенокардии и встречается по данным наиболее крупных исследований приблизительно у 47% женщин (от 34% до 65%) и 30% мужчин (от 14% до 36%) с равным соотношением по полу в абсолютном выражении [2]. Так, в проспективном регистре ACC-NCDR пациентов со стенокардией, которым проводилась инвазивная коронароангиография (КАГ), частота необструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) составила 51% у женщин и 32% у мужчин [3]. Тем не менее, несмотря на такую распространенность, на практике диагностика вариантов INOCA происходит достаточно редко, так как стандартные протоколы стресс-тестирования и КАГ не предназначены для верификации вазомоторных нарушений, а нацелены на обнаружение с определенной чувствительностью и специфичностью стенозирующего поражения КА. В отсутствие последнего, продолжения исследования альтернативных причин заболевания вероятнее всего в дальнейшем не будет и поэтому часто пациенты лишаются патогенетической терапии. Лишь половина из них получает такие базовые сердечно-сосудистые средства, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II),  $\beta$ -адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), статины [4]. К тому же неизвестна и интенсивность лечения – как часто назначаются максимально переносимые дозы ИАПФ/АРА II и статинов. В то же время адекватное лечение является крайне необходимым для уменьшения симптомов стенокардии, повышения качества жизни, а также улучшения сердеч-

но-сосудистого прогноза заболевания, который в этой когорте не является столь благоприятным в отношении риска развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистой смерти и сердечной недостаточности, как было принято считать ранее. Например, в ретроспективном регистре Восточной Дании, включавшем 11 223 пациентов со стабильной стенокардией, установлено 1,52-кратное и 1,85-кратное увеличение риска неблагоприятных событий среди лиц с ангиографически неизменными КА или стенозированными до 50%, соответственно, в сравнении со здоровыми [4]. Замечено, что женщины чаще имеют необъяснимо более высокий показатель смертности после перенесенного ИМ с подъемом сегмента ST, что может быть связано как с анатомическими особенностями сосудистого русла (меньший диаметр сосудов, менее выражен коллатеральный кровоток), так и с наличием коронарной микрососудистой дисфункции (МСД). Из 917 пациенток со стенокардией развитие ИМ или сердечно-сосудистой смерти через 10 лет наблюдения отмечалось у 6,7% женщин без ИБС, у 12,8% – с необструктивной ИБС и у 25,9% – с обструктивной ИБС соответственно [5]. В 2018 году были опубликованы данные проведенного метаанализа, включавшего более, чем 35 000 пациентов с ANOCA, которые подтвердили худший прогноз развития ИМ и смерти у пациентов с необструктивным поражением по сравнению с неизменными КА [6].

Неудовлетворительным выглядит и качество жизни из-за хронических, рецидивирующих болевых приступов, плохо поддающихся профилактике традиционными антиангинальными лекарственными средствами, применяемыми при стенокардии, а также частых повторных госпитализаций, инвазивных КАГ с развитием на фоне этого у пациентов тревоги и депрессии. Интенсивность или частота симптомов могут быть настолько серьезными, что происходит ограничение повседневной, без физических перегрузок, деятельности. В связи с этим ANOCA сегодня представляет собой актуальную тему как клинического, так и научного интереса.

## **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СТЕНОКАРДИИ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

Отражением актуальности проблемы является включение в рекомендации Европейского общества кардиологов ESC (European Society of Cardiology) 2019 года по хроническим коронарным синдромам специального раздела, посвященного стенокардии в отсутствие ограничивающего кровотока об-

структивного поражения КА, с описанием двух наиболее частых форм – микрососудистой и вазоспастической и предлагаемой схемы лечения [7]. Еще одним международным согласованным документом, в котором также изложены варианты терапии, является консенсус мнений экспертов Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств EAPCI (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions) в сотрудничестве с Рабочей группой ESC по коронарной патофизиологии и микроциркуляции, одобренный Международной исследовательской группой по коронарным вазомоторным расстройствам COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study) [8]. Общим и принципиально важным в представленных рекомендациях является констатация необходимости соблюдения при данных формах стенокардии пациентоцентрического подхода, подразумевающего назначение стратифицированной, в зависимости от патофизиологического эндотипа заболевания, антиангинальной терапии. Такая тактика имеет доказанный позитивный клинический результат, обеспечивает снижение симптоматики и относительно устойчивое улучшение качества жизни, о чем будет сказано ниже. Однако, поскольку на практике точный механизм у конкретного пациента обычно не определяется, то и строгие различия в назначении лекарственных средств не соблюдаются, а выбор происходит с долей эмпиричности. Тем не менее, даже в случае подозрения на наличие вазомоторной дисфункции, когда установленные стандартизованные диагностические критерии соответствуют лишь вероятной МСС или ВСС, лечение необходимо начинать и в последующем корректировать, учитывая параметры гемодинамики (величину пульса, артериального давления), реакцию на терапию и побочные эффекты.

Одним из правил лечебной тактики пациентов с МСС является регулярная переоценка симптомов заболевания. Наиболее оптимальная частота проведения повторных осмотров – 1 раз в месяц, во время которых осуществляется коррекция доз или добавление других лекарственных средств, а также контроль нежелательных явлений. Такой подход продиктован симптоматикой, отличающейся большой вариабельностью по характеру и интенсивности проявлений, и сложностью индивидуального подбора эффективной терапии.

Помимо медикаментозного лечения необходимо включать немедикаментозные методы коррекции кардиоваскулярного риска, мотивируя пациента на совместное участие в лечебном процессе.

## МОДИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Традиционные факторы риска (ФР) ИБС не всегда могут объяснить возникновение МСС или ВСС. В частности, наличие коронарной МСД с ними ассоциируется лишь частично (приблизительно в 20% случаев), что было продемонстрировано в исследовании WISE [9], где обнаружить эти факторы удавалось не у всех. Сделан вывод о том, что новые маркеры риска, например, воспалительные, могут быть также задействованы в патогенезе заболевания. Известно, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (маркера воспаления) повышен у лиц с МСС и коррелирует с количеством эпизодов ишемии миокарда. В этой связи к специфическим ФР развития МСД, например, относят ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника. Кроме того, выделяют и гендерспецифические ФР, такие как преэклампсия, гестационная гипертензия и сахарный диабет, повторные спонтанные аборт, статус менопаузы, которые также могут играть роль в развитии МСС. Поэтому важно при опросе пациента тщательно собирать анамнез жизни с уточнением этих и других отягощающих компонентов.

В отношении ВСС считается, что классические ФР плохо коррелируют с развитием заболевания, за исключением курения, обуславливающего нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации КА. Также спровоцировать приступы стенокардии могут прием или, наоборот, резкий отказ от алкоголя, умственное перенапряжение/стресс, гипервентиляция или переохлаждение, ряд лекарственных стимуляторов, химиотерапия. Тем не менее доказано, что традиционные сердечно-сосудистые ФР, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, курение, гиподинамия, ожирение участвуют не только в формировании стенозирующего атеросклероза эпикардиальных артерий, но и способствуют функциональным вазомоторным нарушениям и структурному ремоделированию микроциркуляторного русла. В этой связи рекомендации по изменению образа жизни и управлению имеющихся факторов с помощью **статинов, антигипертензивных и гипогликемических** лекарственных средств следует считать неотъемлемыми компонентами любого выбранного терапевтического подхода, независимо от того, выявлены ангиографически интактные или атеросклеротически измененные, нестенозированные КА у лиц с ANOCA [7].

Модификация образа жизни должна проводиться согласно общепринятым правилам кардиоваскулярной профилактики, включая рекомендации по нормализации веса,

диете с высоким содержанием клетчатки, фруктов и овощей, прекращению курения, соблюдению регулярной физической активности. Особо следует подчеркнуть, что при подозрении на спазм эпикардиальных КА, как причины ВСС, пациенту должно быть настоятельно предложено отказаться от курения, которое, как уже было сказано выше, является и доказанным ФР, и триггером вазоспазма. Необходимо научить пациентов справляться со стрессом/внешними раздражителями, подключая консультативную помощь психолога.

*Контроль сердечно-сосудистых ФР*, проявляя аддитивный эффект, очень часто позволяет добиться лучшего клинического результата антиангинальной терапии в лечении микрососудистой и вазоспастической стенокардии.

Коррекция артериального давления у пациентов с INOCA выполняет задачу не только снижения сердечно-сосудистых осложнений как таковых, но и замедления прогрессирования патологических изменений микрососудистого звена коронарного кровотока, определяющих клиническую картину заболевания, а соответственно – способствует снижению частоты и выраженности ангинозных симптомов. Однако для достижения последнего необходим жесткий контроль давления с удержанием целевого в пределах 120/70 мм рт. ст. Считается, что именно такая регуляция уровня давления, не допускающая при этом избыточного снижения, обеспечивает в ряде случаев уменьшение или предотвращение приступов стенокардии.

В вопросе выбора гипотензивных лекарственных средств необходимо соблюдать упомянутый выше принцип стратифицированной терапии, в соответствии с которым оптимальный вариант будет определяться в первую очередь преобладающим патогенетическим механизмом симптомов заболевания. Вазоспастический характер боли подразумевает приоритет БКК. Назначение ИАПФ при наличии признаков дисфункции микрососудов может повысить резерв коронарного кровотока (РКК), что было установлено, например, при назначении квинаприла в дозе 80 мг/день в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании женщин с INOCA и величиной резерва < 3,0 [10]. В отношении функционального состояния эпикардиальных КА также продемонстрировано позитивное влияние ИАПФ/АРА II, заключающееся в подавлении вазоспастической реакции, вызванной ангиотензином II [11]. Обе группы лекарственных средств, если имеется необходимость, можно комбинировать.

Положительный вазопротекторный эффект ИАПФ/АРА II проявляется улучшением функционального состояния сосудистого эндотелия, нарушение которого выступает

ключевым звеном развития INOCA. Этим же плейотропным эффектом, дополнительным к гиполипидемическому, обладают статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), широко применяемые в программах лечения и профилактики ИБС. Опосредованная воспалением активация эндотелиальных клеток сопровождается потерей барьерной функции макро- и микрососудистого эндотелия с повышенной продукцией активных форм кислорода, молекул межклеточной адгезии, формированием протромботического состояния с активацией и образованием конгломератов тромбоцитов, лейкоцитов и развитием в дальнейшем вазомоторных нарушений. Доказано, что противовоспалительное действие статинов, как один из механизмов коррекции эндотелиальной дисфункции, положительно сказывается на эффективности терапии при назначении и пациентам со сниженным РКК, и с явлениями вазоспазма [12]. Ряд опубликованных исследований показал возможность частично предотвращать коронарный вазоспазм у лиц с ВСС на фоне приема статинов и снижать частоту приступов стенокардии [13].

Способность активировать фермент эндотелиальную синтазу оксида азота (NO) и тем самым повышать биодоступность молекулы NO является еще одним из свойств статинов. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с неизменными КА и признаками ишемии во время нагрузочных проб было продемонстрировано позитивное влияние статинов на переносимость физической нагрузки и уменьшение зоны дефекта перфузии при проведении стресс-теста, как отражение данного эффекта. Подобные изменения сопровождались улучшением качества жизни обследуемых [14].

Влияние статинов на выживаемость пациентов с INOCA отчетливо прослеживается при осуществлении анализа течения и исходов ИМ у лиц с необструктивным поражением КА. Так, объединенные результаты нескольких исследований показали более низкий уровень смертности и развития повторного инфаркта спустя 30 суток при лечении статинами пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на фоне необструктивной ИБС [15]. Данные длительного наблюдения 9136 выживших с ИМ и необструктивным коронарным атеросклерозом в исследовании SWEDENHEART также подтвердили благотворное влияние статинов на частоту основных сердечно-сосудистых событий (смертность, ИМ, ишемический инсульт, сердечная недостаточность). Поэтому данная группа лекарственных средств является важной составляющей улучшения прогноза жизни и должна быть включена в лечение.

Одним из ФР микрососудистой дисфункции является гиперхолестеринемия, нали-

чие которой ассоциировано со сниженным РКК еще на ранних стадиях атеросклеротического поражения КА, до видимых ангиографических изменений. Более того, уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности обратно пропорциональны величине коронарного резерва, независимо от тяжести атеросклероза или количества пораженных артерий. В исследовании показано, что наличие выраженной гиперхолестеринемии ведет к расстройству микрососудистой функции у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, что в первую очередь связано с развитием на фоне повышенного перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации артериол [16]. Причем влияние гидроперекисей происходит через снижение выработки и функциональной активности фермента эндотелиальной NO-синтазы, а также низкую в этих условиях биодоступность NO. Исходя из выше перечисленного, назначать статины следует в дозах, обеспечивающих достижение целевых уровней липидов крови.

Несмотря на то, что МСС и ВСС являются формами ИБС, что предполагает применение антитромботических лекарственных средств, тем не менее, в обновленных в 2019 году рекомендациях ESC по хроническим коронарным синдромам указывается, что аспирин в дозе 75–100 мг ежедневно *может быть* рассмотрен у пациентов без ИМ или реваскуляризации в анамнезе, но при наличии подтвержденного визуализацией диагноза ИБС (класс и уровень доказательств Ib C). Другими словами, у пациентов без перенесенных сердечно-сосудистых событий назначение аспирина происходит по усмотрению врача, так как польза применения в этом случае является недостаточно подтвержденной научными исследованиями [17]. В этих же рекомендациях указывается, что «эффективность и безопасность аспирина или альтернативной антитромботической терапии у пациентов с умеренной степенью проявления атеросклероза, например, обнаруженной при мультиспиральной компьютерной КАГ (МСКТ-КАГ), требует дальнейшей оценки, включая влияние на частоту возникновения злокачественных новообразований, а также сердечно-сосудистые события». Поэтому у пациентов с ИБС без обструктивного поражения КА показана антитромботическая терапия препаратами, обсуждаются и нередко при ВСС игнорируется, за исключением случаев выраженного необструктивного атеросклероза, высокого коронарного кальциевого индекса или же обнаружения некальцифицированных атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным МСКТ-КАГ, а также положительных диагностических стресс-тестов. Однако следует

отметить, что практически все пациенты с ANOCA имеют те или иные признаки коронарного атеросклероза. Например, в одном из исследований женщин со стенокардией без обструктивного поражения, у которых в 69,6% случаев по данным КАГ артерии были интактны, проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования выявило отсутствие атеросклеротических изменений (толщина комплекса интима-медия < 0,5 мм) лишь у 21% из них, что говорит о высокой распространенности положительного ремоделирования КА, но при этом с сохраненным размером просвета сосуда ангиографически [18]. Поэтому развитие, например, очагового спазма в месте расположения АСБ является убедительной демонстрацией того, что назначенная пациенту превентивная антитромботическая терапия будет более чем оправдана.

Следует учитывать также тот факт, что сосуществование коронарной МСД и необструктивного атеросклероза – наиболее частый анатомический вариант патологии. А поскольку разрыв и тромбоз АСБ обычно происходят при гемодинамически незначимых стенозах, то такое сочетание является более угрожающим, чем МСД на фоне неизменных КА, так как имеется обширный субстрат для эрозии или разрыва АСБ, что также подчеркивает необходимость в антитромботической защите пациентов с ANOCA. Кроме того, в экспериментальных работах установлено, что адгезия тромбоцитов в интактных воспаленных микрососудах происходит без необходимости обнажения внеклеточного матрикса, то есть субэндотелия. Несмотря на то, что ряд вопросов патогенеза микрососудистого тромбоза и риска его развития еще не раскрыт, известно, что окислительный стресс с привлечением лейкоцитов к эндотелию на фоне активации эндотелиальных клеток являются общими механизмами последующей адгезии тромбоцитов в микрососудистом русле,

Таким образом, статины, ИАПФ (при переносимости – АРА II) в максимально переносимых дозах и аспирин, влияющие на описанные выше механизмы патогенеза INOCA (окислительный стресс, воспаление, эндотелиальная дисфункция, протромботическая активация, гормональная дисрегуляция), улучшают функцию коронарного, в том числе микрососудистого, эндотелия, состояние миокардиальной перфузии, а поэтому и симптоматику заболевания, одновременно имея возможность снижать риск неблагоприятных событий (рисунок 1) [8]. Однако, несмотря на приведенные факты, в полной мере говорить об этой терапии как о прогноз-модифицирующей скорее преждевременно, поскольку доказательная база конкретно для категории пациентов INOCA не достаточна и представлена отдельными не-

большими работами. Данные крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) влияния терапии на клинические исходы отсутствуют. В настоящее время еще не закончена 3 фаза РКИ **WARRIOR** (NCT03417388; предполагаемая дата завершения: 30 декабря 2023 г.) – Women’s Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive Coronary Artery Disease, целью которого является изучение возможности снизить неблагоприятные сердечно-сосудистые события у женщин с наличием объективных признаков INOCA при назначении интенсивного лечения максимально переносимыми дозами ИАПФ совместно с высокоинтенсивными дозами статинов и аспирином в сравнении с обычной терапией [19].

## СТРАТИФИЦИРОВАННАЯ АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Для того, чтобы у пациентов с ANOCA достичь эффекта от проводимого лечения необходимо максимально воздействовать на доминирующий механизм ишемии/стенокардии [7], которыми могут быть **микрососудистые** или **эпикардиальные спазмы КА**, **нарушение микрососудистой вазодилатации** или **повышенное микрососудистое сопротивление** в результате структурного ремоделирования, а также различные сочетанные вариации. Нередко измененные артериолы одновременно имеют и чрезмерную чувствительность к вазоконстрикторным стимулам. В таком случае картина заболевания может быть сложной для распознавания точного механизма, представляя собой смешанный вариант или с доминирующим вазоспастическим компонентом и клиникой ВСС. Так, стенокардия покоя часто возникает в дополнение к жалобам, связанным с физической нагрузкой, что чаще всего обусловлено вазоспазмом [20]. Все перечисленные патофизиологические механизмы ишемии необходимо рассматривать в качестве потенциальных мишеней терапии.

Субъективно, по наличию у пациента стенокардии напряжения, стенокардии покоя, подразумевающей коронарный вазоспазм, или же сочетания симптомов, можно предположить механизм ишемии и эмпирически назначить антиангинальную терапию. Однако, как было показано в британском РКИ CorMicA (Coronary Microvascular Angina), комплексный подход к диагностике микрососудистой или вазоспастической стенокардии с применением коронарного функционального тестирования (КФТ) и последующим лечением, соответствующим установленному патофизиологическому эндотипу заболевания, превосходит по эффективности обычный терапевтический алгоритм [21]. Все со-

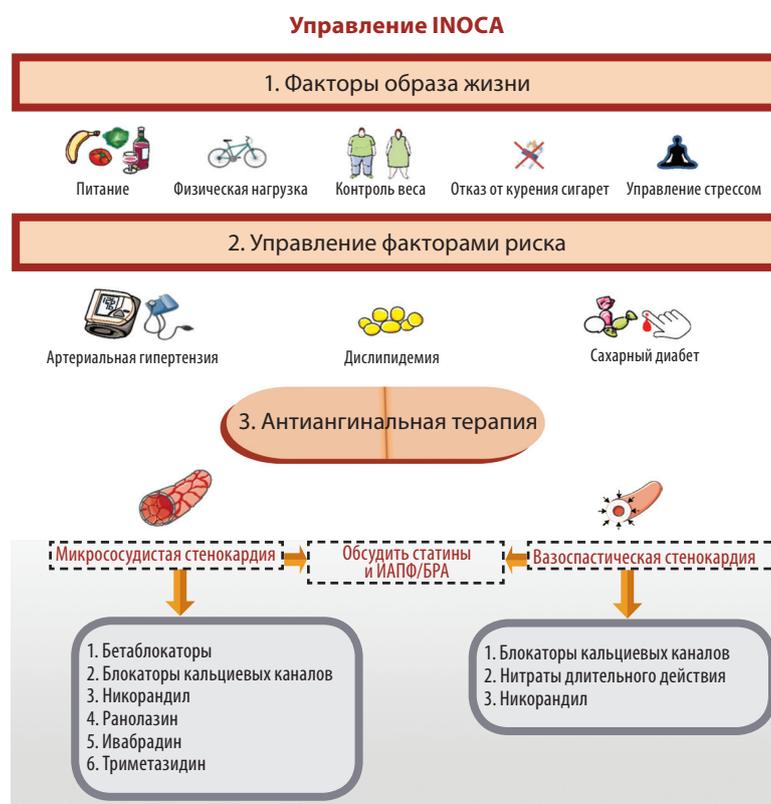
временные руководства для определения генеза стенокардии предлагают при наличии возможности лечебного учреждения проводить инвазивное тестирование коронарной реактивности (определение РКК, индекса микрососудистого сопротивления (ИМСС), ацетилхолин-провокационный тест) у пациентов со стенокардией и отсутствием обструкции эпикардиальных КА по данным КАГ [7, 8].

## Микрососудистая стенокардия

В основе симптомов МСС лежит развитие МСД в отсутствии каких-либо других заболеваний сердца (первичная микрососудистая недостаточность) как следствие изменений структуры микрососудов (и соответствующего снижения коронарного резерва и/или повышения микрососудистого сопротивления) и/или в результате нарушения функции микрососудов.

• Структурные нарушения, или *структурный эндотип* заболевания, представляют собой ремоделирование микрососудистого русла, что и обуславливает клинику МСС. Например, изменение строения стенки ар-

Рис. 1. Управление INOCA



Примечания:

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, INOCA – ишемия без обструктивного поражения КА.

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [8].

териол с пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток и периваскулярным фиброзом или разрежение капилляров, развивающееся в результате длительно существующего низкого уровня или доступности NO [22, 23]. Возможна перестройка внеклеточного матрикса с развитием фиброза миокарда. Так, избыточное отложение в интерстиции фибронектина и коллагена ведет к увеличению расстояния от капилляра до рядом расположенных кардиомиоцитов, а в дальнейшем – к развитию гипоксии клеток во время осуществления физической нагрузки и появлению симптомов стенокардии.

О наличии структурного эндотипа МСС можно думать, если у пациента по данным коронарного функционального тестирования (КФТ) имеется недостаточная микрососудистая вазодилатация, о чем будет свидетельствовать низкий РКК (< 2) и/или повышенный ИМСС (≥ 25 ед.), но при этом результат теста на вазоспазм с ацетилхолином – отрицательный. В таком случае лечение должно быть направлено, во-первых, на противодействие структурным изменениям с помощью упомянутых выше **статинов, ИАПФ/АРА** и мероприятий по **модификации образа**

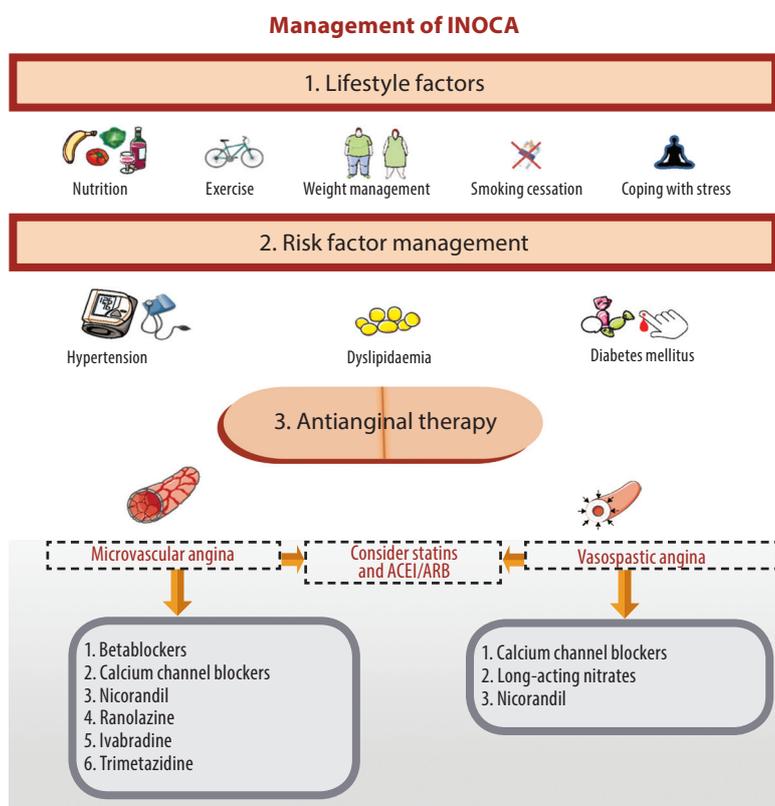
**жизни** (включающих обязательную коррекцию массы тела) для ремоделирования микрососудов и уменьшения резистентности. Во-вторых, на профилактику приступов стенокардии напряжения путем снижения потребности миокарда в кислороде в условиях ограниченной его доставки. Для этой цели показаны ББ, селективные (бисопролол, небиволол) или с дополнительной α-блокирующей активностью (карведилол).

При применении ББ уменьшение частоты сердечных сокращений и соответствующее снижение потребления кислорода миокардом с увеличением времени диастолического наполнения желудочков сердца способствует улучшению симптомов и признаков ишемии. Кроме того, наличие дополнительных свойств некоторых представителей этой группы лекарственных средств, помимо влияния на гемодинамические параметры, позволяет у пациентов с МСС получить больше преимуществ от лечения. Так, карведилол улучшает функцию эндотелия и увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию в ответ на физическую нагрузку, тем самым повышая ее переносимость. В настоящее время продолжается исследование NIRVANA (Study to Evaluate Effect of Nebivolol on Angina in Women With Microvascular Disease. NCT01665508.), в котором у женщин с верифицированной МСС изучается эффективность небиволола, высокоселективного β<sub>1</sub>-адреноблокатора с сосудорасширяющим действием за счет стимуляции продукции эндотелием NO. В ранее проведенных исследованиях показано, что внутрикоронарное введение небиволола увеличивает РКК как у здоровых лиц (за счет снижения коронарного кровотока в покое и, тем самым, повышения коронарного резерва), так и у пациентов с ИБС за счет повышения величины максимального кровотока на фоне индуцируемой гиперемии [24].

Таким образом, в качестве **терапии 1-й линии** при МСС, которая в подавляющем большинстве случаев является стенокардией напряжения, в отсутствие противопоказаний следует рассмотреть начальную терапию **ББ**. В последующем, при сохранении симптомов или наличии противопоказаний, применяются **БКК**, дигидропиридиновые и/или недигидропиридиновые.

Считается, что недигидропиридиновые БКК эффективны как при структурном эндотипе МСС, так и при коронарном вазоспазме, а поэтому можно использовать в качестве препаратов 1-й линии, если вазоспазм нельзя исключить клинически, а инструментальная диагностика, в том числе инвазивная, не выполнима. Известно, что симптомы ВСС обычно возникают в покое и, как правило, ночью или в ранние утренние часы. В то же время стенокардия на фоне физической нагрузки

Figure 1. Management of INOCA



Notes:  
ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; INOCA, Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease.

Adapted from: Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur.Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [8].

также может быть вызвана спазмом сосудов. Подобная симптоматика наблюдается и при смешанных формах заболевания. Если в этих случаях ориентироваться только на клинические проявления, то невозможно правильно различить, обусловлены ли они вазомоторной дисфункцией, или же обструктивным поражением КА. Данные первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования дилтиазема у пациентов с ANOCA EDIT-CMD (Эффективность дилтиазема для улучшения коронарной микрососудистой дисфункции; NCT04777045) демонстрируют влияние препарата на механизмы коронарной вазомоторной дисфункции. Эффективность лечения оценивалась по динамике приступов стенокардии, качества жизни пациентов, а также инвазивно – по результатам КФТ, проведение которого позволило из 126 участников верифицировать 99 пациентов с ANOCA. Из них, в свою очередь, 85 человек были рандомизированы для получения дилтиазема (до 360 мг/сут.) или плацебо. Спустя 6 недель улучшение результатов КФТ не отличалось между группами (21% против 29% соответственно,  $P = 0,46$ ), однако снизилась частота вазоспазма. Что интересно, у большего количества пациентов, получавших дилтиазем, клиника эпикардиального вазоспазма регрессировала до микрососудистого или вообще нивелировалась за период наблюдения (47% против 6% соответственно,  $P = 0,006$ ). Однако существенных межгрупповых различий по данным Сиэтлского опросника стенокардии или качества жизни при этом не выявлено.

Отдельного внимания заслуживает рекомендация использования комбинации дилтиазема с низкими дозами небиволола или бисопролола у женщин в перименопаузе, что может быть более эффективным для уменьшения симптомов стенокардии, нежели раздельное назначение [25]. Известно, что коронарные вазомоторные нарушения с симптомами МСС широко распространены у женщин и в первую очередь – среднего возраста. Снижение уровня эстрогенов с наступлением менопаузальной гормональной перестройки часто сопровождается вегетативной дисфункцией. Это проявляется быстрым ускорением частоты сердечных сокращений во время выполнения физической нагрузки, при ходьбе, провоцируя стенокардию.

В целях купирования приступов стенокардии применяются короткодействующие нитраты. Однако эффект неустойчивый и достигается не у каждого. Также слабо эффективны при МСС и длительно действующие формы, которые часто плохо переносятся или даже усугубляют симптоматику по причине развития синдрома обкрадывания, так как основной точкой приложения для реализации гемодинамического эффекта нитратов

(помимо расширения вен и снижения преднагрузки) являются крупные эпикардиальные КА [26]. Еще в 90-х годах появились публикации о так называемом «парадоксе нитратов» у пациентов со стенокардией и ангиографически нормальными КА [27]. В целом, наблюдательные данные говорят о том, что эффективность обеих форм препаратов, в том числе пластырей с нитроглицерином, отмечают не более 50% пациентов с МСС. Поэтому данную группу лекарственных средств не рекомендуют назначать лицам со структурным эндотипом заболевания, прибегая лишь в случаях отсутствия желаемого эффекта от предыдущей терапии или противопоказаний к ней – в качестве **терапии 2-й линии**.

Антиангинальным средством, снижающим потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, избирательно блокируя If-каналы синоатриального узла, является **ивабрадин**. В отличие от ББ, ивабрадин не оказывает отрицательного инотропного действия и не вызывает вазоспазм. Несмотря на широкое использование препарата при стабильной стенокардии на фоне обструктивной ИБС, исследований у пациентов с МСД недостаточно. В одном из них показано уменьшение приступов стенокардии, но отсутствие влияния на РКК, что может означать связь улучшения симптомов с его классическим отрицательным хронотропным эффектом [28]. В других исследованиях ивабрадин повышал коронарный резерв, измеряемый инвазивно, что свидетельствует о действительно улучшенной функции микрососудов и возможности включить препарат в арсенал лекарственных средств 2-й линии терапии при МСС.

Таким образом, перечисленное лечение направлено на достижение эффективной вазодилатации и снижение потребности миокарда в кислороде.

- *Функциональные нарушения, или функциональный эндотип* заболевания, проявляются дисфункцией артериол в виде низкого вазодилататорного резерва (низкий РКК) и/или спазма. Доминирующими механизмами при этом являются снижение выработки эндотелием NO или его биодоступности. Однако достаточно часто наблюдается повышение сосудистого тонуса, опосредованное влиянием прежде всего эндотелина-1 (ЭТ-1). Кроме того, может быть увеличена чувствительность к сосудосуживающим стимулам, таким как ЭТ-1, серотонин, что также является причиной возникновения микрососудистого спазма.

В зависимости от целостности эндотелия и реактивности окружающих сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) во время проведения провокационного КФТ с ацетилхолином у пациентов можно наблюдать

либо вазодилатацию, либо вазоконстрикцию. Дифференциальные диагностические признаки, характерные для микрососудистой эндотелиальной дисфункции и эпикардального вазоспазма, подробно описаны в предыдущей части статьи [1].

Лечение пациентов с микрососудистым спазмом должно осуществляться так же, как и пациентов с ВСС [29].

### **Вазоспастическая стенокардия**

Важную роль в развитии спазма эпикардиальных КА играет активность автономной нервной системы: повышенный тонус симпатического отдела, в том числе во время физической нагрузки, и/или парасимпатического, например, в ночное время. Тем не менее, основными механизмами ВСС являются эндотелиальная дисфункция и гиперактивность сосудистых ГМК, независимо от того, вовлечены эпикардиальные КА или микрососуды в патогенез заболевания [30]. В дисфункциональной эндотелии в ответ на ряд вазоактивных стимулов, таких, например, как ацетилхолин, серотонин, гистамин, выработка вазодилататора NO не происходит и эти субстанции воздействуют непосредственно на ГМК с развитием парадоксальной вазоконстрикции. Подтверждением является наличие нарушения эндотелий-зависимого высвобождения NO при спазме эпикардиальных КА. Известно также, что мышечное сокращение и расслабление опосредуется процессом фосфорилирования легкой цепи миозина ферментом ро-киназа. Обнаружена повышенная активность этого фермента у лиц с ВСС, что обуславливает гиперактивность сосудистых ГМК [31]. В ряде исследований рассматривается дисфункция аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых K<sup>+</sup>-каналов кардиомиоцитов в качестве еще одной причины симптомов коронарного вазоспазма [32].

Таким образом, антиангинальная терапия ВСС должна быть направлена на противодействие сокращению ГМК сосудов с помощью БКК и нитратов длительного действия. Терапией **1-й линии** являются **БКК**, как недигидропиридиновые (например, дилтиазем), так и дигидропиридиновые (например, нифедипин ретард, амлодипин), высокоэффективные для профилактики спазмов эпикардиальных КА и микрососудистых. Назначение БКК, а также статинов имеет прогностическое значение у пациентов с ВСС, предотвращая случаи внезапной сердечной смерти, развитие ИМ. Поэтому при выявлении эпикардиального или микрососудистого спазма проводится начальная терапия БКК, что помимо расслабления ГМК и снижения склонности к вазоспазму потенциально

снижает потребность миокарда в кислороде. При этом следует заметить, что нередко требуются высокие дозы (до 200 мг дилтиазема 2 раза в сутки) и даже комбинация недигидропиридиновых (дилтиазем) с дигидропиридиновыми (амлодипин) БКК.

**Нитраты** длительного действия являются оправданными препаратами **2-й линии** терапии при ВСС, в отличие от МСС.

Так как обнаружено, что **статины** усиливают эффект БКК и нитратов, некоторые авторы рассматривают их как препараты 1-й линии [33]. Такое позитивное влияние объясняется хорошо изученным плейотропным протективным воздействием статинов на эндотелий. Также следует помнить о необходимости проводить коррекцию эндотелиальной функции путем контроля сердечно-сосудистых ФР, модификацией образа жизни, о чем было сказано выше.

Назначать ББ в качестве монотерапии у пациентов с ВСС не следует во избежание провокации вазоспазма. Однако при сохранении симптомов в качестве средства 2-й линии целесообразно рассмотреть прием **никорандила**, который может быть эффективен как при МСС, так и у пациентов с ВСС. Препарат представляет собой сосудорасширяющее средство комбинированного действия за счет способности активировать фермент гуанилатциклазу (нитратоподобное действие) и АТФ)зависимые калиевые каналы, о роли которых в генезе вазоспазма уже упоминалось. В результате, кроме влияния на выработку NO, осуществляется воздействие и на сосудистые ГМК, что приводит к устойчивой вазодилатации.

Эффективность индивидуально подобранной терапии, стратифицированной в зависимости от установленного эндотипа заболевания, была изучена в исследовании CorMiCa (NCT04674449), результаты которого опубликованы в 2018 году в журнале Американского колледжа кардиологов. Целью являлась проверка возможности влияния на клиническое состояние пациентов с INOCA путем проведения КФТ (оценка РКК, ИМСС, фракционного резерва кровотока, ацетилхолин-провокационный тест) с последующим назначением соответствующего дифференцированного лечения. Пациенты без обструктивной ИБС были рандомизированы в группу стратифицированной медикаментозной терапии или в контрольную группу со стандартной терапией и фиктивным проведением КФТ. При наличии критериев МСС назначались ББ, БКК и дополнительно при необходимости – ранолазин или никорандил. В случае выявления признаков ВСС все получали БКК, пролонгированные нитраты и также при необходимости – никорандил. Спустя 6 месяцев и 1 год наблюдения отмечалось улучшение контро-

ля стенокардии со статистически значимой разницей в частоте приступов и улучшение качества жизни пациентов из группы стратифицированной терапии. В настоящее время проходят еще два более масштабных международных клинических исследования **iCORMICA** (NCT04674449) и **EXAMINE-CAD**, проверяющие эффективность стратифицированного, эндотип-специфического, протокола лечения.

Применяемый в исследовании **CorMiCa** **ранолазин** является антиангинальным средством, не обладающим гемодинамическим действием, но ингибирующим поздний натриевый ток внутрь клетки и внутриклеточную перегрузку кальцием, что улучшает диастолическую функцию миокарда и снижает микрососудистое сопротивление за счет уменьшения напряжения миокарда и компрессии интрамуральных сосудов. Препарат может быть использован как средство 2-й линии. В ряде небольших работ было показано увеличение перфузии миокарда на фоне приема ранолазина, улучшение функционального состояния эндотелия. Однако преимущества выявлены не во всех, чаще, когда регистрировалось очень выраженное снижение РЖК и отсутствовал вазоспазм [34].

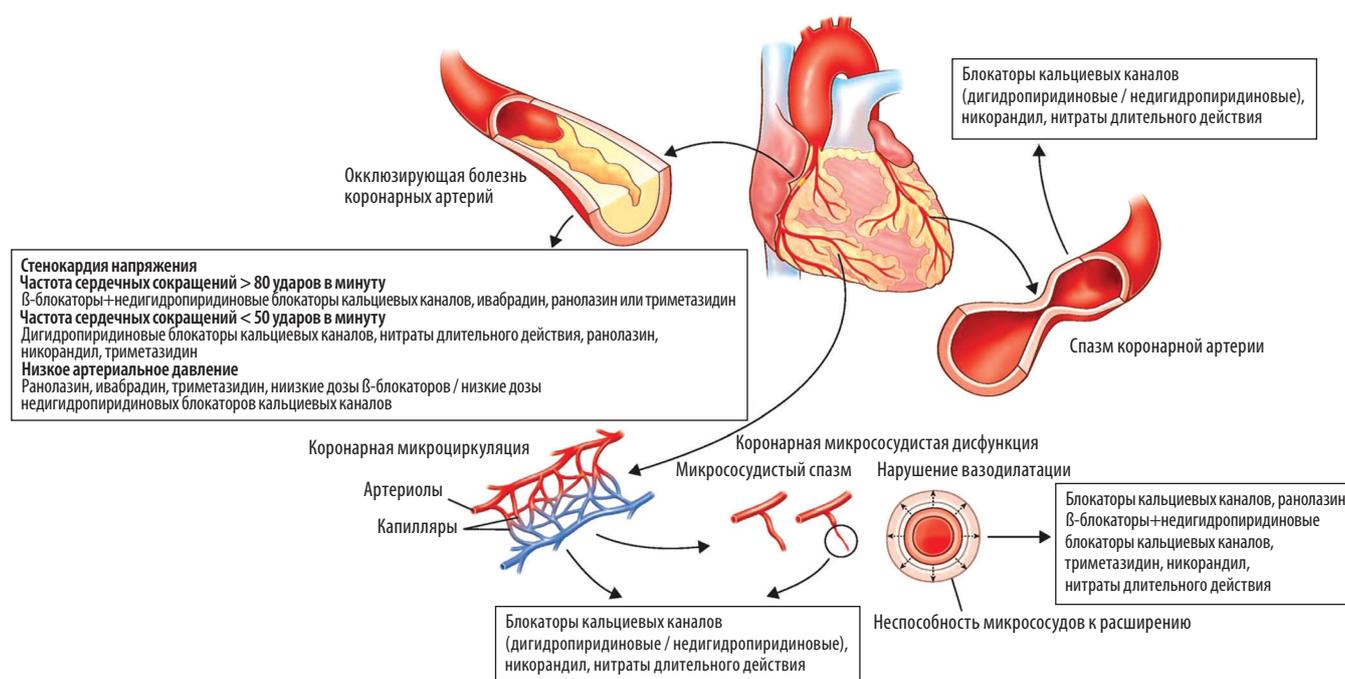
Еще одним антиангинальным средством 2-й линии терапии при МСС, лишенным гемодинамических эффектов, является **триметазидин**, который блокирует  $\beta$ -окисление жирных кислот и способствует окислению глюкозы, как менее энергозатратному процессу в условиях ишемии. Результаты при-

менения триметазидина у пациентов с МСС довольно противоречивы. Тем не менее, в ряде исследований указывается на увеличение общего времени физической нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST во время стресс-теста у пациентов после 4-недельного лечения [35]. Поэтому считается, что триметазидин является эффективным у лиц с МСС.

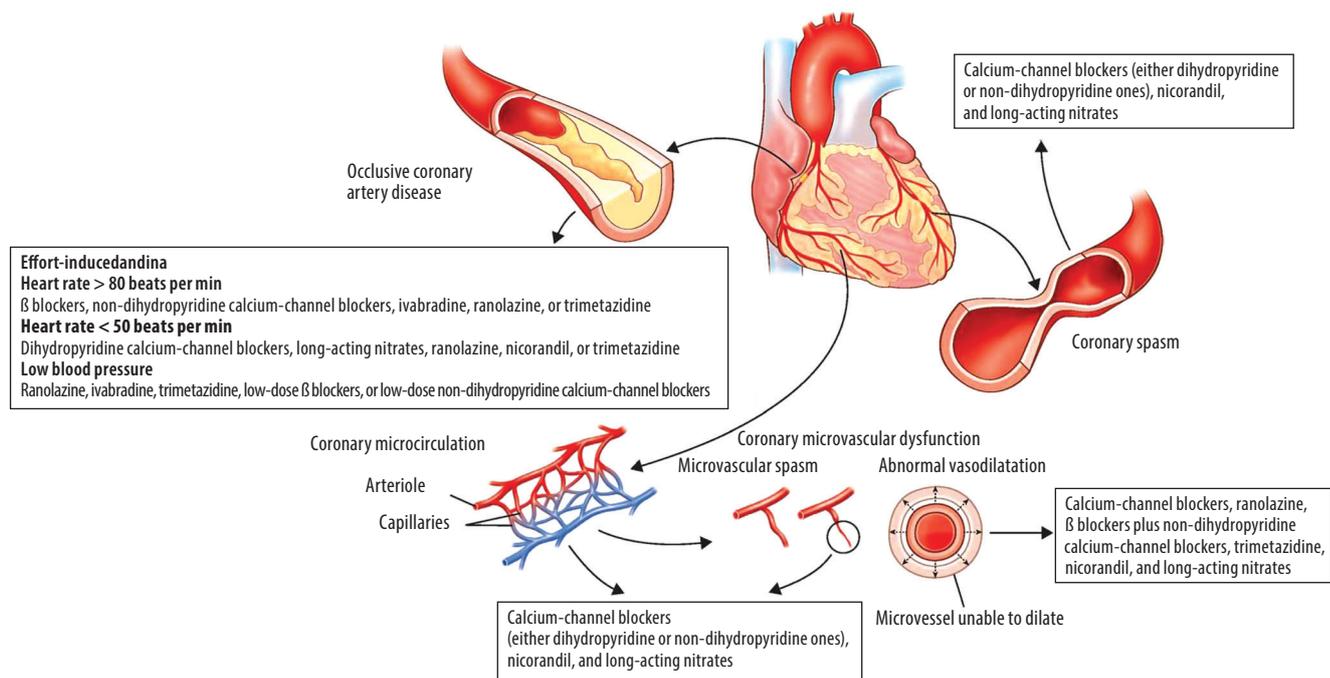
Все перечисленные антиангинальные лекарственные средства, назначаемые при различных формах стенокардии в зависимости от установленного эндотипа заболевания, представлены на рисунке 2 [36]. Важно помнить о возможности, а часто – необходимости, проводить медленное титрование доз, чтобы добиться лучшей переносимости лечения, достаточно ограниченного в своем выборе у пациентов с микрососудистой или вазоспастической стенокардией.

Нельзя не вспомнить о фармакологических средствах, используемых ранее очень часто в качестве антиангинальных исключительно у пациентов с МСС. К ним относятся производные **ксантина**, такие, как аминофиллин, параксантин, пентоксифиллин, теобромин, теofilлин и кофеин, которые действуют как антагонисты аденозина. В результате предотвращаются вазодилатация в неизмененных зонах и развитие синдрома обкрадывания в зонах вазомоторной дисфункции, а также происходит прямое обезболивающее действие. Симптомы стенокардии при этом улучшаются, но не всегда отмечается положительная динамика объективных признаков ишемии, электрокар-

Рисунок 2. Лечение стенокардии в соответствии с механизмами основного заболевания



Адаптировано из Ang D.T.Y., Berry C., Kaski J.C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. J. Nucl. Cardiol, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>. [36].



Adapted from Ang D.T.Y., Berry C., Kaski J.C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. J. Nucl. Cardiol, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>. [36].

Figure 2. Management of angina according to the underlying disease mechanisms

диограмма может не претерпевать никаких изменений [37]. В настоящее время эти препараты назначают крайне редко, в случае неудач с предшествующей терапией.

Результаты исследований свидетельствуют также о том, что у большинства пациентов с коронарной МСД можно обнаружить усиленное восприятие боли в ответ на различную стимуляцию, например, внутрикоронарное введение физиологического раствора или контрастного вещества, манипуляции с сосудистым катетером и регистрацию электрокардиограммы. Повышенная чувствительность сердца к боли определяет тяжесть симптоматики и рецидивы приступов стенокардии вне связи с объективной величиной микрососудистой ишемии. Иногда такая патологическая ноцицепция является единственной причиной заболевания. Поэтому на протяжении многих лет рассматривается возможность применения **трициклических антидепрессантов** (имипрамин, amitриптилин и нортриптилин), блокирующих множество рецепторов, в том числе мускариновые, ацетилхолиновые, оказывая модулирующее действие на захват норадреналина, антихолинергическое действие, вызывая висцеральный анальгетический эффект. В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований назначение имипрамина улучшало симптомы МСС, но не меняло в целом качество жизни, что может быть связано с развитием побочных явлений терапии [38].

### Смешанный (микрососудистый и вазоспастический) вариант стенокардии

Сочетание клинических симптомов, в основе которого лежат разные патофизиологические эндотипы заболевания, предполагает назначение лекарственных средств, действующих на разные патогенетические механизмы. Следует сказать, что, несмотря на достаточно большую распространенность смешанной картины вазомоторных расстройств (20% по данным исследования CorMiCa), имеется очень ограниченная информация о проводимых в этом направлении исследованиях, включая медикаментозную тактику. Тем не менее, можно думать, что в большинстве таких случаев БКК (дигидропиридиновые и/или недигидропиридиновые) являются препаратами 1-й линии, за которыми следуют никорандил и/или препараты 3-й линии ранолазин, триметазидин [36].

### НОВАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Все антиангинальные лекарственные средства разрабатывались и оценивались по эффективности действия с учетом обструктивного характера поражения КА. Ограниченную пользу при назначении пациентам с коронарными вазомоторными расстройствами можно объяснить разнообразием механизмов и клинических проявлений ANOCA.

По разным данным 25–50% продолжают страдать рецидивами стенокардии, в связи с чем крайне актуальной является разработка дополнительных фармакологических средств контроля симптомов заболевания [39].

В настоящее время походят исследования новые препараты, созданные для лечения и профилактики коронарного вазоспазма. Известно, что ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, выработка которого повышается при эндотелиальной дисфункции, формируя порочный круг и нарушая в конечном итоге адекватную перфузию миокарда. Уже проведено два небольших рандомизированных исследования у лиц с МСС с антагонистом рецепторов ЭТ-1 и получен положительный результат, обусловленный противодействием сосудосуживающему эффекту ЭТ-1 на коронарные микрососуды [40, 41]. В исследовании **PRIZE** (Precision Medicine With Zibotentan in Microvascular Angina) идет изучение влияния **зиботентана**, перорального селективного антагониста рецептора ЭТ-1, на симптомы МСС, продолжительность выполнения пациентом физической нагрузки во время стресс-теста и миокардиальный кровоток (NCT04097314). Уже можно сделать вывод о том, что терапия антагонистами ЭТ-1-рецепторов сопровождается улучшением вазомоторной функции эндотелия КА при неструктурном поражении и может представлять собой таргетное терапевтическое средство для пациентов как с эякардиальной, так и с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией. Однако необходимо получить подтверждение в более крупных клинических испытаниях.

Многообещающим является еще одно из инновационных лекарственных средств **фасудил**, который эффективен в предотвращении вызванного ацетилхолином вазоспазма [42].

Потенциально эффективными являются ингибиторы фосфодиэстеразы 3-го и 5-го типов **цилостазол** и **силденафил**. В многоцентровом рандомизированном исследовании показано, что у пациентов с ВСС и отсутствием эффекта от приема амлодипина цилостазол снижает частоту и интенсивность болевых приступов. При этом не отмечено клинически значимых побочных явлений [43]. В другом исследовании у женщин с МСС и РКК < 2,5 назначение силденафила значительно улучшало величину коронарного резерва.

Продолжаются клинические исследования, изучающие эффект **тикагрелора** на микроциркуляцию, обладающего сосудорасширяющим действием, опосредованным аденозином [44].

Также в последние годы в качестве возможного метода лечения были предложены **глифлозины**, имеющие свойство модулировать активацию эндотелиальных клеток

сосудов и функцию эндотелия. Наиболее изучена когорта пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, у которых коронарная МСД считается основным патогенетическим механизмом заболевания [45].

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на оптимальное медикаментозное вмешательство и изменение в соответствии с рекомендациями образа жизни, очень часто наблюдается рефрактерность течения стенокардии. По одним из данных, около 55% пациентов с МСС имеют рефрактерные симптомы, которые не облегчаются медикаментозной терапией [46]. Такая невысокая эффективность лечения явилась причиной поиска дополнительных нефармакологических методов терапии.

Программы **кардиореабилитации с индивидуальными протоколами** физических тренировок достигают сразу нескольких лечебных целей. Происходящая во время физической нагрузки адренергическая модуляция с повышением парасимпатической активности снижает порог восприятия боли, улучшая симптомы заболевания. Нормализуется диастолическое артериальное давление в покое. Происходит долговременная адаптация коронарного микрососудистого русла, стимулируется ангиогенез с увеличением плотности артериол и капилляров. В итоге увеличивается толерантность к физической нагрузке. При этом, даже несмотря на опосредованную нагрузкой гипертрофию миокарда, происходит увеличение максимального миокардиального кровотока на единицу ткани. Тем не менее, программа физической реабилитации, которая была бы адаптирована специально для лиц с ANOCA, пока не разработана. Регулярные тренировки, как показали данные опроса, часто оказываются тяжелыми по переносимости, а также нередко вызывают у пациентов опасения по поводу развития стенокардии во время выполнения, что само по себе влечет эмоциональное напряжение и болевые приступы. В свою очередь слишком интенсивная нагрузка ухудшает симптомы и часто сопровождается чрезмерной усталостью на следующий после занятий день. В этой связи рекомендуется предусматривать тщательную разминку перед основным комплексом упражнений (минимум 10 минут при 50–60 % максимальной интенсивности), чтобы избежать так называемой «стенокардии разогрева» [47].

Одним из многообещающих методов лечения считается клеточная терапия. Костномозговые клетки-предшественники спо-

состоят неоваскуляризации и, следовательно, улучшению перфузии миокарда, что было установлено в подисследованиях двух РКИ пациентов с острым ИМ (REPAIR-AMI и TOPCARE). В настоящее время для оценки эффективности клеток CD34+ непосредственно при МСС продолжаются исследования CLBS14 (NCT03508609) и исследование CD34 (NCT03471611), результаты которых позволят более точно охарактеризовать пользу и выгоду внедрения данного инновационного метода в практику.

У лиц с патологической ноцицепцией может оказать положительный эффект **когнитивно-поведенческая терапия**. Еще одним вариантом облегчения симптомов, улучшения качества жизни является **чрескожная стимуляция спинного мозга**, модулирующая ноцицептивные сигналы и уменьшающая ишемию посредством антиадренергического эффекта. За счет стимуляции высвобождения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты происходит ингибирование собственных сердечных нейронов, снижение эфферентной симпатической активности и улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. В результате снижается потребность миокарда в кислороде и улучшается коронарная перфузия. Этот вид лечения ранее часто рассматривали при тяжелых и рефрактерных симптомах. Однако накопленная база исследований сви-

детельствует о неоднозначных результатах лечения у пациентов с МСС и возможных осложнениях, связанных с аппаратным обеспечением, инфекционных и некоторых других [48].

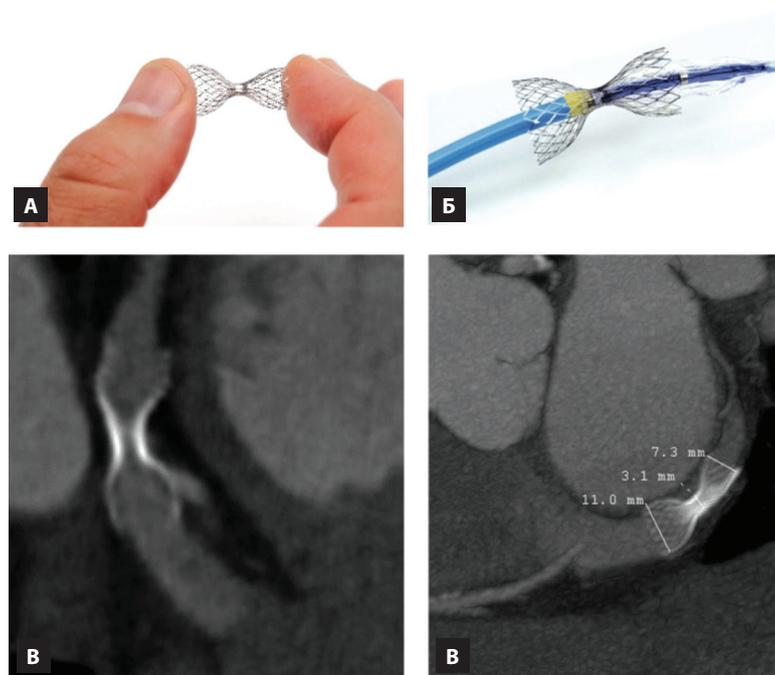
**Усиленная наружная контрпульсация** достаточно эффективно зарекомендовала себя при применении у пациентов с МСС, плохо поддающейся медикаментозному лечению. С помощью 3 пар пневматических манжет под давлением около 300 мм рт. ст. происходит последовательная компрессия икр, бедер и ягодиц в начальную фазу диастолы с последующей дефляцией. Диастолический ретроградный кровоток приводит к вазодилатации, повышая перфузию миокарда, а также стимулирует высвобождение проангиогенных факторов и неоангиогенез с образованием коллатералей, снижает постнагрузку. Улучшение эндотелиальной функции сопровождается увеличением коронарного резерва в покое и во время гиперемии (возрастают диастолические скорости кровотока) [49]. Облегчение симптоматики наблюдается уже во время прохождения курса лечения, состоящего обычно из сеансов длительностью 1 час с частотой дважды в неделю в течение 8 недель.

Относительно недавно в качестве немедикаментозной альтернативы стали осуществлять имплантацию **редюсера коронарного синуса** (рисунок 3) [50]. Устройство предназначено для повышения внутрисердечного венозного давления за счет частичного препятствия оттоку венозной крови через коронарный синус с последующим повышением давления в капиллярах и преартериолах. В результате происходит перераспределение крови к ишемизированным участкам миокарда, что в небольших исследованиях подтверждается данными магнитно-резонансной томографии. В настоящее время ожидаются результаты исследования COSIMA (COronary Sinus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina) (NCT04606459), в котором изучается эффект редюсера в комплексе с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с рефрактерной стенокардией на фоне МСД, протекающей с повышенным сопротивлением микрососудов, в сравнении с аналогичной группой, находящейся лишь на медикаментозном лечении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня очевидно, что не только атеросклеротическое поражение, но и нарушенная вазореактивность эпикардиальных КА и микрососудов могут вызывать ишемию миокарда и симптомы стенокардии. К сожалению, ангиографическая находка КА без стенозирующих изменений часто завершает диагностический и лечебный процесс или ассоциируется с неадекватно низкой частотой

Рисунок 3. Редуктор коронарного синуса



Примечания:  
(а) – синусовый редуктор; (б) – синусовый редуктор, установленный на нагнетательном баллоне;  
(в, г) – компьютерная томография после имплантации.

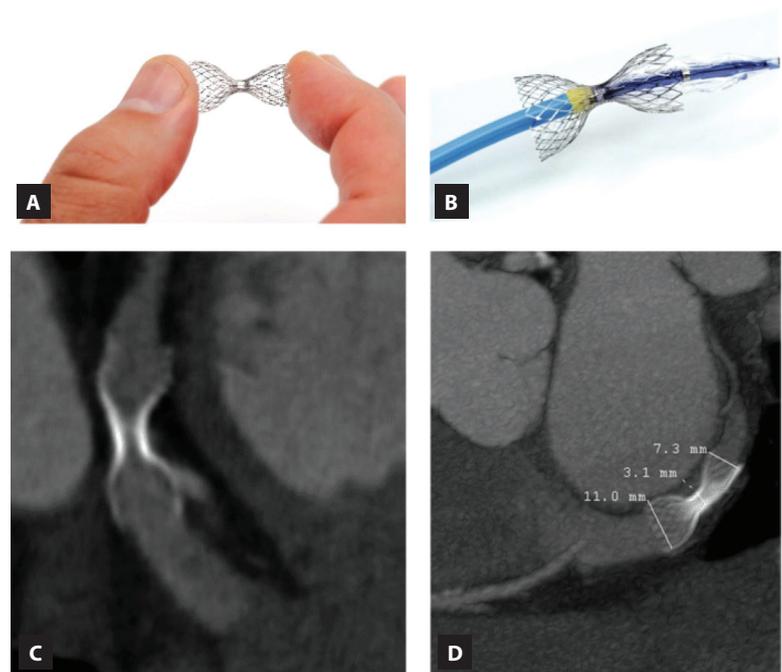
Адаптировано из Rakhimov K., Gori T. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. Biomedicines, 2020, vol. 8, pp. 285. doi: 10.3390/biomedicines8080285. [50].

той, учитывая в ряде случаев одновременное присутствие бремени атеросклероза, назначения лечения. Следует признать, что пациенты с МСС и ВСС до сих пор в клинической практике остаются сложной диагностической и терапевтической проблемой.

Эффективность большинства стандартных антиангинальных средств при коронарной вазомоторной дисфункции оказалась ограниченной. В последних рекомендациях ESC 2019 г. по хроническим коронарным синдромам постулируется, что «разработка безопасных и эффективных новых фармакологических средств для стенокардии без обструктивного поражения коронарных сосудов остается неудовлетворенной потребностью». Утвержденных терапевтических программ, прицельно направленных на лечение вазомоторной дисфункции, пока не существует, а соответствующие лекарственные средства находятся в стадии эксперимента. При этом, учитывая возрастающее количество таких пациентов, необходимо проведение дальнейшего научного поиска новых мишеней для терапии.

Немногочисленные крупные РКИ INOCA, оценивающие стратегии лечения с контролируемым исходом и претендующие на использование полученных результатов для обоснования рекомендаций, в настоящий момент не завершены. Тем не менее, появляется все больше доказательств того, что специфический, соответствующий конкретному эндотипу INOCA (макро- или микрососудистый вазоспазм, сниженная вазодилатация, повышенное микрососудистое сопротивление) подход к лечению улучшает клинические результаты. Действительно, при таком разнообразии патогенетических механизмов вазомоторных нарушений, что обуславливает неоднородность данной популяции пациентов, необходимо выполнение функционального коронарного тестирования для определения диагноза, а затем и терапии, подобранной на основе выявленного эндотипа. Исследование CorMicA продемонстрировало правомочность такого алгоритма в клинической практике, позволившего добиться улучшения симптомов и качества жизни пациентов, а также экономическую целесообразность. Однако, чтобы точно определить, можно ли улучшить прогноз заболевания с помощью таргетной терапии, необходимо иметь результаты крупных исследований клинических исходов.

Сторонники альтернативного эмпирического подхода предлагают отказаться от тестирования дисфункции и назначать лечение, основываясь на клинических проявлениях заболевания (фенотипе), ссылаясь на возможность снижения затрат здравоохранения на проведение диагностических процедур. Однако для доказательства преимуществ



Notes:

(a) the sinus reducer; (b) the sinus reducer mounted on its delivery balloon; (c), (d) computed tomography after implantation.

Adapted from Rakhimov K., Gori T. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. *Biomedicines*, 2020, vol. 8, pp. 285. doi: 10.3390/biomedicines8080285.[50].

такого лечения потребуются длительное клиническое наблюдение, которое может быть в итоге не эффективным из-за отсутствия возможности воспользоваться информацией о механизмах заболевания. В то время, как стратифицированная терапия в большей степени соответствует концепции «прецизионной медицины», позволяющей назначать правильное лечение конкретному пациенту в соответствии с механизмом заболевания или его прекратить, если в ходе обследования исключаются кардиальные причины [36]. Поэтому одновременно также необходимо проведение исследований для выяснения молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе различных эндотипов, и формирование крупных регистров, что способствовало бы лучшему пониманию терапевтических вмешательств.

Лечение рассматриваемой категории пациентов включает в себя модификацию образа жизни и медикаментозное вмешательство с целью достижения контроля кардиоваскулярных ФР и антиангинального/антиишемического эффекта. Кроме того, по-видимому, неотъемлемой составляющей, особенно у пациентов с рефрактерными симптомами, является немедикаментозное воздействие, подразумевающее и кардиореабилитацию, и такие методики, как усиленная наружная контрпульсация или имплантация редюсера коронарного синуса. Однако для оптимизации терапии необходимы также проведе-

Figure 3.  
The Sinus  
Reducer Device

ние исследований маркеров стратификации риска у пациентов с ANOCA и определения, кому будет полезен более частый мониторинг или более интенсивное лечение.

В заключение хочется отметить, что происходящее улучшение понимания патофизиологии ANOCA, осведомленности врачей о данной форме ИБС, появление инновационных, в том числе немедикаментозных,

способов терапии вселяют надежды на то, что скоро заболевание станет хорошо известным с эффективными вариантами лечения.

**Источник финансирования:** работа выполнена на инициативной основе.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку.

## REFERENCES

- Solovey S.P. Stenokardiya bez obstruktivnogo porazheniya koronarnykh arterij (chast 2). Metody diagnostiki v klinicheskoj praktike [Angina pectoris without obstructive coronary lesion (Part 2). Diagnostic methods in clinical practice]. *Neolozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1424–1441. doi: 10.51922/2616-633X.2022.6.1.1424. (in Russian).
- Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., Jorgensen E., Kelbaek H., Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, pp. 734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
- Shaw L.J., Shaw R.E., Merz C.N., Brindis R.G., Klein L.W., Nallamothu B., Douglas P.S., Krone R.J., McKay C.R., Block P.C., Hewitt K., Weintraub W.S., Peterson E.D. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*, 2008, vol. 117, pp. 1787–1801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562.
- Nielsen L.H., Botker H.E., Sorensen H.T., Schmidt M., Pedersen L., Sand N.P., Jensen J.M., Steffensen F.H., Tilsted H.H., Bottcher M., Diederichsen A., Lambrechtsen J., Kristensen L.D., Overhøj K.A., Micklethorn H., Munkholm H., Gotzsche O., Husain M., Knudsen L.L., Norgaard B.L. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 413–421. doi: 10.1007/s10554-021-02371-4.
- Sharaf B., Wood T., Shaw L., Johnson B.D., Kelsey S., Anderson R.D., Pepine C.J., Merz C.N.B. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*, 2013, vol. 166, pp. 134–141. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
- Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L., Chang S.M., Humphries K.H., Marzilli M., De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2135–2146. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Colin Berry, Escaned J., Maas A. H. E. M., Prescott E., Karam N., Appelman Y., Fraccaro C., Buchanan G.L., Manzo-Silberman S., Al-Lamee R., Regar E., Lansky A., Abbott J.D., Badimon L., Duncker D.J., Mehran R., Capodanno D., Baumbach A. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Wessel T.R., Arant C.B., McGorray S.P., Sharaf B.L., Reis S.E., Kerensky R.A., von Mering G.O., Smith K.M., Pauly D.F., Handberg E.M., Mankad S., Olson M.B., Johnson B.D., Merz C.N., Sopko G., Pepine C.J. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin Cardiol*, 2007, vol. 30, pp. 69–74. doi: 10.1002/clc.19.
- Pauly D.F., Johnson B.D., Anderson R.D., Handberg E.M., Smith K.M., Cooper-DeHoff R.M., Sopko G., Sharaf B.M., Kelsey S.F., Merz C.N., Pepine C.J. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*, 2011, vol. 162, pp. 678–684. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.011.
- Choi B.G., Jeon S.Y., Rha S.-W., Park S.-H., Shim M.S., Choi S.Y., Byun J.K., Li H., Choi J.Y., Park E.J., Park S.-H., Lee J.J., Lee S., Na J.O., Choi C.U., Lim H.E., Kim J.W., Kim E.J., Park C.G., Seo H.S., Oh D.J. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, p. 7. doi: 10.1161/JAHA.116.003217.
- Ridker P.M., MacFadyen J., Libby P., Glynn R.J. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol*, 2010, vol. 106, pp. 204–209. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.018.
- Picard F., Sayah N., Spagnoli V., Adjedj J., Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, vol. 112, pp. 44–55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
- Pizzi C., Manfrini O., Fontana F., Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 53–58. doi: 10.1161/01.CIR.0000100722.34034.E4.
- De Ferrari G.M., Fox K.A., White J.A., Giugliano R.P., Tricoci P., Reynolds H.R., Hochman J.S., Gibson C.M., Thérault P., Harrington R.A., Van de Werf F., White H.D., Califf R.M., Newby L.K. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, vol. 3, pp. 37–45. doi: 10.1177/2048872613489315.
- Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritzer H.-J., Theurl M., Basic D., Eigler C., Holznecht M., Mair J., Mayr A., Klug G., Metzler B. Relation of low-density lipoprotein cholesterol with microvascular injury and clinical outcome in revascularized ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6: e006957.
- Patrono C., Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2019, vol. 16, pp. 675–686. doi: 10.1038/s41569-019-0225-y.
- Khuddus M.A., Pepine C.J., Handberg E.M., Bairey Merz C.N., Sopko G., Bavy A.A., Denardo S.J., McGorray S.P., Smith K.M., Sharaf B.L., Nicholls S.J., Nissen S.E., Anderson R.D. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute–Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*, 2010, vol. 23, pp. 511–519. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x.
- Handberg E.M., Merz C.N.B., Cooper-Dehoff R.M., Wei J., Conlon M., Lo M.C., Boden W., Frayne S.M., Villines T., Spertus J.A. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J*, 2021, vol. 237, pp. 90–103. doi: 10.1016/j.ahj.2021.03.011.
- Cosin-Sales J., Pizzi C., Brown S., Kaski J.K. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 2003, vol. 41, pp. 1468–1474. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00243-2.
- Ford T.J., Stanley B., Good R., Rocchiccioli P., McEntegart M., Watkins S., Eteiba H., Shaikat A., Lindsay M., Robertson K., Hood S., McGeoch R., McDade R., Yip E., Sidik N., McCartney P., Corcoran D., Collison D., Rush C., McConnachie A., Touyz R.M., Oldroyd R.G., Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, pp. 2841–2855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
- Gulov M.K., Abdulloev S.M., Gulbekova Z.A., Makhmudov K.R. Skrining faktorov riska hronicheskikh neinfekcionnih zabolevanij sredi naselenia visokogornogo mesta

- nosti Tajikistana. [Screening of risk factors of chronic non-communicable diseases among population of the highlands in Tajikistan.]. *Vestnik Avicenni*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 209–221. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-2-209-221. (in Russian).
23. O'Riordan E., Mendelev N., Patschan S., Patschan D., Eskander J., Cohen-Gould L., Chander P., Goligorsky M.S. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, vol. 292, pp. H285–294. doi: 10.1152/ajpheart.00560.2006.
  24. Togni M., Vigorito F., Windecker S., Abrecht L., Wenaweser P., Cook S., Billinger M., Meier B., Hess O.M. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007, vol. 21, pp. 99–108. doi: 10.1007/s10557-006-0494-7.
  25. Samim A., Nugent L., Mehta P.K., Shufelt C., Bairey Merz C.N. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2010, vol. 12, pp. 355–364. doi: 10.1007/s11936-010-0083-8.
  26. Russo G., Di Franco A., Lamendola P., Tarzia P., Nerla R., Stazi A., Villano A., Sestito A., Lanza G.A., Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc drugs Ther*, 2013, vol. 27, pp. 229–234. doi: 10.1007/s10557-013-6439-z.
  27. Bugiardini R., Borghi A., Pozzati A., Ottani F., Morgagni G.L., Puddu P. The paradox of nitrates in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 1993, vol. 72, pp. 343–347. doi: 10.1016/0002-9149(93)90683-4.
  28. Villano A., Di Franco A., Nerla R., Sestito A., Tarzia P., Lamendola P., Di Monaco A., Sarullo F.M., Lanza G.A., Crea F. Effects of Ivabradine and Ranolazine in Patients with Microvascular Angina Pectoris. *Am. J. Cardiol*, 2013, vol. 112, pp. 8–13. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
  29. Ohba K., Sugiyama S., Sumida H., Nozaki T., Matsubara J., Matsuzawa Y., Konishi M., Akiyama E., Kurokawa H., Maeda H., Sugamura K., Nagayoshi Y., Morihisa K., Sakamoto K., Tsujita K., Yamamoto E., Yamamoto M., Kojima S., Kaikita K., Tayama S., Hokimoto S., Matsui K., Sakamoto T., Ogawa H. Microvascular Coronary Artery Spasm Presents Distinctive Clinical Features with Endothelial Dysfunction as Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc*, 2012, vol. 1: e002485. doi: 10.1161/JAHA.112.002485.
  30. Picard F., Sayah N., Spagnoli V., Adjedj J., Varenne O. Vasospastic angina: a literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, vol. 112, pp. 44–55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
  31. Kandabashi T., Shimokawa H., Miyata K., Kunihiro I., Kawano Y., Fukata Y., Higo T., Egashira K., Takahashi S., Kaibuchi K., Takeshita A. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation*, 2000, vol. 101, pp. 1319–1323. doi: 10.1161/01.CIR.101.11.1319.
  32. Kakkar R., Ye B., Stoller D.A., Smelley M., Shi N.Q., Galles K., Hadhazy M., Makielski J.C., McNally E.M. Spontaneous coronary vasospasm in KATP mutant mice arises from a smooth muscle-extrinsic process. *Circ Res*, 2006, vol. 98, pp. 682–689. doi: 10.1161/01.RES.0000207498.40005.e7.
  33. Lombardi M., Morales M.A., Michelassi C., Moscarelli E., Distante A., L'Abbate A. Efficacy of isosorbide-5-mononitrate versus nifedipine in preventing spontaneous and ergonovine-induced myocardial ischaemia. A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*, 1993, vol. 14, pp. 845–851. doi: 10.1093/eurheartj/14.6.845.
  34. Villano A., Di Franco A., Nerla R., Sestito A., Tarzia P., Lamendola P., Di Monaco A., Sarullo F.M., Lanza G.A., Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2013, vol. 112, pp. 8–13. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
  35. Rogacka D., Guzik P., Wykrętownicz A., Rzeźniczak J., Dziarmaga M., Wysocki H. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: A preliminary study. *Coron. Artery Dis*, 2000, vol. 11, pp. 171–177. doi: 10.1097/00019501-200003000-00012.
  36. Ang D.T.Y., Berry C., Kaski J.C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. *J. Nucl. Cardiol*, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>.
  37. Elliott P., Krzyzowska-Dickinson K., Calvino R., Hann C., Kaski J.C. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart*, 1997, vol. 77, pp. 523–526. doi: 10.1136/hrt.77.6.523.
  38. Cox I.D., Hann C.M., Kaski J.C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J*, 1998, vol. 19, pp. 250–254. doi: 10.1053/ehj.1997.0615.
  39. Mitkovskaya N.P., Laskina O.V., Teefy P. Nestabilnaya stenokardija ili nestabilnii koronarnie sindromi? [Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 816–849. doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.944. (in Russian).
  40. Johnson N.P., Gould K.L. Physiology of endothelin in producing myocardial perfusion heterogeneity: a mechanistic study using darusentan and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*, 2013, vol. 20, pp. 835–844. doi: 10.1007/s12350-013-9756-5.
  41. Reriani M., Raichlin E., Prasad A., Mathew V., Pumper G.M., Nelson R.E., Lennon R., Rihal C., O Lerman L., Lerman A. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation*, 2010, vol. 122, pp. 958–966. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967406.
  42. Masumoto A., Mohri M., Shimokawa H., Urakami L., Usui M., Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 2002, vol. 105, pp. 1545–1547. doi: 10.1161/hc1002.105938.
  43. Shin E.S., Lee J.H., Yoo S.Y., Park Y., Hong Y.J., Kim M.H., Lee J.Y., Nam C.W., Tahk S.J., Kim J.S., Jeong Y.H., Lee C.W., Shin H.K., Kim J.H. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart*, 2014, vol. 100, pp. 1531–1536. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305986.
  44. Vilahur G., Gutiérrez M., Casani L., Lambert C., Mendieta G., Ben-Aicha S., Capdevila A., Pons-Lladó G., Carreras F., Carlsson L., Hidalgo A., Badimon L. P2Y12 antagonists and cardiac repair post-myocardial infarction: global and regional heart function analysis and molecular assessments in pigs. *Cardiovasc Res*, 2018, vol. 114, pp. 1860–1870.
  45. Salvatore T., Caturano A., Galiero R., Di Martino A., Albanese G., Vetrano E., Sardu C., Marfella R., Rinaldi L., Sasso F.C. Cardiovascular benefits from gliflozins: effects on endothelial function. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 10, pp. 1356. doi: 10.3390/biomedicines9101356.
  46. Vermeltfoort I.A.C., Teule G.J.J., Van Dijk A.B. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: A review. *Neth Heart J*, 2012, vol. 20, pp. 365–371. doi: 10.1007/s12471-012-0256-z.
  47. Williams R.P., Manou-Stathopoulou V., Redwood S.R., Marber M.S. Warm-up Angina: harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart*, 2014, vol. 100, T. 2, pp. doi: 106-114. 10.1136/heartjnl-2013-304187.
  48. Kaski J.C., LF V.G. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, pp. 283–293. doi: 10.1053/ehj.2000.2152.
  49. Lanza G.A., De Vita A., Kaski J.C. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interv Cardiol*, 2018, vol. 13, pp. 108–111. doi: 10.15420/icr.2018.15.2.
  50. Rakhimov K., Gori T. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. *Biomedicines*, 2020, vol. 8, pp. 285. doi: 10.3390/biomedicines8080285.

Посмунна 20.07.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1758>

# МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (Часть 2: ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ПРЕДИКТОРЫ)

Н.Л. Цапаева<sup>1</sup>, С.Ф. Золотухина<sup>1</sup>, Е.В. Миронова<sup>1</sup>, Е.В. Бураковская<sup>2</sup>, А.Г. Версоцкий<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>УЗ «4 городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

ntsapaeva@yandex.by

УДК 616.127-005.8-036.11-06:616.12-008.46-084:159.9.07

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, лучевые методы диагностики, индекс микроциркуляторного сопротивления.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Л. Цапаева, С.Ф. Золотухина, Е.В. Миронова, Е.В. Бураковская, А.Г. Версоцкий. Мультиmodalный подход к определению риска развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда (Часть 2: инструментальные и визуализирующие предикторы). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1758–1767.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – стартовая точка для развития сердечной недостаточности (СН), повышающей риск смерти. Формирование СН у пациентов с ОИМ значительно ухудшает прогноз и увеличивает затраты на лечение, что определяет медико-социальную значимость проблемы. Это подчеркивает необходимость не только тщательного мониторинга за пациентами с ОИМ, но является обоснованной мотивацией использования мультиmodalного подхода к определению индивидуального риска развития сердечной недостаточности у пациентов с ОИМ, поскольку в развитии СН участвуют разные

патогенетические механизмы с различным вкладом ведущих нарушений: микроциркуляторной дисфункции, воспаления, кровоизлияния, отека, ремоделирования. Практической реализацией мультиmodalного подхода является определение клинических, лабораторных, ангиографических и визуализирующих предикторов формирования СН. Для стратификации риска необходимо обосновать оптимальную комбинацию методов прогнозирования, чтобы определить степень риска формирования сердечной недостаточности, ключевой патогенетический механизм развития и, соответственно этому, использовать наиболее адекватные схемы лечения.

## A MULTIMODAL APPROACH TO HEART FAILURE RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (Part 2: INSTRUMENTAL AND IMAGING PREDICTORS)

N. Tsapaeva<sup>1</sup>, S. Zolotuhina<sup>1</sup>, E. Mironova<sup>1</sup>, E. Burakovskaja<sup>2</sup>, A. Viarsotski<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>1</sup>4<sup>th</sup> City Clinical Hospital named after Mikalaj Saŭčanka, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** myocardial infarction, heart failure, radiation diagnostic methods, index of microcirculatory resistance.

**FOR REFERENCES.** N. Tsapaeva, S. Zolotuhina, E. Mironova, E. Burakovskaja, A. Viarsotski. A multimodal approach to heart failure risk assessment in patients with acute myocardial infarction (Part 2: instrumental and imaging predictors). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1758–1767.

**A**cute myocardial infarction (AMI) is a starting point for the development of heart failure (HF), which increases the risk of death. The development of HF in AMI patients significantly worsens the prognosis and increases treatment costs, which determines the medical and social significance of the problem. This not only emphasizes the necessity of careful monitoring of AMI patients, but also is a reasonable motivation for the use of multimodal approach to determine the individual risk of heart failure development in patients with AMI, since different

pathogenetic mechanisms with different contribution of leading disorders are involved in HF development: microcirculatory dysfunction, inflammation, hemorrhage, edema, remodeling. Multimodal approach is implemented by the identification of clinical, laboratory, angiographic and imaging predictors of HF development. For risk stratification it is necessary to substantiate the optimal combination of prognostic methods to determine the degree of heart failure development risk, the key pathogenetic mechanism of its development and, accordingly, to use the most adequate treatment regimens.

Процесс постинфарктного ремоделирования сердца, включающий дилатацию его полостей, изменение геометрии и нарушение сократимости левого желудочка (ЛЖ), начинается с первых часов острого инфаркта миокарда (ОИМ) и завершается к второму–шестому месяцу заболевания [1, 2]. Ремоделирование сердца определяется как общий процесс адаптации, который позволяет кардиомиоцитам и коллагеновой сети приспособливаться к работе в изменившихся условиях. Ремоделирование вследствие ОИМ имеет ряд особенностей. Например, оно асимметрично и связано с локализацией зоны некроза [3, 4]. В литературе подробно освещены механизмы ремоделирования ЛЖ после ОИМ без восстановления реперфузии [5]. Однако ремоделирование происходит и после успешной реперфузии миокарда. Реваскуляризация миокарда, подвергнувшегося острой ишемии, ограничивает размеры зоны гибели кардиомиоцитов, снижая вероятность как летального исхода, так и развития СН [6]. Но все же в силу гибели кардиомиоцитов и, как следствие, снижения сократительной функции сердца все основные этапы ремоделирования сохраняются. Патофизиологической основой данного процесса, по современным представлениям, является активация нейрогуморальных механизмов [7]. В настоящее время предложен ряд клинических, биохимических, ангиографических, визуализирующих подходов к стратификации риска СН после ОИМ. В предыдущем сообщении нами были представлены современные взгляды на роль клинических факторов риска, биохимических и генетических маркеров в прогнозе развития СН у пациентов с ОИМ. Современная концепция мультимодальной стратификации риска для разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение сердечной недостаточности у пациентов с ОИМ, предполагает необходимость учитывать диагностические возможности инструментальных методов исследования, ангиографических и визуализирующих технологий, ассоциирующихся с ранним риском формирования СН у пациентов с ОИМ [8, 9]. Этим вопросам посвящено настоящее сообщение.

## Рентгенография грудной клетки

Главными рентгенографическими признаками, подтверждающими наличие СН, являются кардиомегалия, венозный легочный застой и легочная гипертензия [10].

**Кардиомегалия** обусловлена гипертрофией миокарда и дилатацией полостей сердца. О кардиомегалии можно судить на основании увеличения кардиоторакального индекса более 45% (*кардиоторакальный индекс – это отношение поперечного размера сердца к поперечному размеру грудной клетки в прямой проекции*). Однако следует учитывать, что при диастолической сердечной недостаточности и рестриктивной кардиомиопатии размеры сердца могут оказаться нормальными или незначительно увеличенными даже при выраженной клинической картине хронической сердечной недостаточности.

**Венозный застой** – венозное полнокровие легких – характерный признак сердечной недостаточности, преимущественно левожелудочковой или бивентрикулярной.

Рентгенологические признаки **легочной гипертензии**: расширение ствола и крупных

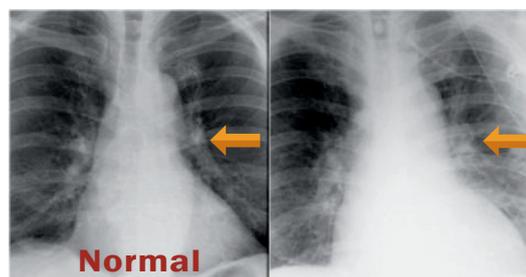
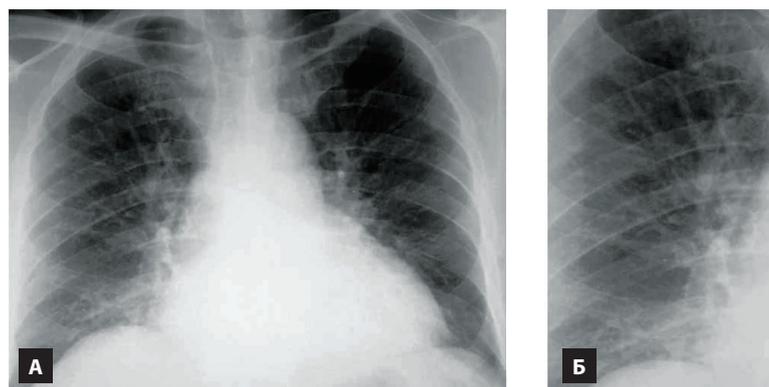


Рисунок 1. Рентгенограмма лёгких в норме и при СН

Figure 1. Chest X-ray of a healthy person and a person with HF



а – рентгенограмма в прямой проекции; б – прикорневая зона правого легкого: усиление сосудистого компонента легочного рисунка, расширение тени сердца

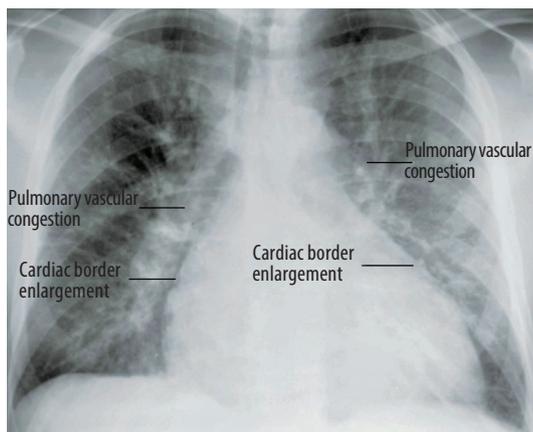
а – frontal chest X-ray; б – right lung root zone: intensification of the vascular component of the pulmonary pattern, expansion of the heart shadow

Рисунок 2. Венозный застой в малом круге кровообращения

Figure 2. Venous stasis in the pulmonary circuit

Рисунок 3.  
Рентгенограмма  
пациента с СН  
и признаками  
легочной гипертензии

Figure 3.  
Chest X-ray of a patient  
with HF and signs  
of pulmonary  
hypertension



ветвей легочной артерии; обеднение легочного рисунка на периферии легочных полей и повышение их прозрачности; увеличение правого желудочка; усиленная пульсация ствола легочной артерии.

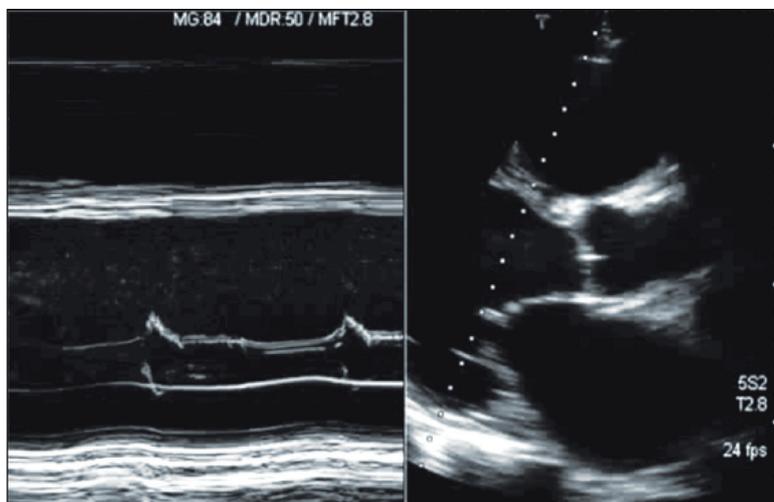
Результаты рентгенологического исследования грудной клетки в аспекте прогнозирования течения ОИМ всегда трактуются в контексте клиники СН, результатов ЭКГ и эхокардиографического обследования (ЭхоКГ) [11].

### Эхокардиография

ЭхоКГ позволяет решить главную диагностическую задачу – уточнить сам факт наличия дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и внутрисердечной гемодинамики: уточнение причины поражения миокарда и характера дисфункции (систолическая, диастолическая, смешанная); глобальной и региональной сократимости; состояние клапанного аппарата (размеры полостей и геометрии камер сердца; толщина стенок и диаметры отверстий, параметры внутрисердечных потоков; поражение эндокарда и перикарда (наличие вегетаций, тромбов, жидкости в полости

Рисунок 4.  
Эхокардиография  
при ишемической  
кардиомиопатии:  
визуализация в М- и  
В-режимах позволяет  
выявить отсутствие  
систолического  
утолщения миокарда ЛЖ

Figure 4.  
Echocardiography  
in ischemic  
cardiomyopathy:  
imaging in M- and  
B-mode reveals absence  
of LV systolic myocardial  
thickening



перикарда); наличие патологии в крупных сосудах: давление в полостях и магистральных сосудах, чресклапанный градиент давления [12]. **Трансторакальная ЭхоКГ** важнейший дополнительный метод диагностики инфаркта в стадии развития острого повреждения миокарда, когда исследование биохимических маркеров некроза миокарда может быть еще неинформативно, а ЭКГ диагностика может быть затруднена в связи с наличием блокады ножек пучка Гиса: выявление локальных нарушений сократимости левого и правого желудочков на фоне соответствующей клинической картины; оценка функции и геометрии желудочков; диагностика осложнений: тромбоз полости, внутренние разрывы сердца, нарушение функции клапанов, инфаркт миокарда правого желудочка, перикардит, ишемическая кардиомиопатия; дифференциальная диагностика расслоения аорты и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) (рис. 4, 5) [13, 14].

Для получения наиболее полной информации о состоянии сердца рекомендуется комплексное ультразвуковое исследование в трёх основных режимах: М – режиме (одномерная эхокардиография), В – режиме (двумерная эхокардиография) и доплеровском режиме. Эхокардиография с цветным доплеровским картированием – способ оценки скорости и направления кровотока, при котором эти параметры в виде цветовых оттенков накладываются на 2D-изображение. Традиционно сложилось так, что направление потока к датчику – это красный цвет, а синий – кровь течет от него. Чем скорость выше, тем изображение «светлее». Для выявления турбулентного движения существует порог скорости, выше которого происходит изменение цвета (во многих аппаратах это зеленый). «Мозаичный» узор на участке турбулентного потока позволяет установить регургитацию, что помогает определить степень недостаточности клапанов и диагностировать осложнения ОИМ.

Для оценки систолической функции миокарда левого желудочка используются следующие эхокардиографические показатели: фракция выброса (ФВ), сердечный индекс, ударный объем, минутный объем, конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, степень укорочения передне-заднего размера в систолу, размер левого предсердия.

Для оценки степени тяжести диастолической дисфункции левого желудочка используется комбинированная оценка трансмитрального диастолического потока (ТМДП) и скорости движения митрального кольца. Выделяют три типа наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые

соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции.

Рабочей группой Европейского общества кардиологов разработаны следующие ультразвуковые диагностические нормативы определения диастолической дисфункции [11]:

- Увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка: ВИБР до 30 лет > 92 ms; ВИБР 30–50 лет > 100 ms; ВИБР > 50 лет > 105 ms.

- Замедление заполнения левого желудочка в раннюю диастолу: E/A < 50 лет < 1,0 и DT < 50 лет > 220 ms; E/A > 50 лет < 0,5 и DT > 50 лет > 280 ms и/или S/D < 50 лет > 1,5; S/D > 50 лет > 2,5.

- Уменьшение диастолической растяжимости (податливости) камеры левого желудочка PV – A > 35 cm. s–1 и/или PV–A t > МК–At+30 ms, где МК–At – длительность предсердной A–волны ТМДП.

**Тканевая доплерография** представляет собой группу режимов, основанных на эффекте Доплера, качественной и количественной оценки глобальной и сегментарной функции миокарда. Она позволяет количественно оценивать функциональное состояние не только левого, но и правого желудочка. Цветовой тканевой доплер в отличие от спектрального позволяет отдельно анализировать эндокардиальные и эпикардиальные слои миокарда. Максимальные и средние скорости, интеграл скорости и временные интервалы могут быть измерены в каждом сегменте миокарда, в каждом слое миокарда и в каждый момент времени на протяжении сердечного цикла (рис. 8) [15, 16].

Совершенствование цифровой обработки ультразвуковых изображений способствовало появлению принципиально **новой методики оценки механики миокарда – speckle tracking эхокардиографии (STE)** [17].

Принцип метода основан на отслеживании траекторий движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении с помощью программного обеспечения. В результате компьютерной обработки траектории движения акустических пятен получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации, а также значения ее скорости (глобальная деформация или глобальный продольный стрейн) и сегментов левого желудочка (ЛЖ) (региональные деформация и/или стрейн).

Деформация (S) – это величина, отражающая изменение длины мышечного волокна относительно исходного значения:  $S (\%) = \Delta L / L_0$ , где  $L_0$  – исходная длина,  $\Delta L$  – ее изменение. Деформация является положительной при удлинении либо утолщении волокна, отрицательной – при укорочении либо истончении. Продольное сокращение миокарда ЛЖ фактически отражает его насосную функцию

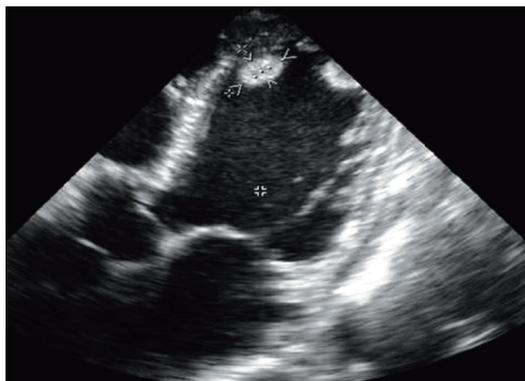


Рисунок 5. Множественные тромбы у верхушки левого желудочка на фоне постинфарктной аневризмы

Figure 5. Multiple thrombi at the LV apex against the background of postinfarction aneurysm

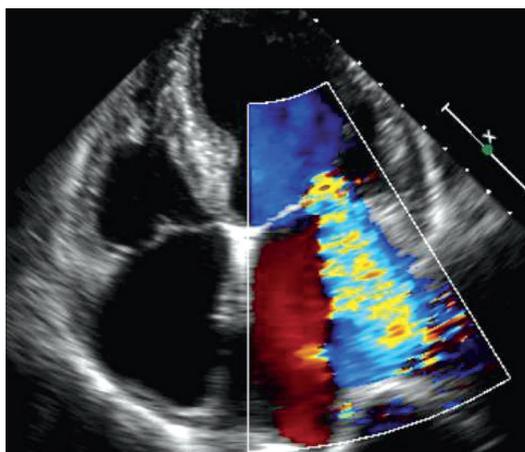


Рисунок 6. Разрыв папиллярных мышц у пациента с острым инфарктом миокарда

Figure 6. Papillary muscle rupture in a patient with acute myocardial infarction

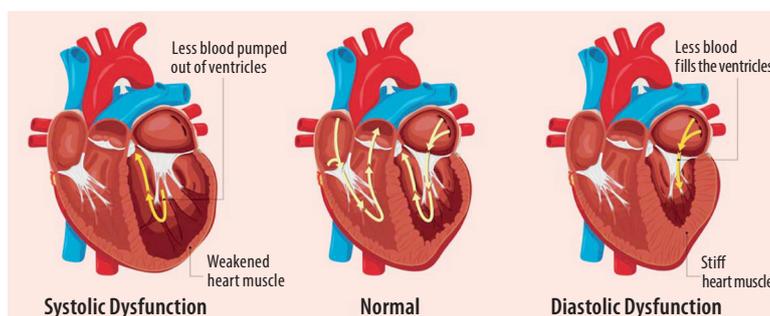


Рисунок 7. Схематическое изображение характерных признаков систолической и диастолической дисфункции

Figure 7. Schematic representation of characteristic signs of systolic and diastolic dysfunction

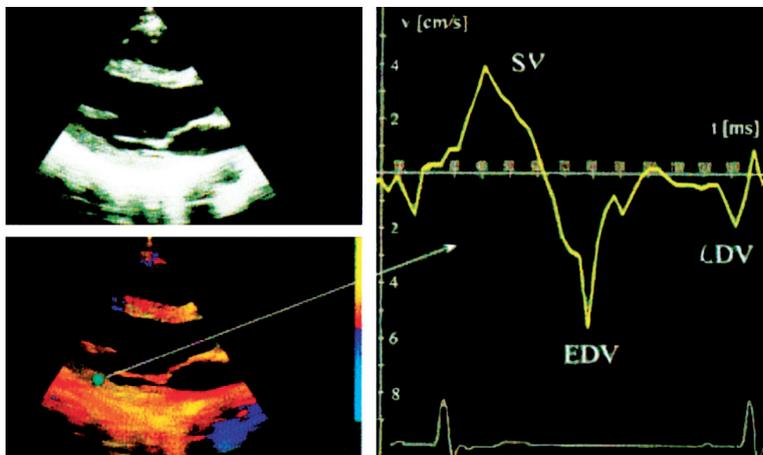


Рисунок 8. Тканевая доплерография

Figure 8. Tissue Doppler imaging

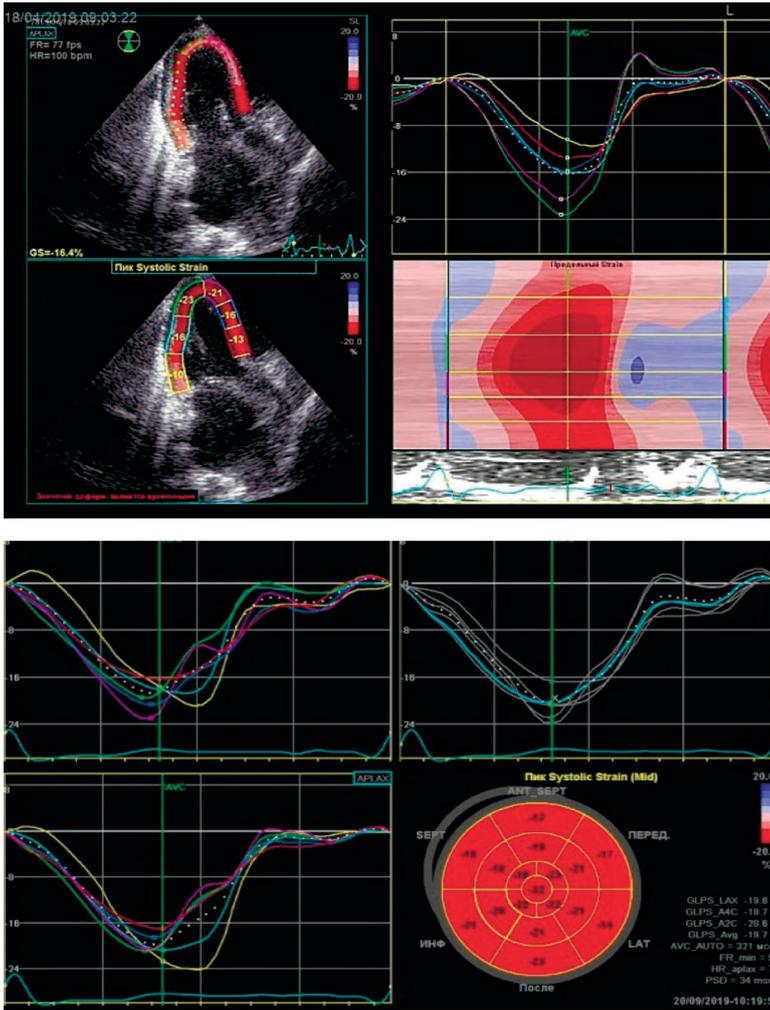


Рисунок 9. Оценка функции левого желудочка посредством спекл-трекинг ЭхоКГ

Figure 9. Assessment of LV function by speckle-tracking Echo

по продольной оси, поэтому снижение данного показателя наступает значительно раньше, чем ФВ ЛЖ [18].

Пациентам с ОИМ и фибрилляцией предсердий (ФП) не установленного срока давности, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется проведение **чреспищеводной эхокардиографии** для исключения тромбоза ушка левого предсердия (рис. 10) [11].



Рисунок 10. Тромб в ушке левого предсердия

Figure 10. Thrombus in the auricle of the left atrium

**Коронарная ангиография (КАГ)** является «золотым стандартом» диагностики поражения коронарного русла (рис. 11).

Тем не менее, даже этот вид диагностики не может в полной мере дать необходимую картину поражения коронарных артерий.

**Внутрисосудистые методы исследования**, к которым относятся ВСУЗИ (внутрисосудистое ультразвуковое исследование) и измерение ФРК (фракционного резерва кровотока), являются современными методами диагностики, позволяющими получить данные о строении сосуда, составе, форме и протяженности атеросклеротических бляшек (АСБ), функциональной значимости стенотического поражения коронарной артерии (рис. 12) [19].

Важным аспектом современной коронарографии является наличие специфических маркеров для стратификации риска коронарных катастроф, включая сердечную недостаточность. Наличие многососудистого поражения и отсутствие нормального кровотока в артерии, связанной с инфарктом, являются ключевыми неблагоприятными прогностическими признаками после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – стентирования [20]. Результат ЧКВ  $\leq$  TIMI 2 и нарушение перфузии микрососудов связан с повышенной смертностью в течение года. У пациентов с отсутствием реперфузии значительно выше частота аритмий, ремоделирования, СН и смертности. Частота интрапроцедурных тромботических событий независимо связана с 30-дневной летальностью [21].

Изучение **инвазивной коронарной физиологии** показало её ценность в прогнозировании восстановления миокарда после ИМ. Индекс микроциркуляторного сопротивления (IMR) представляет собой отношение дистального коронарного давления к обратному значению среднего времени транзита во время максимальной гиперемии.  $IMR > 40$  связан с повышенным риском смерти или повторной госпитализации по поводу СН. IMR в настоящее время используется в качестве суррогатной конечной точки в исследованиях аспирационной тромбэктомии и интракоронарных препаратов. Резерв коронарного кровотока (CFR) представляет собой отношение гиперемизированного коронарного кровотока к коронарному кровотоку в состоянии покоя и включает как эпикардальный, так и микрососудистый кровоток. Инвазивное измерение CFR, давления нулевого потока (Pzf) и частичного резерва кровотока (FFR) являются перспективными методами в стратификации риска после ЧКВ. Значение  $FFR \leq 0,8$  является предиктором неблагоприятного исхода. Использование коронарной физиологии в повседневной практике и оптимальный индекс для стра-

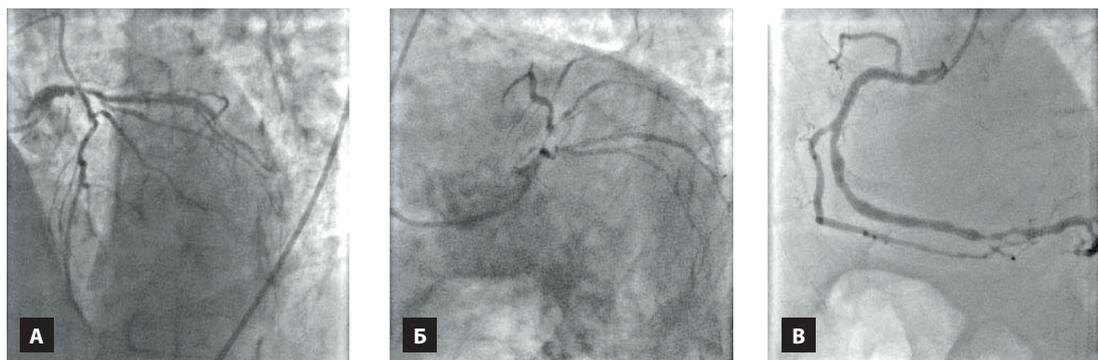


Рисунок 11.  
Многосудостное поражение коронарного русла

Figure 11.  
Multivessel coronary lesion

а – стеноз ствола левой коронарной артерии, б – передней нисходящей артерии и диагональных ветвей, в – правой коронарной артерии

a – stenosis of the left coronary artery trunk, b – stenosis of the anterior descending artery and diagonal branches, c – stenosis of the right coronary artery

тификации риска СН изучается в текущих исследованиях [22, 23].

**Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ-коронарография)** является диагностическим неизвазивным методом исследования сердца и коронарных артерий [24]. В отличие от селективной коронарографии эта процедура не требует госпитализации, а в большинстве случаев проводится амбулаторно, не имеет хирургических осложнений и связана с меньшей лучевой нагрузкой. МСКТ-коронарография позволяет провести оценку полостей сердца, восходящего отдела аорты, легочной артерии и вен, изучить функциональные характеристики миокарда левого желудочка, а также построение трехмерных реконструкций (рис. 13).

### Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

Появление метода МРТ сердца с контрастированием существенно расширило возможности изучения повреждения мышцы сердца при ОИМ. Метод обеспечивает проведение оценки объема и топографии рубцовой ткани и определение жизнеспособности миокарда в зоне поражения. МРТ сердца с контрастированием с высокой чувствительностью (92%) позволяет выявлять мелкие субэндокардиальные очаги ишемического поражения мышцы сердца диагностировать инфаркт миокарда правого желудочка. Метод доказал свою диагностическую значимость для дифференциальной диагностики ОИМ с острым миокардитом (Рис. 14, 15) [25].

МРТ сердца в 3D режиме с контрастированием обеспечивает новые возможности в проведении дифференциального диагноза между ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и неишемической кардиомиопатией (Рис. 16, 17) [26].

Так, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС, рис. 16), зона перенесенного повреждения миокарда имеет

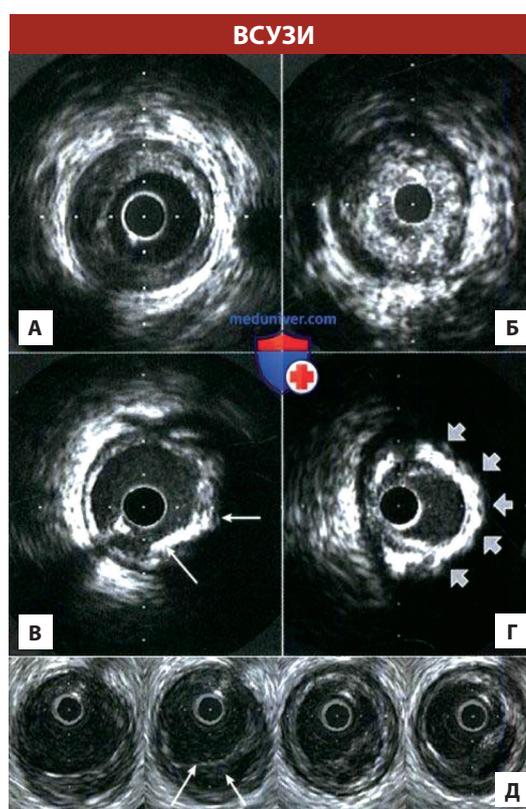


Рисунок 12.  
Характеристика морфологии бляшки:  
а – «мягкая» атерома;  
б – кальцификация внутри сосуда с яркой кромкой;  
в – позади, может быть фокальной (стрелка),  
г – протяженной (стрелки);  
д – поперечные срезы нестабильной бляшки: тонкая фиброзная покрывка (длинная стрелка) и большое липидное ядро (короткая стрелка).

Figure 12.  
Characteristics of plaque morphology:  
a – “soft” atheroma;  
b – calcification inside the vessel with a bright edge;  
c – behind, can be focal (arrows);  
d – cross-sections of unstable plaque: thin fibrous cap (long arrow) and large lipid core (short arrow).

### МСКТ ангиография коронарных артерий

Окклюзии коронарных артерий по данным МСКТ, подтвержденные во время коронарографии с последующим восстановлением проходимости артерии



Рисунок 13. МСКТ-ангиография в диагностике и лечении стенотического поражения коронарных артерий

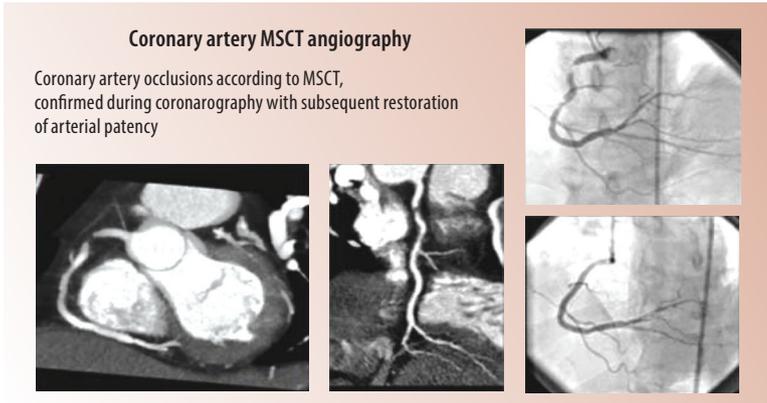


Figure 13. MSCT angiography in the diagnosis and treatment of coronary artery stenosis

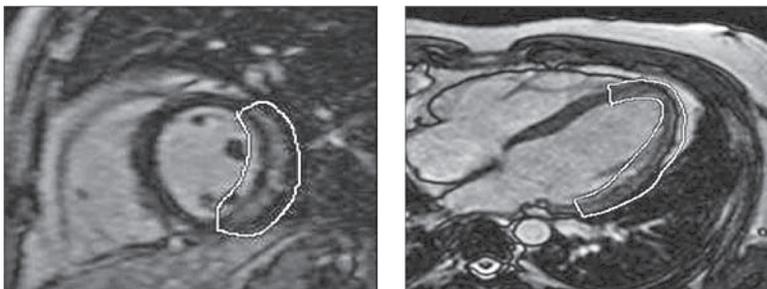


Рисунок 14. МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Очаговый миокардит под маской острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST

Figure 14. Cardiac MRI with gadolinium contrast. Focal myocarditis masked by ACS with ST-segment elevation

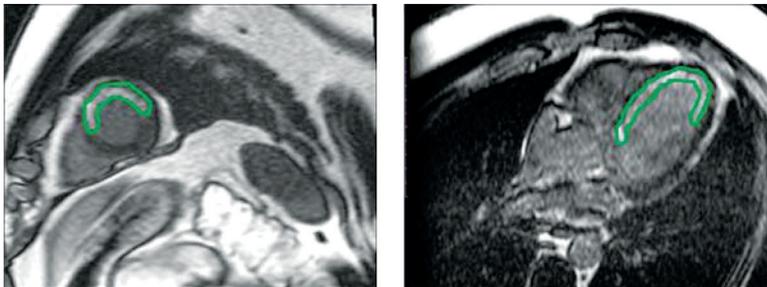


Рисунок 15. МРТ сердца с контрастированием гадолинием при ОИМ

Figure 15. Cardiac MRI with gadolinium contrast in AMI

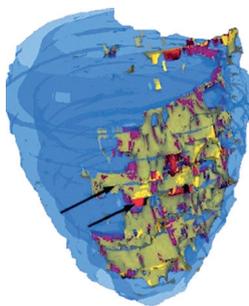


Рисунок 16. Трехмерная модель сердца у пациента с ИКМП

Figure 16. Three-dimensional heart model of a patient with ICM

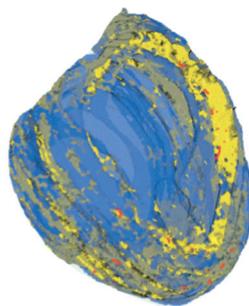


Рисунок 17. Трехмерная модель сердца у пациента с ДКМП

Figure 17. Three-dimensional heart model of a patient with DCM

неоднородный характер и состоит из участков фиброза и гетерогенной ткани, которая включает в себя «островки» жизнеспособного миокарда и располагается близко к зонам очагового фиброза, окружая его или находясь рядом. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией (рис. 17) определяется диффузный фиброз, проявляющийся у большинства пациентов накоплением контрастного препарата в виде «мозаики», что соответствует гетерогенной ткани. У пациентов после ОИМ площадь и масса поврежденной зоны, измеренные с помощью МРТ сердца с контрастированием, являются более точными предикторами развития мономорфной желудочковой тахикардии, чем снижение ФВ ЛЖ. Наряду с площадью и массой повреждения миокарда трансмуральный характер накопления гадолиния после перенесенного ОИМ сопряжен с неблагоприятным прогнозом жизни. Кроме того, доказана роль размера перинфарктной зоны как независимого фактора повышения общего риска смерти от всех причин [27, 28].

**Сцинтиграфия миокарда** – перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с технетрилом-99м Тс в покое и с нагрузкой. Используется для: оценки миокардиальной перфузии и жизнеспособности миокарда; уточнения локализации и протяженности очага ишемии или инфаркта миокарда; контроля результатов хирургического и эндоваскулярного лечения; стратификации риска [29].

### Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ с использованием  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), является уникальной диагностической технологией и применяется в качестве золотого стандарта в оценке метаболизма миокарда, позволяет оценить жизнеспособность сердечной мышцы и миокардиальный кровоток [30, 31]. ПЭТ/КТ миокарда с  $^{13}\text{N}$ -аммонием – основана на выявлении зон ишемии миокарда на фоне нагрузки. Исследования, выполненные с препаратом  $^{13}\text{N}$ -аммоний на ПЭТ/КТ сканере, позволяют проводить диагностику с максимальной точностью и минимальной лучевой нагрузкой на пациента. Метод обладает большой чувствительностью (87–90%) и специфичностью (78–100%) в диагностике патологии коронарных сосудов и миокардиальной перфузии (рис. 19) [32, 33].

Гиперемическое микрососудистое сопротивление (HMR), является прогностическим признаком: окклюзии микрососудов (MVO), определяемой МРТ, и нарушения местного кровотока, измеренного с помощью ПЭТ.

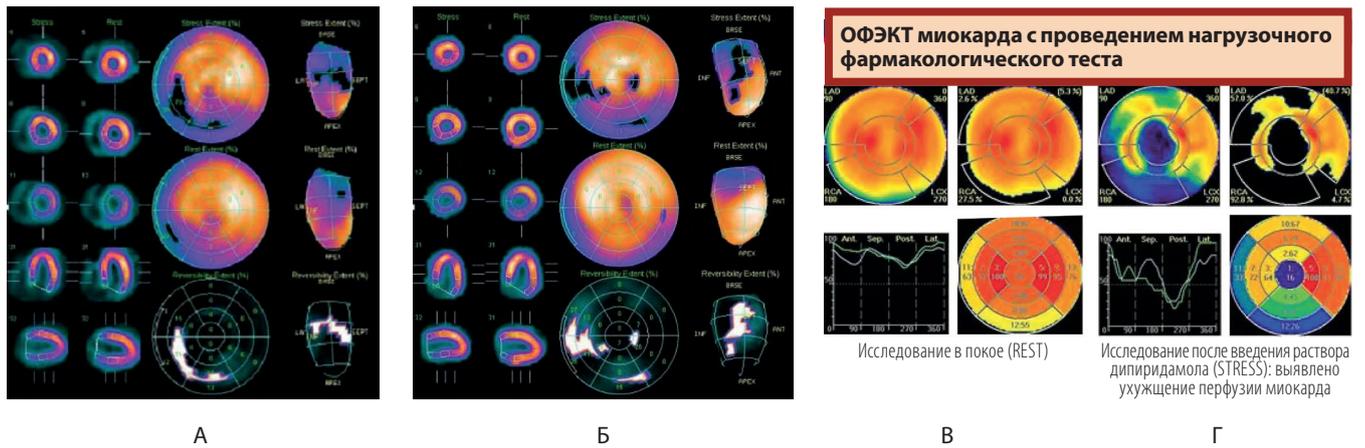


Рисунок 18. Выявление зон ишемии миокарда при перфузионной сцинтиграфии в покое (а), после велоэргометрической нагрузки (б); в покое (в), с дипиридомоловой пробой (г)

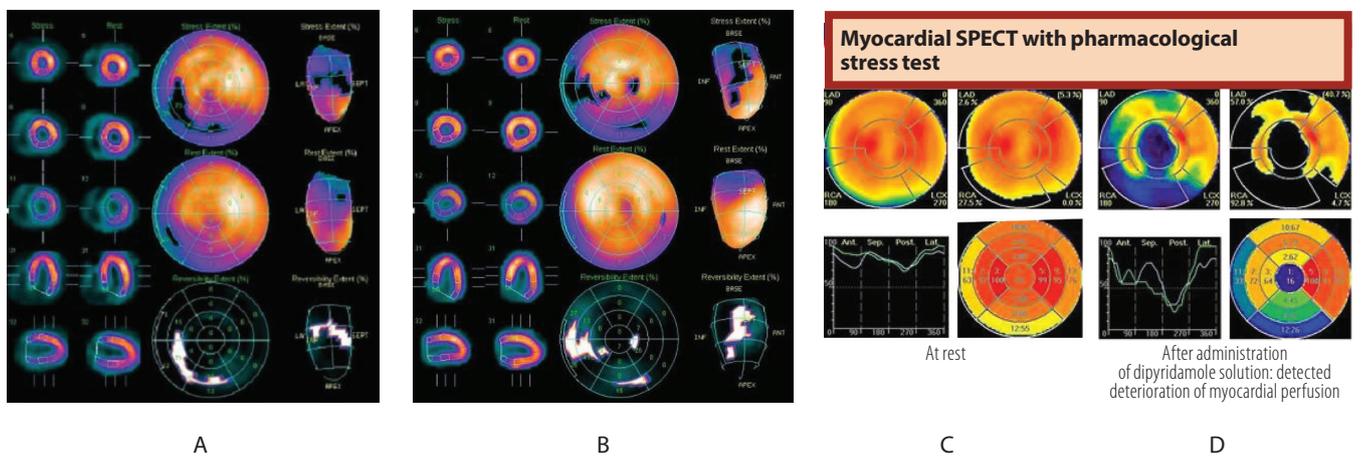


Figure 18. Detection of myocardial ischemia zones by perfusion scintigraphy at rest (a), after cycle ergometer test (b); at rest (c), with dipyridamol test (d)

Изучение диагностических возможностей гибридной ПЭТ-МРТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, проводимой на пятые сутки ОИМ, продемонстрировало корреляцию с размером инфаркта и предсказательную ценность в прогнозировании СН в отдаленном периоде ИМ. Сигнал ФДГ оставался независимым предиктором, давая первый ключ к пониманию того, что визуализация воспалительной реакции может использоваться для стратификации риска СН у пациентов с ОИМ и назначении соответствующей терапии [34].

### Заключение

ОИМ – стартовая точка для развития СН, повышающей риск смерти. Формирование СН у пациентов с ОИМ значительно ухудшает прогноз и увеличивает затраты на лечение, что определяет медико-социальную значимость проблемы. Это подчеркивает

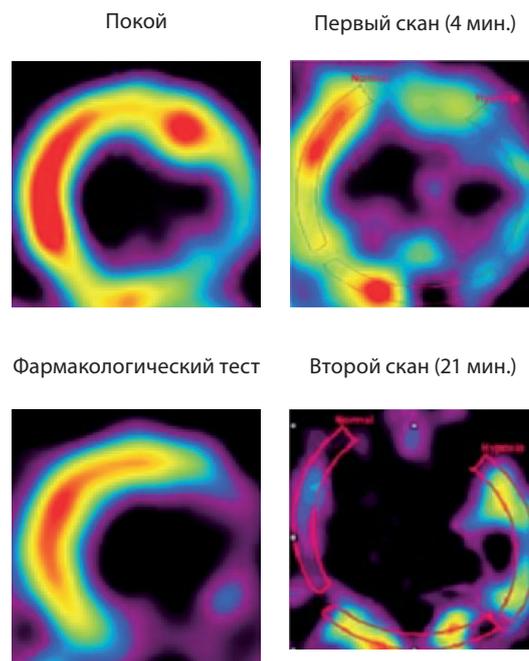


Рисунок 19. Исследование метаболизма миокарда и миокардиального кровотока методом ПЭТ

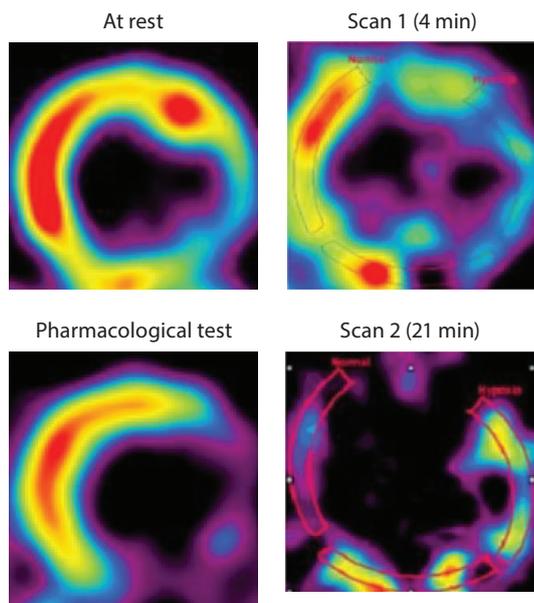


Figure 19. Study of myocardial metabolism and myocardial blood flow by PET

необходимость не только тщательного мониторинга за пациентами с ОИМ, но является обоснованной мотивацией использования мультимодального подхода к определению индивидуального риска развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда, поскольку в развитии

СН участвуют разные патогенетические механизмы с различным вкладом ведущих нарушений: микроциркуляторной дисфункции, воспаления, кровоизлияния, отека, ремоделирования. В этом аспекте коронарная физиология и МРТ-изображение могут быть использованы для выявления отдельных групп пациентов, например, пациентов с окклюзией микрососудов, повышенным индексом микроциркуляторного сопротивления для таргетной терапии. Такие показатели как резерв коронарного кровотока и частичный резерв кровотока являются перспективными методами в стратификации риска после стентирования. Практической реализацией мультимодального подхода является определение клинических, лабораторных, ангиографических и визуализирующих предикторов формирования СН. Для стратификации риска необходимо обосновать оптимальную комбинацию методов прогнозирования, чтобы определить степень риска формирования сердечной недостаточности, ключевой патогенетический механизм развития и, соответственно этому, использовать наиболее адекватные схемы лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### REFERENCES

1. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J., et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circul*, 2004, vol. 109, pp. 494-499.
2. Smirnova M.D., Ageev F.T. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' kak oslozheniye infarkta miokarda: osobennosti terapii [Chronic heart failure as a myocardial infarction complication: therapy features]. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*, 2019, vol. 3, no. 10(1), pp. 40-44. (in Russian).
3. Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., et al. Patomorfologicheskie mekhanizmy regulyatsii obrazovaniya miokardialnogo fibroza u bolnykh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone ishemiceskoy bolezni serdca [Pathomorphological mechanisms of the regulation of the formation of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure against ischemic heart disease]. *Serdechnaja nedostatochnost*, 2016, vol. 17(5), pp. 357-364. (in Russian).
4. Uskov V.M. *Modelirovanie, algoritimizatsiya i prognozirovaniye iskhodov transmural'noy infarkta miokarda pri razlichnykh skhemah medikamentoznoy terapii* [Modeling, algorithmization and prediction of outcomes of transmural myocardial infarction with various schemes of drug therapy: thesis]. Voronezh. gos. tehn. un-t. Voronezh, 2004. (in Russian).
5. Revishvili A.Sh., Golitsyn S.P., Egorov D. F. Vserossijskie klinicheskie rekomendatsii po kontrolyu nad riskom vnezapnoy ostanovki serdca i vnezapnoy serdechnoy smerti, profilaktike i okazaniyu pervoy pomoshchi [All-Russian clinical recommendations for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid]. *Vestnik aritmologii*, 2017, vol. 89, pp. 2-104. (in Russian).
6. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., et al. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii 2020. [2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure] *Ros kardiolog zhurnal*, 2020, vol. 25(11), pp. 311-374. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. (in Russian).
7. Xanthakis V., Enserro D.M., Larson M.G., Wollert K.C., Januzzi J.L., Levy D., et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC: Heart Failure*, 2016, vol. 4(10), pp. 808-815. doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.001.
8. Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost v Rossijskoj Federatsii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat [Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do]. *Ros kardiolog zhurnal*, 2016, vol. 8(136), pp. 7-13. (in Russian).
9. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroj i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Ros kardiolog zhurnal*, 2017, vol. 22(1), pp. 7-81. (in Russian).
10. Korobkova I.I. Vozmozhnosti traditsionnogo rentgenologicheskogo issledovaniya v sovremennoj diagnostike serdechno-sosudistykh zabolevanij [Possibilities of traditional X-ray examination in modern diagnostics of cardiovascular diseases]. *Atmosfera*, 2006, no. 1, pp. 7-14. (in Russian).
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2011, vol. 12(3), pp. 167-205. doi: 10.1093/ejechocard/jeq021.
13. Berstein L.L., Novikov V.I., Grishkin Yu.N. Prognoz uvelicheniya konechno-sistolicheskogo indeksa levogo zheludochka posle ostrogo infarkta miokarda [The forecast of left ventricle end-systolic index increase after acute myocardial infarction]. *Ultrasound Functional Diagnostics*, 2007, no. 6, pp. 87-96. (in Russian).
14. Krikunov P.V., Vasyuk Yu. A., Krikunova O.V. Prognosticheskaya znachimost' ehkardiografii posle ostrogo infarkta miokarda. Chast 1 [Predictive value of echocardiography in post myocardial infarction setting. Part 1]. *Ros kardiolog zhurnal*, 2017, 22(12), pp. 120-128. (in Russian).
15. Naumenko E.P., Adzeriho I.E. Tkanevaya dopplerografiya: principy i vozmozhnosti metoda (obzor literatury) [Doppler tissue imaging: principles and possibilities of the method (literature review)]. *Problemy zdorovya i ekologii*, 2012, vol. 4(34), pp. 17-22. (in Russian).
16. Kadappu K.K., Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ*, 2015, vol. 24(3), pp. 224-233. doi: 10.1016/j.hlc.2014.10.003.
17. Mondillo S., Galderisi M., Mele D., et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*, 2011, vol. 30(1), pp. 71-83. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71.

18. Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V. Sovremennye vozmozhnosti speckle tracking ehokardiografii v klinicheskoy praktike [Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice]. *Rac farmakoter kardiologii*, 2017, vol. 13(2), pp. 248-255. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255. (in Russian).
19. Tereshchenko A.S., Zhiron I.V., Savchenko A.P., Cherkavskaya O.V. Bazovye principy ocenki koronarnogo krovotoka dlya obosnovaniya novyh diagnosticheskikh metodik. Chast 1. Ponyatie o frakcionnom rezerve krovotoka [Basic evaluation principles of coronary blood flow to establish new diagnostic procedures. part 1. Fractional reserve of blood flow conception]. *Vest rentgenol radiol*, 2012, no. 2, pp. 44-51. (in Russian).
20. Karpova A.A., Rejder T.N. Osobennosti porazheniya koronarnogo rusla u pacientov s multifokalnym aterosklerozom v sochetanii s hronicheskoy obstruktivnoy boleznju legkih [Features of coronary lesion in patients with multifocal atherosclerosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2014, no. 4-2, pp. 286-290. (in Russian).
21. Ostryj infarkt miokarda s podemom segmenta ST. Klinicheskie rekomendacii Associatsiya serdechno-sosudistyh hirurogov Rossii [Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Clinical guidelines Russian Association of Cardiovascular Surgeons]. M, 2020, pp. 104. (in Russian).
22. Kern M.J., Lerman A., Bech J.W. et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory. A scientific statement from the American Heart Association committee on diagnostic and interventional cardiac catheterization council on clinical cardiology. *Circulation*, 2006, vol. 114(12), pp. 1321-1341. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177276.
23. Neng D., Wenliang C., Lu L., Wen Z., et al. Diagnostic Value of Angiography-Derived IMR for Coronary Microcirculation and Its Prognostic Implication After PCI. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 15(8), pp. 735743. doi: 10.3389/fcvm.2021.735743. Collection 2021.
24. Dragana I.S., Jankovic S. Multispiralnaya kompyuternaya tomografiya-koronarografiya u bolnyh so stenokardiej napryazheniya [Multislice computed tomography coronary angiography in patients with angina pectoris]. *Ros kardiolog zhurnal*, 2016, vol. 4(132), pp. 165-168. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-eng-165-168. (in Russian).
25. Delyan A.M., Frolova E.B., Tsybulkin N.A., Malov A.A. Magnetic resonance imaging in emergency cardiology: an introduction of modern diagnostic method. *Bul Contem Clin Med*, 2018, vol. 11(5), pp. 104-109. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(5).104-109.
26. Song Y., Zhang R-F., Liu Y. 2D-STI combined with gated 99Tcm-MIBI MPI for the diagnosis of myocardial ischemia in hypercholesterolemia patients. *Exp Ther Med*, 2018, vol. 15(5), pp. 4594. doi: 10.3892/etm.2018.5975.
27. Liu Y., Li C., Guo S., Song Y., Zhao Y. A novel level set method for segmentation of left and right ventricles from cardiac MR images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, pp. 4719-4722. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944678.
28. Timofeeva V.V., Mironova N.A., Stukalova O.V., Golitsyn S.P. Vozmozhnost ispolzovaniya magnitno-rezonansnoj tomografii serdca i metodov elektrokardiografii v stratifikacii riska vnezapnoj aritmicheskoy smerti [Cardiac magnetic resonance imaging and electrocardiography in sudden arrhythmic death risk stratification]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2021, vol. 16(1), pp. 34-42. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601134. (in Russian).
29. Strauss H.W., Miller D.D., Wittry M.D., et al. Procedure Guideline for Myocardial Perfusion Imaging 3.3. *J Nucl Med Technol*, 2008, vol. 36(3), pp. 155-161. doi: 10.2967/jnmt.108.056465.
30. Yoshinaga K., Tamaki N. Imaging myocardial metabolism. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, vol 18(1), pp. 52-59. doi: 10.1016/j.copbio.2006.11.003.
31. Sergienko V. B., Babaev F. Z. Pozitronnaya emissionnaya tomografiya v ocenke metabolizma miokarda [Possibilities of PET for myocardial metabolism estimation]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2011, no. 2, pp. 26-31. (in Russian).
32. Ukkonen H., Beanlands R. Oxidative metabolism and cardiac efficiency. In Wahl R.L. Philadelphia P.A. eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Lippincott Williams and Wilkins, 2002, pp. 351-367.
33. Ryzhkova D.V., Nifontov E.M., Tyutin L.A., Zykov E.M. Pozitronnaya emissionnaya tomografiya v diagnostike ishemicheskoy boleznii serdca (obzor literatury) [Positron emission tomography in the diagnosis of coronary heart disease (literature review)]. *Consilium Medicum*, 2007, no. 4, pp. 17-22. (in Russian).
34. Kitsiou A.N., Bacharach S.L., Bartlett M.L., et al. 13N-ammonia myocardial blood flow and uptake: relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 1999, vol. 33(3), pp. 678-686. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00630-5.
35. Strauss H.W., Miller D.D., Wittry M.D. Procedure Guideline for Myocardial Perfusion Imaging 3.3. *J Nucl Med Technol*, 2008, vol. 36(3), pp. 155-161. doi: 10.2967/jnmt.108.056465.

Посмунна 23.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1768>

# ПРОДОЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ДИССИНХРОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.С. Гарипов<sup>1</sup>, И.В. Патеюк<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

E-mail: mv-fraction@tut.by

УДК 616.12-008.3-089.168.1-06:616.124.2-007.24-073.4

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция, врожденный порок сердца, атриоventрикулярная блокада, продольная деформация, диссинхрония.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.С. Гарипов, И.В. Патеюк. Продольная деформация миокарда левого желудочка и диссинхрония у пациентов с желудочковой электрокардиостимуляцией в отдаленном послеоперационном периоде. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1768–1775.

**Цель.** Изучить параметры продольной деформации миокарда левого желудочка и диссинхронии у молодых пациентов с желудочковой электрокардиостимуляцией в отдаленном послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет: первую группу составили 30 человек (17 мужчин и 13 женщин) с постоянными электрокардиостимуляторами (ЭКС), имплантированными после хирургической коррекции врожденного порока сердца (ВПС) по поводу возникшей послеоперационной атриоventрикулярной блокады (АВ-блокады). Вторую группу – 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин) с нехирургической АВ-блокадой, потребовавшей имплантации постоянного ЭКС. Всем пациентам выполнена эхокардиография с определением продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и диссинхронии.

**Результаты.** В исследуемых группах получены значимые различия в показателях региональной и общей глобальной (global longitudinal strain, GLS) продольной деформации миокарда ЛЖ. Значение деформации в апикальной двухкамерной позиции (AP2) составляет в 1-й группе –16,1 (–17,0; –10,9)%, во 2-й –18,3 (–20,1; –15,0)% (U = 287,0, p = 0,016), в трехкамерной позиции (AP3) –15,2 (–17,7; –11,8)% и 18,3 (–20,1; –17,2)% соответственно (U = 258,5, p = 0,004), в четырехкамерной позиции (AP4) –14,8 (–17,6; –11,8)% и –17,1 (–18,4; –15,5)% соответственно (U = 189,5, p = 0,000). GLS в ис-

следуемых группах составил –15,4 (–16,8; –12,3)% и –17,9 (–19,0; –16,5)% соответственно (U = 193,5, p = 0,000). Удельный вес лиц с GLS более –16% в группе пациентов с ЭКС, имплантированными после хирургической коррекции ВПС составил 57%, что значительно выше, чем в группе с ЭКС, установленными по причине нехирургической АВ-блокады, – 23% ( $\chi^2 = 6,94$ , p = 0,008). Межжелудочковая механическая задержка в группах значительно не отличалась и составила 40,5 (15,0; 54,5) мс и 28,5 (7,0; 53,0) мс соответственно (U = 343,5, p = 0,236). Внутрижелудочковая диссинхрония была более выражена в 1-й группе и составила 121,0 (99,0; 140,0) мс; во 2-й группе – 84,0 (63,0; 106,0) мс (U = 192,0, p = 0,000). Ширина комплекса QRS больше у пациентов 1-й группы в сравнении со значением показателя 2-й группы и составила 140 (140; 160) мс и 140 (130; 140) мс соответственно (U = 302,0, p = 0,028).

**Заключение.** У пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС в сравнении с пациентами с нехирургической АВ-блокадой выявлены значимо более низкие показатели общего и регионального продольного стрейна, а также более выраженные показатели диссинхронии, что свидетельствует о наличии систолической дисфункции миокарда и ремоделировании ЛЖ у данного контингента и позволяет предполагать о повышенных рисках развития ЭКС-индуцированной кардиомиопатии (ЭИКМП).

## LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL LONGITUDINAL STRAIN AND DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH VENTRICULAR PACING IN THE LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD

A. Harypau<sup>1</sup>, I. Patsiyuk<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** pacing, congenital heart defects, atrioventricular block, longitudinal strain, dyssynchrony.

**FOR REFERENCES.** A. Harypau, I. Patsiyuk. Left ventricular myocardial longitudinal strain and dyssynchrony in patients with ventricular pacing in the long-term postoperative period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1768–1775.

**Purpose.** To study the parameters of longitudinal strain of the left ventricular myocardium and dyssynchrony in young patients with ventricular pacing in the long-term postoperative period.

**Materials and methods.** The study included 60 patients aged 18 to 35 with pacemakers. The first group consisted of 30 patients (17 men and 13 women) with permanent pacemakers implanted after surgical correction of congenital heart defect (CHD) due to postoperative atrioventricular block (AV block). The second group included 30 patients (18 men and 12 women) with non-surgical AV block who required the implantation of a permanent pacemaker. All patients underwent echocardiography to determine the longitudinal strain of the left ventricular (LV) myocardium and assess dyssynchrony.

**Results.** Significant differences were found in the study groups regarding regional and total global longitudinal strain (GLS) of the LV myocardium. In group 1, the strain in the apical dual-chamber position (AP2) was  $-16.1$  ( $-17.0$ ;  $-10.9$ )% and  $-18.3$  ( $-20.1$ ;  $-15.0$ )% in the 2nd ( $U = 287.0$ ,  $p = 0.016$ ); in the apical three-chamber position (AP3)  $-15.2$  ( $-17.7$ ;  $-11.8$ )% and  $18.3$  ( $-20.1$ ;  $-17.2$ )%, respectively ( $U = 258.5$ ,  $p = 0.004$ ); in the apical four-chamber position (AP4)  $-14.8$  ( $-17.6$ ;  $-11.8$ )% and  $-17.1$  ( $-18.4$ ;  $-15.5$ )%,

respectively ( $U = 189.5$ ,  $p = 0.000$ ). GLS in the study groups was  $-15.4$  ( $-16.8$ ;  $-12.3$ )% and  $-17.9$  ( $-19.0$ ;  $-16.5$ )%, respectively ( $U = 193.5$ ,  $p = 0.000$ ). The share of patients with GLS over  $-16\%$  in group 1 after CHD surgical correction was 57%, which is significantly higher than in the group with non-surgical AV block (23%) ( $\chi^2 = 6.94$ ,  $p = 0.008$ ). Interventricular mechanical delay did not differ significantly between the groups, with values of 40.5 (15.0; 54.5) ms and 28.5 (7.0; 53.0) ms, respectively ( $U = 343.5$ ,  $p = 0.236$ ). Intraventricular dyssynchrony was more pronounced in group 1 and totaled 121.0 (99.0; 140.0) ms compared to 84.0 (63.0; 106.0) ms in group 2 ( $U = 192.0$ ,  $p = 0.000$ ). The width of the QRS complex was significantly greater in group 1 compared to group 2, with values of 140 (140; 160) ms and 140 (130; 140) ms, respectively ( $U = 302.0$ ,  $p = 0.028$ ).

**Conclusion.** We found that patients with prolonged ventricular pacing after CHD surgical correction, compared with patients with non-surgical AV block, have significantly lower values of total and regional longitudinal strain, as well as more pronounced dyssynchrony, which indicates the presence of systolic myocardial dysfunction and LV remodeling in this population and suggests an increased risk of developing pacemaker-induced cardiomyopathy (PICM).

## Введение

В последние несколько десятилетий для более детального понимания систолической функции левого желудочка (ЛЖ) стали использовать методику speckle tracking, которая позволяет определить продольную деформацию миокарда. Для выявления дисфункции ЛЖ в патологически ремоделированном сердце все больше применяют глобальную продольную деформацию (global longitudinal strain, GLS), т.к. традиционное использование показателя фракции выброса (ФВ) ЛЖ сильно зависит от ряда факторов и сопряжено с широкой вариабельностью результатов [1–3].

Визуализация деформации миокарда с помощью эхокардиографии включает оценку смещения и скорости сердечной ткани во время систолы и диастолы. Стрейн представляет собой безразмерный показатель деформации, описывающий процентное изменение длины сегмента миокарда в продольном, окружном или радиальном направлении относительно базовой линии. Оценка GLS дает дополнительную информацию о гетерогенности и времени желудочковых сокращений, которая имеет прогностическое значение при некоторых сердечных заболеваниях. Кроме того, визуализация характерных для заболевания паттернов деформации и региональных различий в функции миокарда в виде «бычьего глаза» оказалась весьма наглядной с клинической точки зрения [1].

ФВ ЛЖ является основным параметром для оценки функции ЛЖ, прогнозирования исходов, определения фенотипов сердечной недостаточности (СН) и тактики лечения [3–5, 16, 18, 19], однако показатели GLS играют определенную роль и включены в дополнительные критерии диагностики СН [6].

Ряд авторов сообщают, что изменения показателей продольной деформации выявляются на ранних стадиях СН, являются более ранним и чувствительным маркером нарушения систолической функции миокарда

ЛЖ [5, 7–10, 12–15, 18]. GLS является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин [4, 10, 15, 16]. Egbe A. C. et al. (2022), сообщает о возможности использования GLS для стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых пациентов при врожденных пороках сердца (ВПС) [11, 12]. GLS позволяет провести стратификацию риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с постоянной желудочковой стимуляцией с учетом развития диссинхронии сокращений миокарда ЛЖ [14–17].

Индуцированный желудочковый асинхронизм играет важную роль в ухудшении функции ЛЖ [13]. Однако данные о ширине комплекса QRS (один из показателей диссинхронии) в качестве предиктора дисфункции ЛЖ и развитии ЭКС-индуцированной кардиомиопатии (ЭИКМП), неоднозначны. Так, Kachboursa S. et al. (2008), указывает на стимулированный QRS более 180 мс [13], как предиктор дисфункции ЛЖ. Kim J. H. et al. (2018) сообщает в своем исследовании, что у пациентов с желудочковой стимуляцией (85% стимулированных комплексов), независимо от места стимуляции, стимулированный комплекс QRS  $> 140$  мс является основной детерминантой возникновения ЭИКМП [26]. В исследовании Khurshid S. et al. (2016) отмечают, что основными предикторами развития ЭИКМП являются частая стимуляция ( $\geq 20\%$ ) и стимулированный комплекс QRS  $\geq 150$  мс ( $p = 0,01$ ) [27]. Abdelmohsen Sayed M. et al (2022), сообщает о значении комплекса QRS более 150 мс, как предикторе развития ЭИКМП [28]. В целом все авторы отмечают, что широкий стимулированный комплекс QRS, как показатель электрической и затем механической диссинхронии, является фактором риска развития ЭИКМП.

Большинство работ посвящены изучению GLS и диссинхронии у пациентов стар-

ших возрастных групп (50–80 лет) [13, 17, 26–28] и с непродолжительным периодом стимуляции (до 5 лет) [14–18]. В то же самое время, показатели продольной деформации ЛЖ у молодых пациентов с длительной электрокардиостимуляцией мало изучены и представляют несомненный клинический интерес.

## Цель

Изучить параметры продольной деформации миокарда левого желудочка и диссинхронии у молодых пациентов с желудочковой электрокардиостимуляцией в отдаленном послеоперационном периоде.

## Методы и материалы

В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет (35 мужчин и 25 женщин) с атриовентрикулярными блокадами (АВ-блокады), потребовавшими имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). В зависимости от причины возникновения АВ-блокады пациентов разделили на две группы. Первую группу (ЭКС+ВПС+) составили 30 человек (17 мужчин и 13 жен-

щин) с постоянными ЭКС, имплантированными по поводу послеоперационной АВ-блокады после хирургической коррекции ВПС. Вторую группу (ЭКС+ВПС–) составили 30 человек (18 мужчин и 12 женщин) с нехирургической АВ-блокадой, потребовавшей имплантации постоянного ЭКС. Критериями включения в исследование были молодой возраст (18–35 лет), наличие ЭКС по поводу АВ-блокады, в т.ч. послеоперационной, длительность кардиостимуляции более 10 лет, не менее 20% желудочковой стимуляции, отсутствие генетических синдромов, острых и хронических декомпенсированных сопутствующих заболеваний. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ретроспективно изучена медицинская документация.

В 1-й группе причиной развития АВ-блокады явилась хирургическая коррекция ВПС, при которой выполнялось закрытие дефекта межжелудочковой перегородки и пластика клапанов. Во 2-й группе причиной имплантации ЭКС явились врожденная АВ-блокада у 14 (47%) человек, постмиокардитическая – у 16 (53%).

Общеклинические данные пациентов представлены в таблице 1: достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Таблица 1.  
Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения

Показатели	1-я группа ЭКС+ВПС+ (n = 30)	2-я группа ЭКС+ВПС– (n = 30)	Параметры	(p-Value)*
Me (Q25; Q75)				
Возраст, лет	21,7 (19,2; 23,3)	22,7 (20,1; 24,7)	U = 349,5	0,138
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,6 (20,2; 24,8)	22,5 (20,1; 25,2)	U = 426,5	0,730
Длительность кардиостимуляции, лет	15,6 (13,1; 18,0)	15,7 (13,9; 18,5)	U = 440,5	0,889
Процент желудочковой стимуляции, %	100 (99,9; 100)	100 (100; 100)	U = 425,0	0,719
Сатурация, %	100,0 (98,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	U = 358,0	0,177
Тест шестиминутной ходьбы, м	628,0 (540,0; 680,0)	652,5 (596,0; 680,0)	U = 369,5	0,236
Систолическое артериальное давление, мм. р. ст.	125,0 (110,0; 135,0)	130,0 (125,0; 135,0)	U = 374,0	0,266
Диастолическое артериальное давление, мм. р. ст.	80,0 (70,0; 85,0)	80,0 (75,0; 85,0)	U = 425,0	0,719
Частота сердечных сокращений, уд/мин	80,0 (68,0; 86,0)	78,0 (68,0; 83,0)	U = 416,5	0,623
Частота дыхания, вдох/мин	16,5 (16,0; 18,0)	17,0 (16,0; 17,0)	U = 435,5	0,832
Толщина кожной складки, см	1,3 (1,0; 1,8)	1,9 (1,3; 2,3)	U = 310,0	0,039
Окружность талии, см	71,0 (63,0; 85,0)	76,5 (67,0; 91,0)	U = 353,0	0,155
Курение, n (%)	4 (14%)	1 (3%)	F = 0,03273	0,353

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах (p-Value).

Table 1.  
Clinical characteristics of the observed patients

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD– (n = 30)	Parameters	p
Me (Q25; Q75)				
Age, years	21.7 (19.2; 23.3)	22.7 (20.1; 24.7)	U = 349.5	0.138
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	21.6 (20.2; 24.8)	22.5 (20.1; 25.2)	U = 426.5	0.730
Duration of pacing, years	15.6 (13.1; 18.0)	15.7 (13.9; 18.5)	U = 440.5	0.889
Percentage of ventricular pacing, %	100 (99.9; 100)	100 (100; 100)	U = 425.0	0.719
Saturation, %	100.0 (98.0; 100.0)	100.0 (100.0; 100.0)	U = 358.0	0.177
Six-minute walk test, m	628.0 (540.0; 680.0)	652.5 (596.0; 680.0)	U = 369.5	0.236
Systolic blood pressure, mmHg	125.0 (110.0; 135.0)	130.0 (125.0; 135.0)	U = 374.0	0.266
Diastolic blood pressure, mmHg	80.0 (70.0; 85.0)	80.0 (75.0; 85.0)	U = 425.0	0.719
Heart rate, bpm	80.0 (68.0; 86.0)	78.0 (68.0; 83.0)	U = 416.5	0.623
Respiratory rate, breaths per minute	16.5 (16.0; 18.0)	17.0 (16.0; 17.0)	U = 435.5	0.832
Skin fold thickness, cm	1.3 (1.0; 1.8)	1.9 (1.3; 2.3)	U = 310.0	0.039
Waist circumference, cm	71.0 (63.0; 85.0)	76.5 (67.0; 91.0)	U = 353.0	0.155
Smoking, n (%)	4 (14%)	1 (3%)	F = 0.03273	0.353

Notes: \* – statistical significance (p); PM, pacemaker; CHD, congenital heart defect.

Эхокардиография выполнена на ультразвуковой системе премиального класса Philips - EPIQ 7 (США) по стандартной методике (парастернальная позиция по длинной и короткой оси, апикальная 2-х, 4-х, 5-ти камерная позиции, субкостальная и супрастернальная позиции в В- и М-режимах, постоянной, импульсноволновой, тканевой доплерографии) с использованием секторного датчика S5-1 PureWave.

Определение деформации миокарда ЛЖ проводили с помощью программного обеспечения QLAB согласно общепринятым рекомендациям [19, 20]. Регистрировали не менее трех сердечных циклов, с синхронизацией электрокардиограммы, во время задержки дыхания. Частота кадров составила 40–70 в секунду. Выполнялась запись в верхушечных четырехкамерной (боковой, перегородочной стенок левого желудочка и свободной стенки правого желудочка), двухкамерной (нижней и передней стенок ЛЖ) и трехкамерной (задней и переднеперегородочной стенок ЛЖ) позициях. Маркировка закрытия и открытия створок аортального и митрального клапанов проводилась автоматически. Ширину зоны интереса корректировали в ручном режиме с учетом границ эпикарда и эндокарда, далее левый желудочек автоматически разделен на шесть сегментов. Сегменты с неоптимальной визуализацией исключались из исследования. Далее в автоматическом режиме получали 17-сегментарную модель в виде «бычьего глаза», отдельно для каждой позиции (AP2, AP4 и AP3) и общий усредненный глобальный продольный стрейн (GLS).

Для оценки показателей, характеризующих диссинхронию, определяли межжелудочковую (IVMD) и внутрижелудочковую механические задержки (SPWMD). IVMD определяется как разница между аортальным и легочным потоками, измеренная в PW – режиме из апикальной пятикамерной позиции для регистрации аортального потока и из парастернального доступа по короткой оси серд-

ца на уровне выходного тракта правого желудочка и ствола легочной артерии для регистрации легочного потока. Рассчитывали время от начала зубца Q на ЭКГ до щелчка открытия аортального клапана и время от начала зубца Q на ЭКГ до щелчка открытия клапана легочной артерии. Разницу более 40 мс определяли как межжелудочковую диссинхронию [21, 22]. SPWMD определяется как разница во времени сокращения межжелудочковой перегородки по отношению к задней стенке ЛЖ, измеренная в М-режиме или с использованием тканевого цветового доплера. Из парастернального доступа в позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц, с помощью М-режима измеряли время от максимального систолического движения межжелудочковой перегородки до максимального движения задней стенки ЛЖ. Значение показателя более 130 мс принимали за значимую внутрижелудочковую диссинхронию [22].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианного значения показателя (Me) и межквартильного разброса (Q25; Q75). Нормальность распределения признаков исследована с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий количественных признаков оценивали при помощи U-критерия Манна – Уитни, качественных – критерия  $\chi^2$  по Пирсону, двустороннего варианта точного критерия Фишера. 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

Показатели продольного стрейна ЛЖ представлены в таблице 2.

Показатели	1-я группа ЭКС+ВПС+ (n = 30)	2-я группа ЭКС+ВПС- (n = 30)	Параметры	(p-Value)
Двухкамерная позиция, AP2 (%)	-16,1 (-17,0; -10,9)	-18,3 (-20,1; -15,0)	U = 287,0	<b>0,016*</b>
Трехкамерная позиция, AP3 (%)	-15,2 (-17,7; -11,8)	-18,3 (-20,1; -17,2)	U = 258,5	<b>0,004**</b>
Четырехкамерная позиция, AP4 (%)	-14,8 (-17,6; -11,8)	-17,1 (-18,4; -15,5)	U = 189,5	<b>0,000***</b>
Глобальный продольный стрейн, GLS (%)	-15,4 (-16,8; -12,3)	-17,9 (-19,0; -16,5)	U = 193,5	<b>0,000***</b>

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$ .

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD- (n = 30)	Parameters	p
Apical dual-chamber position, AP2 (%)	-16.1 (-17.0; -10.9)	-18.3 (-20.1; -15.0)	U = 287.0	<b>0.016*</b>
Apical three-chamber position, AP3 (%)	-15.2 (-17.7; -11.8)	-18.3 (-20.1; -17.2)	U = 258.5	<b>0.004**</b>
Apical four-chamber position, AP4 (%)	-14.8 (-17.6; -11.8)	-17.1 (-18.4; -15.5)	U = 189.5	<b>0.000***</b>
Global longitudinal strain, GLS (%)	-15.4 (-16.8; -12.3)	-17.9 (-19.0; -16.5)	U = 193.5	<b>0.000***</b>

Note: \* – statistical significance  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.0001$ ; PM, pacemaker; CHD, congenital heart defect; GLS, global longitudinal strain.

Таблица 2. Показатели продольной деформации миокарда левого желудочка в исследуемых группах

Table 2. Indicators of longitudinal strain of the LV myocardium in the observation groups

В исследуемых группах получены значимые различия в показателях продольной деформации миокарда ЛЖ. Значение стрейна в двухкамерной позиции (AP2) составляет в 1-й группе -16,1 (-17,0; -10,9)%, во 2-й -18,3 (-20,1; -15,0)% (U = 287,0, p = 0,016), в трехкамерной позиции (AP3) -15,2 (-17,7; -11,8)% и 18,3 (-20,1; -17,2)% соответственно (U = 258,5, p = 0,004), в четырехкамерной позиции (AP4) -14,8 (-17,6; -11,8)% и -17,1 (-18,4; -15,5)% соответственно (U = 189,5, p = 0,000). GLS в исследуемых группах составил -15,4 (-16,8; -12,3)% и -17,9 (-19,0; -16,5)% соответственно (U = 193,5, p = 0,000) (таблица 2).

Нами проанализированы по сегментарные данные продольной деформации миокарда ЛЖ в исследуемых группах (таблица 3).

Выявлены статистически значимые различия показателей продольной деформации миокарда левого желудочка при посегментарном анализе: базальный нижнепергородочный – в 1-й группе (ЭКС+ВПС+) составил -12,6 (-17,0; -11,0)% и во 2-й группе -16,5 (-20,0; -14,0)% (U = 258,5, p = 0,004); средний переднепергородочный -14,2 (-16,0; -12,0)% и -16,0 (-18,0; -13,0)% соответственно (U = 312,0, p = 0,041), средний нижнепергородочный -13,2 (-16,0; -10,0)% и -17,5 (-19,0; -15,0)% соответственно (U = 258,5, p = 0,004), средний переднебоковой -14,6 (-16,1; -12,0)% и -16,0 (-21,0; -13,0)% соответственно (U = 305,5, p = 0,032), апикальный передний -16,5 (-18,0; -10,4)% и -19,0 (-22,0; -17,0)% соответственно (U = 246,0, p = 0,002), апикальный

Таблица 3. Показатели продольной деформации миокарда левого желудочка по сегментарно в исследуемых группах

Сегменты левого желудочка, %	1-я группа ЭКС+ВПС+ (n = 30)	2-я группа ЭКС+ВПС- (n = 30)	Параметры	(p-Value)
1. Базальный передний	-14,7 (-19,0; -11,7)	-17,0 (-20,0; -14,0)	U = 376,5	0,279
2. Базальный переднепергородочный	-14,0 (-16,0; -11,0)	-13,0 (-16,0; -11,0)	U = 370,5	0,242
3. Базальный нижнепергородочный	-12,6 (-17,0; -11,0)	-16,5 (-20,0; -14,0)	U = 258,5	<b>0,004**</b>
4. Базальный нижний	-14,0 (-17,0; -10,0)	-15,0 (-17,0; -13,0)	U = 390,5	0,382
5. Базальный нижнебоковой	-16,7 (-19,0; -12,0)	-17,0 (-21,0; -14,0)	U = 373,5	0,260
6. Базальный переднебоковой	-14,2 (-18,0; -12,0)	-15,0 (-17,0; -14,0)	U = 394,0	0,415
7. Средний передний	-15,5 (-18,1; -13,0)	-18,0 (-20,0; -14,0)	U = 323,5	0,061
8. Средний переднепергородочный	-14,2 (-16,0; -12,0)	-16,0 (-18,0; -13,0)	U = 312,0	<b>0,041*</b>
9. Средний нижне-пергородочный	-13,2 (-16,0; -10,0)	-17,5 (-19,0; -15,0)	U = 258,5	<b>0,004**</b>
10. Средний нижний	-15,0 (-17,0; -10,1)	-16,5 (-18,0; -12,0)	U = 397,0	0,440
11. Средний нижнебоковой	-16,9 (-18,0; -12,2)	-16,5 (-21,0; -15,0)	U = 351,5	0,146
12. Средний переднебоковой	-14,6 (-16,1; -12,0)	-16,0 (-21,0; -13,0)	U = 305,5	<b>0,032*</b>
13. Апикальный передний	-16,5 (-18,0; -10,4)	-19,0 (-22,0; -17,0)	U = 246,0	<b>0,002**</b>
14. Апикальный перегородочный	-15,6 (-20,6; -11,7)	-19,0 (-23,0; -17,0)	U = 270,0	<b>0,007**</b>
15. Апикальный нижний	-18,0 (-21,0; -11,0)	-20,5 (-24,0; -19,0)	U = 280,5	<b>0,011*</b>
16. Апикальный боковой	-13,0 (-18,0; -9,1)	-20,0 (-23,0; -17,0)	U = 162,0	<b>0,000***</b>
17. Верхушка	-17,0 (-19,0; -12,0)	-20,0 (-22,0; -18,0)	U = 182,5	<b>0,000***</b>

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,0001.

Table 3. Indicators of longitudinal strain of the LV myocardium by segment in the observation groups

Segments of the left ventricle, %	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD- (n = 30)	Parameters	p
1. Basal anterior	-14.7 (-19.0; -11.7)	-17.0 (-20.0; -14.0)	U = 376.5	0.279
2. Basal anteroseptal	-14.0 (-16.0; -11.0)	-13.0 (-16.0; -11.0)	U = 370.5	0.242
3. Basal inferoseptal	-12.6 (-17.0; -11.0)	-16.5 (-20.0; -14.0)	U = 258.5	<b>0.004**</b>
4. Basal inferior	-14.0 (-17.0; -10.0)	-15.0 (-17.0; -13.0)	U = 390.5	0.382
5. Basal inferolateral	-16.7 (-19.0; -12.0)	-17.0 (-21.0; -14.0)	U = 373.5	0.260
6. Basal anterolateral	-14.2 (-18.0; -12.0)	-15.0 (-17.0; -14.0)	U = 394.0	0.415
7. Middle anterior	-15.5 (-18.1; -13.0)	-18.0 (-20.0; -14.0)	U = 323.5	0.061
8. Middle anteroseptal	-14.2 (-16.0; -12.0)	-16.0 (-18.0; -13.0)	U = 312.0	<b>0.041*</b>
9. Middle inferoseptal	-13.2 (-16.0; -10.0)	-17.5 (-19.0; -15.0)	U = 258.5	<b>0.004**</b>
10. Middle inferior	-15.0 (-17.0; -10.1)	-16.5 (-18.0; -12.0)	U = 397.0	0.440
11. Middle inferolateral	-16.9 (-18.0; -12.2)	-16.5 (-21.0; -15.0)	U = 351.5	0.146
12. Middle anterolateral	-14.6 (-16.1; -12.0)	-16.0 (-21.0; -13.0)	U = 305.5	<b>0.032*</b>
13. Apical anterior	-16.5 (-18.0; -10.4)	-19.0 (-22.0; -17.0)	U = 246.0	<b>0.002**</b>
14. Apical septal	-15.6 (-20.6; -11.7)	-19.0 (-23.0; -17.0)	U = 270.0	<b>0.007**</b>
15. Apical inferior	-18.0 (-21.0; -11.0)	-20.5 (-24.0; -19.0)	U = 280.5	<b>0.011*</b>
16. Apical lateral	-13.0 (-18.0; -9.1)	-20.0 (-23.0; -17.0)	U = 162.0	<b>0.000***</b>
17. Apex	-17.0 (-19.0; -12.0)	-20.0 (-22.0; -18.0)	U = 182.5	<b>0.000***</b>

Notes: \* – statistical significance p < 0.05; \*\* – p < 0.01, \*\*\* – p < 0.0001; PM, pacemaker; CHD, congenital heart defect; GLS, global longitudinal strain.

перегородочный -15,6 (-20,6; -11,7)% и -19,0 (-23,0; -17,0)% соответственно (U = 270,0, p = 0,007), апикальный нижний -18,0 (-21,0; -11,0)% и -20,5 (-24,0; -19,0)% соответственно (U = 280,5, p = 0,011), апикальный боковой -13,0 (-18,0; -9,1)% и -20,0 (-23,0; -17,0)% соответственно (U = 162,0, p = 0,000), верхушка -17,0 (-19,0; -12,0)% и -20,0 (-22,0; -18,0)% соответственно (U = 182,5, p = 0,000) (рисунок 1).

Удельный вес пациентов с GLS более -16% в группе пациентов после хирургической коррекции ВПС составил 57% (17 человек), что значимо выше, чем в группе лиц с нехирургической АВ-блокадой 23% (7 человек) ( $\chi^2 = 6,94$ , p = 0,008). А GLS более -11% выявлено у 10% (3 человек) в 1-й группе и ни у одного человека во 2-й группе (рисунок 2).

При анализе диссинхронии не было выявлено значимых различий в показателях межжелудочковой механической задержки, которая в группах составила 40,5 (15,0; 54,5) мс и 28,5 (7,0; 53,0) мс (U = 343,5, p = 0,236) соответственно (Таблица 4).

Внутрижелудочковая диссинхрония была более выражена у пациентов 1-й группы и составила при измерении в М-режиме 121,0 (99,0; 140,0) мс, у лиц 2-й группы - 84,0 (63,0; 106,0) во (U = 192,0, p = 0,000). Ширина комплекса QRS была значимо больше у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й группой и составила 140 (140; 160) мс и 140 (130; 140) мс (U = 302,0, p = 0,028) соответственно (Таблица 4).

### Обсуждение

Ряд исследователей отмечают, что раннее определение GLS у пациентов с имплантированными ЭКС, даже при сохраненной ФВ ЛЖ, позволяет прогнозировать развитие снижения систолической функции ЛЖ в более поздние сроки (через 12 месяцев и более) [14, 15, 18].

В настоящее время в качестве ориентира для здоровых лиц пиковый GLS составляет

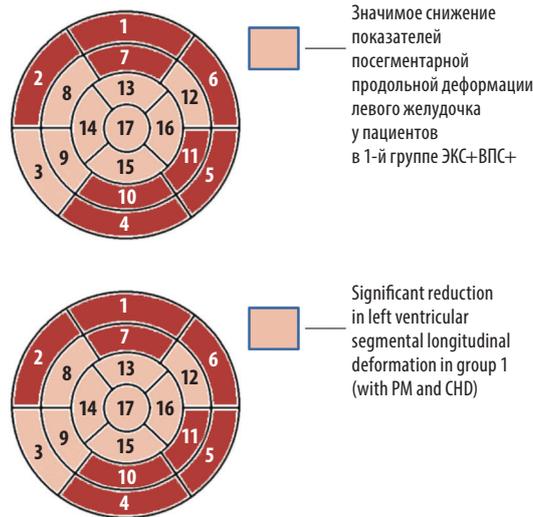
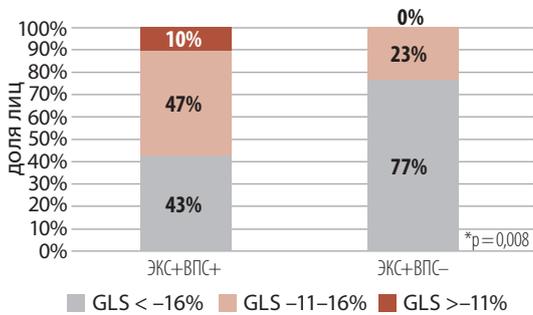
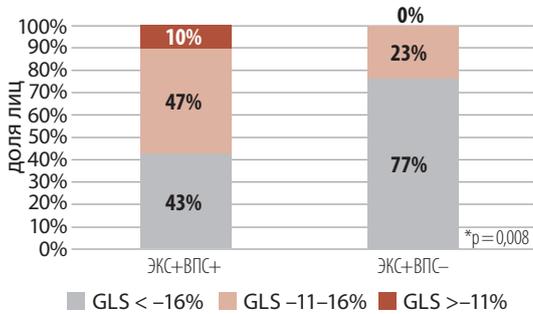


Рисунок 1. Значимые различия по сегментарной продольной деформации в исследуемых группах

Figure 1. Significant differences in the segmental longitudinal strain in the observation groups (significant differences are marked in yellow)



Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах (p-Value).



Notes. \* – statistical significance (p).

Рисунок 2. Удельный вес пациентов с низким глобальным продольным стрейном левого желудочка в исследуемых группах

Figure 2. Proportion of patients with low global longitudinal strain of the left ventricle in the observation groups

Показатели	1-я группа ЭКС+ВПС+ (n = 30)	2-я группа ЭКС+ВПС- (n = 30)	Параметры	(p-Value)
Межжелудочковая механическая задержка (IVMD), мс	40,5 (15,0; 54,5)	28,5 (7,0; 53,0)	U = 343,5	0,236
Внутрижелудочковая механическая задержка (SPWMD), мс	121,0 (99,0; 140,0)	84,0 (63,0; 106,0)	U = 192,0	<b>0,000**</b>
Ширина QRS, мс	140 (140; 160)	140 (130; 140)	U = 302,0	<b>0,028*</b>

Примечание: \* – значимость различия показателей при сравнении в исследуемых группах p < 0,05, \*\* p < 0,0001.

Таблица 4. Показатели диссинхронии в исследуемых группах

Indicators	Group 1 PM+CHD+ (n = 30)	Group 2 PM+CHD- (n = 30)	Parameters	p
Interventricular mechanical delay (IVMD), ms	40.5 (15.0; 54.5)	28.5 (7.0; 53.0)	U = 343.5	0.236
Septal to posterior wall motion delay (SPWMD), ms	121.0 (99.0; 140.0)	84.0 (63.0; 106.0)	U = 192.0	<b>0.000**</b>
QRS width, ms	140 (140; 160)	140 (130; 140)	U = 302.0	<b>0.028*</b>

Notes. \* – statistical significance p < 0.05; \*\* – p < 0.0001; PM, pacemaker; CHD, congenital heart defect; IVMD, interventricular mechanical delay; SPWMD, septal to posterior wall motion delay.

Table 4. Indicators of dyssynchrony in the observation groups

примерно  $20 \pm 2\%$  [23], однако для пациентов с СН пороговое значение глобального стрейна составляет – 16% и более [6, 24].

В нашем исследовании в обеих группах отмечено более низкие показатели общего глобального стрейна, чем в среднем в популяции у здоровых лиц [23]. Однако при этом у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС этот общий показатель ниже порогового значения для диагностических критериев СН [6, 24] и составил  $-15,4$  ( $-16,8$ ;  $-12,3$ )%.

Выявлена умеренная обратная корреляционная связь между показателями GLS и ФВ ЛЖ (В-режим) ( $\rho = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ), что согласуется с данными других авторов [5, 25], положительная связь с линейными размерами и объемами ЛЖ (поперечный размер ( $\rho = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), продольный размер ( $\rho = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), индексированными конечно-диастолическим и систолическим объемами ( $\rho = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ) и ( $\rho = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно). Отмечена корреляционная связь с показателями диссинхронии: межжелудочковой механической задержкой ( $\rho = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ) и внутрижелудочковой механической задержкой ( $\rho = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Значимые межгрупповые различия и снижение продольного стрейна в перегородочных сегментах у пациентов группы ЭКС+ВПС+ (1-я группа) объясняется манипуляциями на межжелудочковой перегородке во время коррекции ВПС. Однако, обращают на себя внимание значительно сниженные показатели продольного стрейна всех верхушечных сегментов у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после коррекции ВПС в сравнении с пациентами нехирургической АВ-блокадой, что свидетельствует о наличии систолической дисфункции миокарда и ремоделировании ЛЖ (рисунок 1).

Таким образом, методика speckle tracking позволила выявить у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС значимые нарушения систолической функции и ремоделирования ЛЖ у 57% исследуемых, тогда как ФВ ЛЖ менее 55% отмечалась только у 40%.

В ряде случаев постоянная желудочковая стимуляция приводит к нарушению функции левого желудочка.

В нашем исследовании у пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС в сравнении с пациентами нехирургической АВ-блокадой была выявлена более выраженная диссинхрония (более широкий комплекс QRS  $140$  ( $140$ ;  $160$ ) мс и  $140$  ( $130$ ;  $140$ ) мс ( $U = 302,0$ ,  $p = 0,028$ ) и более длительная внутриже-

лудочковая задержка  $121,0$  ( $99,0$ ;  $140,0$ ) мс и  $84,0$  ( $63,0$ ;  $106,0$ ) ( $U = 192,0$ ,  $p = 0,000$ ), что в свою очередь позволяет предполагать высокий риск развития ЭИКМП у данного контингента [26–28].

Проведенный корреляционный анализ показателей диссинхронии показал, что выявлена корреляционная связь внутрижелудочковой механической задержки с показателями ремоделирования левого предсердия и желудочка: индексом объема левого предсердия ( $\rho = 0,365$ ,  $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ в В-режиме ( $\rho = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ) и толщины задней стенки ЛЖ ( $\rho = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлена корреляционная связь показателя межжелудочковой задержки и значений ФВ ЛЖ в В-режиме ( $\rho = -0,29$ ), ширины комплекса QRS и межжелудочковой задержки ( $\rho = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ).

## Заключение

У пациентов с длительной желудочковой стимуляцией выявлены более низкие показатели общего глобального стрейна, чем в популяции здоровых лиц.

У пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС значимо ниже показатели GLS в сравнении с пациентами с нехирургической АВ-блокадой (соответственно  $-15,4$  ( $-16,8$ ;  $-12,3$ )%,  $-17,9$  ( $-19,0$ ;  $-16,5$ )%,  $U = 193,5$ ,  $p = 0,000$ ).

Удельный вес пациентов с GLS более  $-16\%$  в группе после хирургической коррекции ВПС составил 57%, что значимо выше, чем в группе лиц с нехирургической АВ-блокадой (23%),  $\chi^2 = 6,94$ ,  $p = 0,008$ .

У пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС в сравнении с пациентами с нехирургической АВ-блокадой выявлены достоверно более низкие значения показателей продольного стрейна всех верхушечных сегментов, что свидетельствует о наличии систолической дисфункции миокарда и ремоделировании ЛЖ у данного контингента.

У пациентов с длительной желудочковой стимуляцией после хирургической коррекции ВПС в сравнении с пациентами нехирургической АВ-блокадой были выявлены значимо более выраженные показатели диссинхронии: ширины комплекса QRS и внутрижелудочковой задержки, что позволяет предполагать о повышенном риске развития ЭИКМП у данного контингента.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов: отсутствует.

## REFERENCES

- Klaeboe L.G., Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 10-16. doi: 10.1007/s12574-018-0405-5.
- Sanna G.D., Canonico M.E., Santoro C., Esposito R., Masia S.L., Galderisi M., Parodi G., Nihoyannopoulos P. Echocardiographic longitudinal strain analysis in heart failure: real usefulness for clinical management beyond diagnostic value and prognostic correlations? A comprehensive review. *Curr Heart Fail Rep*, 2021, vol. 18, no 5, pp. 290-303. doi: 10.1007/s11897-021-00530-1.
- Palazzuoli A., Correale M., Iacoviello M., Gronda E. Does the measurement of ejection fraction still make sense in the HFpEF framework? What recent trials suggest. *J Clin Med*, 2023, vol. 12, no 2, pp. 693. doi:10.3390/jcm12020693.
- Szymanski C., Lévy F., Tribouilloy C. Should LVEF be replaced by global longitudinal strain. *Heart*, 2014, vol. 100, no 21, pp. 1655-1656. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306186.
- Potter E., Marwick T.H. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, vol. 11, no. 2(Pt 1), pp. 260-274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
- Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., Lam C.S.P., Lancellotti P., Melenovsky V., Morris D.A., Nagel E., Pieske-Kraigher E., Ponikowski P., Solomon S.D., Vasan R.S., Rutten F.H., Voors A.A., Ruschitzka F., Paulus W.J., Seferovic P., Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no 40, pp. 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- Sengeløv M., Jørgensen P.G., Jensen J.S., Bruun N.E., Olsen F.J., Fritz-Hansen T., Nochioka K., Biering-Sørensen T. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imag*, 2015, vol. 8, no 12, pp. 1351-1359. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.0.013.
- Vdovenko D.V., Libis R.A. Pokazately deformatsii miokarda i diastolicheskaya funktsiya levogo zheludochka u bol'nykh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti'yu s sohranennoy fraktsiej vybrosa [Indicators of myocardial deformation and diastolic function of the left ventricle in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 74-80. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-74-80. (in Russian).
- Gricenko O.V., Chumakova G.A., Trubina E.V. Vozmozhnosti speckle tracking-ekokardiografii dlya diagnostiki disfunktsii miokarda [Possibilities of speckle tracking echocardiography for diagnosing myocardial dysfunction]. *CardioSomatika*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 5-10. doi: 10.26444/22217185.2021.1.200756. (in Russian).
- Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 2014, vol. 100, no. 21, pp. 1673-1680. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
- Egbe A.C., Miranda W.R., Pellikka P.A., DeSimone C.V., Connolly H.M. Prevalence and prognostic implications of left ventricular systolic dysfunction in adults with congenital heart disease. *J. Am Coll Cardiol*, 2022, vol. 79, no. 14, pp. 1356-1365. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.040.
- Egbe A.C., Miranda W.R., Anderson J.H., Pellikka P.A., Connolly H.M. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022, vol. 15, no. 12, pp. e014865. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014865.
- Kachboura S., Ben Halima A., Fersi I., Marrakchi S., Zouaoui W., Kammoun I. Assessment of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after cardiac pacing in patients with preserved left ventricular systolic function. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2008, vol. 57, no. 1, pp. 29-36. doi: 10.1016/j.ancard.2007.09.011.
- Ahmed F.Z., Motwani M., Cunningham C., Kwok C.S., Fullwood C., Ceandy D., Fitchet A., Goode G.K., Luckie M., Zaidi A.M., Khattar R., Mamas M.A. One-month global longitudinal strain identifies patients who will develop pacing-induced left ventricular dysfunction over time: the pacing and ventricular dysfunction (PAVD) study. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. e0162072. doi: 10.1371/journal.pone.0162072.
- Xu H., Li J., Bao Z., Xu C., Zhang Y., Liu H., Yang J. Early change in global longitudinal strain is an independent predictor of left ventricular adverse remodeling in patients with right ventricular apical pacing. *Heart Lung Circ*, 2019, vol. 28, no. 12, pp. 1780-1787. doi: 10.1016/j.hlc.2018.11.004.
- Dawood M., Elsharkawy E., Abdel-Hay M.A., Nawar M. Predictors of pacing induced left ventricular dysfunction and cardiomyopathy assessed by three-dimensional echocardiography and speckle tracking strain. *Egypt Heart J*, 2021, vol. 73, no. 1, pp. 10. doi: 10.1186/s43044-021-00136-x.
- Kim D.-Y., Lkhagvasuren P., Seo J., Cho I., Hong G.-R., Ha J.-W., Shim C.Y. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular outcomes in patients who underwent permanent pacemaker implantation. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 8, pp. 705778. doi: 10.3389/fcvm.2021.705778.
- Chin J.Y., Kang K.W., Park S.H., Choi Y.J., Jung K. T., Lee S., Youn H.J. Pre-implant global longitudinal strain as an early sign of pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block. *Echocardiography*, 2021, vol. 38, no. 2, pp. 175-182. doi: 10.1111/echo.14942.
- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J.H., Hamilton J., Sengupta P.P., Kolias T.J., d'Hooge J., Aurigemma G.P., Thomas J.D., Badano L.P. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
- Negishi K., Negishi T., Kurosawa K., Hristova K., Popescu B.A., Vinereanu D., Yuda S., Marwick T.H. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2015, vol. 8, pp. 489-492. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.013.
- Cazeau S., Bordachar P., Jauvert G., Lazarus A., Alonso C., Vandrell M.C., Mugica J., Ritter P. Echo-cardiographic modelling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, vol. 26, pp. 137-143. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00003.x.
- Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Massari F., Rizzon B., Luzzi G., Guida P., Andriani A., Mastropasqua F., Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, no. 9, pp. 1615-1622. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02337-9.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Onishi T., Saha S.K., Delgado-Montero A. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, vol. 28, no. 5, pp. 587-596. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.018.
- Kim J.H., Kang K.W., Chin J.Y., Kim T.S., Park J.H., Choi Y.J. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. e019048. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019048.
- Khurshid S., Liang J.J., Owens A., Lin D., Schaller R., Epstein A.E., Marchlinski F.E., Frankel D.S. Longer paced QRS duration is associated with increased prevalence of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, vol. 27, no. 10, pp. 1174-1179. doi: 10.1111/jce.13045.
- Abdelmohsen Sayed M., Abd El Fatah Badran H., Khaled S., Effat Fakhry E. Predictors of right ventricular pacing-induced left ventricular dysfunction in pacemaker recipients with preserved ejection fraction. Stimulation induzierten linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit Schrittmacher und erhaltener Ejektionsfraktion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2022, vol. 33, no. 3, pp. 312-318. doi: 10.1007/s00399-022-00880-w.

Посмунна: 15.03.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1776>

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОЙ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И ЗАДНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ «BOX LESION» ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПОМОЩИ ТЕХНОЛОГИИ СОБРА

А.С. Жигалкович, Р.Р. Жмайлик, В.И. Севрукевич

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь  
kardio@tut.by, zhmailik\_mns@mail.ru, sevruevich.vasily@gmail.com

УДК 616.125-008.313.2:616.141-089.843-036.8

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная эпикардиальная абляция, торакоскопия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.С. Жигалкович, Р.Р. Жмайлик, В.И. Севрукевич. Отдаленные результаты миниинвазивной эпикардиальной видеоассистированной радиочастотной изоляции легочных вен и задней стенки левого предсердия «box lesion» при изолированной фибрилляции предсердий при помощи технологии Собра. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1776–1784.

**Цель.** Анализ отдаленных результатов миниинвазивной эпикардиальной видеоассистированной радиочастотной абляции (РЧА) задней стенки левого предсердия «box lesion» и легочных вен (ЛВ) при использовании технологии Собра у пациентов с различными формами изолированной фибрилляции предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** С сентября 2011 года по ноябрь 2021 года в условиях ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, прооперированы 85 пациентов (мужчин / женщин – 70/15), страдающих разными формами идиопатической ФП. Пациенты оперированы методом эпикардиальной видеоассистированной РЧА ЛВ и задней стенки левого предсердия «box lesion» с применением устройств Собра Adhere (45 пациентов) и Собра Fusion (40 пациентов).

Средний возраст  $53,8 \pm 8,80$  лет (28–71). Анамнез ФП до момента операции, бремя фибрилляции составило  $58,6 \pm 32,5$  месяцев. 35,3% (30 пациентов) ранее перенесли неэффективную катетерную абляцию ЛВ.

**Результаты.** Летальных случаев, а также конверсий в стернотомию, острых нарушений мозгового кровообращения в госпитальном периоде не отмечено. Отдаленный период изучен у 100,0% пациентов, средний

срок наблюдения составил  $7,1 \pm 2,10$  года. Для оценки результатов использовалось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру через 3, 6, 12 мес. после операции, затем ежегодно, показания событийных мониторов и результаты программирования ЭКС. К положительным результатам отнесли синусовый ритм (СР) без пароксизмов ФП/ТП более 30 с, а также режим предсердной (ААI) или двухкамерной стимуляции DDD(R).

Эффективность РЧА ЛВ и задней стенки левого предсердия «box lesion» с применением устройств Собра Adhere / Собра Fusion в зависимости от исходной формы ФП в отдаленном периоде (3 года) составила: пароксизмальная – 56,3% / 70,6%, персистирующая – 28,0% / 44,4%, длительно персистирующая – 0%/0%.

**Выводы.** Наиболее эффективной показала себя технология Собра при пароксизмальной форме ФП, менее оптимальные результаты получены при персистирующей форме ФП. В целом, более стабильные результаты получены при использовании версаполярной технологии Fusion. Эффективность также зависела от длительности наблюдения, с течением времени количество пациентов с устойчивым синусовым ритмом уменьшалось и требовалось проведение дополнительных катетерных процедур у симптоматичных пациентов.

# LONG-TERM OUTCOMES OF MINIMALLY INVASIVE EPICARDIAL VIDEO-ASSISTED RADIO-FREQUENCY ISOLATION OF PULMONARY VEINS AND POSTERIOR WALL OF THE LEFT ATRIUM “BOX LESION” IN ISOLATED ATRIAL FIBRILLATION USING COBRA TECHNOLOGY

A.S. Zhyhalkovich, R.R. Zhmailik, V.I. Sevruevich

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

**Key words:** atrial fibrillation, radiofrequency epicardial ablation, thoracoscopy.

**FOR REFERENCES.** A.S. Zhyhalkovich, R.R. Zhmailik, V.I. Sevruevich. long-term outcomes of minimally invasive epicardial video-assisted radio-frequency isolation of pulmonary veins and posterior wall of the left atrium “box lesion” in isolated atrial fibrillation using Cobra technology. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1776–1784.

**Purpose.** To analyze long-term outcomes of minimally invasive epicardial video-assisted radiofrequency ablation (RFA) of the pulmonary veins (PV) and the posterior wall of the left atrium “box lesion” using Cobra technology in patients with various forms of isolated atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** From September 2011 to November 2021, 85 patients (70 male, 15 female) suffering from various forms of idiopathic AF underwent surgery on the basis of the Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Republic of Belarus. The patients were operated on using epicardial video-assisted RFA of the PV and posterior wall of the left atrium “box lesion” using Cobra Adhere (45 patients) and Cobra Fusion (40 patients) devices.

Mean age  $53.8 \pm 8.80$  years (28–71). History of AF – the burden of fibrillation before the surgery was  $58.6 \pm 32.50$  months. 35.3% (30 patients) had previously undergone ineffective PV catheter ablation.

**Results.** There were no lethal cases, as well as conversions to sternotomy, acute cerebrovascular accidents during the hospital period. The follow-up period

was studied in 100.0% of patients, the average follow-up period was  $7.1 \pm 2.1$  years. To evaluate the results, Holter monitoring was used after 3, 6, 12 months. after surgery, then annually, the readings of event monitors and the results of pacemaker programming. Positive results included sinus rhythm (SR) without AF/Atrial paroxysms for more than 30 s, as well as atrial (AAI) or dual-chamber DDD(R) pacing.

The effectiveness of RFA of the PV and the posterior wall of the left atrium “box lesion” using Cobra Adhere and Cobra Fusion devices, depending on the initial type of AF in the long-term period (3 years), was: 56.3% / 70.6% for paroxysmal AF, 28.0% / 44.4% for persistent AF, 0%/0% for long-standing persistent AF.

**Conclusion.** The Cobra technology proved to be the most effective in paroxysmal AF, less optimal results were obtained in persistent AF. In general, more consistent results were obtained with the Fusion technology. Efficacy also depended on the length of the follow-up, with the number of patients with sustained sinus rhythm decreasing over time and requiring additional catheter procedures in symptomatic patients.

На сегодняшний день операция MAZE («лабиринт»), разработанная J. Cox в 1987 году и внедренная в клиническую практику, является «золотым» стандартом в хирургическом лечении сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП) при выполнении операций на открытом сердце [1]. Внедрение абляционных технологий упростило выполнение операции и способствовало более широкому её распространению. Однако, если при операциях на открытом сердце выполнение сопутствующей MAZE-процедуры приветствуется большинством кардиохирургов, выполнение таковой в самостоятельной версии при изолированной ФП не принимается кардиохирургическим сообществом и большинством пациентов. Только в единичных центрах США сейчас выполняется операция криоMAZE

в условиях периферического искусственного кровообращения и «сухого» сердца из правосторонней миниторакотомии при изолированной ФП [2]. Такая ситуация способствовала развитию миниинвазивных торакоскопических (видеоассистированных) способов эпикардальной абляции, при выполнении которых не требовалось применения искусственного кровообращения и остановки сердца. Последние две декады характеризовались разработкой и внедрением в клиническую практику различных абляционных методик, которые были основаны на создании низкопрофильных гибких устройств, использование которых позволило провести эпикардальную радиочастотную абляцию (РЧА) из минидоступа на работающем сердце [3].

**Цель.** Проанализировать результаты миниинвазивной эпикардальной видеоассистированной радиочастотной изоляции задней стенки левого предсердия (ЛП) «box lesion» и легочных вен (ЛВ) при использовании технологии Cobra у пациентов с различными формами изолированной ФП.

**Материал и методы**

С сентября 2011 года по ноябрь 2021 года в условиях ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь (далее РНПЦ «Кардиология»), прооперированы 85 пациентов, страдающих разными формами идиопатической ФП. Пациенты оперированы методом эпикардальной видеоассистированной РЧА ЛВ и задней стенки левого предсердия «box lesion» с применением устройств Cobra Adhere (45 пациентов) и Cobra Fusion (40 пациентов). Характер нарушений ритма распределён следующим образом: в группе Cobra Adhere 16,0 (35,6%) / 25,0 (55,6%) / 4,0 (8,9%) случаев, в группе Cobra Fusion 17,0 (42,5%) / 20,0 (50,0%) / 3,0 (7,5%) пациентов страдали соответственно пароксизмальной / персистирующей / длительно персистирующей формами ФП. Распределение по гендерному признаку мужчины / женщины – 70 / 15; средний возраст 53,8±8,80 лет (28–71). Длительность фибрилляции предсердий от первого пароксизма до момента операции составило в среднем 58,6±32,50 месяцев. Средняя продолжительность персистенции ФП составила 9,4±9,31 месяцев. 30 пациентов (35,3%) ранее получали

эндоваскулярное лечение, однако катетерная абляция ЛВ оказалась неэффективной. В проводимом исследовании отмечено, что большинство пациентов имели повышенный индекс массы тела – 28,3±3,32 кг/м<sup>2</sup>. Один пациент получил эндоваскулярную реваскуляризацию в объёме эндоваскулярной баллонной диалатации и стентирования передней межжелудочковой артерии за 6 месяцев до операции. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, ИМТ и основным эхокардиографическим показателям (размеры камер сердца, функция клапанного аппарата, сократительная способность миокарда) за исключением размера ЛП, который был достоверно больше у пациентов с персистирующей формой ФП (таблица 1). Также не было выявлено различия в коморбидности пациентов.

Показаниями к операции принимали в расчёт клиническую значимость (симптоматичность) ФП, низкую эффективность приема антиаритмических препаратов (ААП) I и III класса по Воген-Вильямсу, а также наличие побочных эффектов их приема. Отсутствие эффекта или короткая эффективность проведенных электрических кардиоверсий, неуспех предшествующих катетерных процедур также являлись показанием для проведения эпикардальной радиочастотной абляции.

Перед операцией всем пациентам проводились стандартные общеклинические лабораторные и инструментальные исследования (ЭКГ-мониторирование, ЭхоКГ, коронарография по показаниям и др.). Не ранее чем за сутки до операции для исключения тромбоза ушка ЛП проводилось чреспищеводное ЭхоКГ-исследование или контрастная КТ.

Тромбоз ушка левого предсердия, спаечный процесс в полости перикарда является абсолютным противопоказанием для проведения миниинвазивной эпикардальной РЧА по технологии Cobra. Размер ЛП более 60 мм является критерием неэффективности проведения эпикардальной радиочастотной абляции задней стенки левого предсердия и лёгочных вен по технологии Cobra. Перенесенные в прошлом пневмонии, плевриты, ХОБЛ с нарушением вентиляторной функции, наличие булл лёгких являются относительными противопоказаниями.

Абляционные устройства для проведения одномоментной абляции коллекторов легочных вен с задней стенкой левого предсердия одним блоком по методике «box lesion» представляют собой гибкие РЧА-электроды Cobra Adhere и Fusion (рисунок 1).

Оба устройства объединяет технология вакуумного присасывания к поверхности сердца. Это оптимизирует контакт со стенкой предсердия, обеспечивая непрерывность воздействия и предотвращая коллатеральное

Таблица 1. Клинико-демографические признаки групп

Признак	Устройство	
	Cobra Adhere n = 45	Cobra Fusion n = 40
Возраст, лет	53,5±7,83	54,2±9,86
Пол (м/ж)	37,0 / 8,0	33,0 / 7,0
Размер ЛП, мм	41,0 (40,0:43,0)	41,9±3,97
Пароксизмальная ФП	16,0 (35,6%)	17,0 (42,5%)
Персистирующая ФП	25,0 (55,6%)	20,0 (50,0%)
Длительно персистирующая ФП	4,0 (8,9%)	3,0 (7,5%)

Примечание: м – мужской пол, ж – женский пол, ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – левое предсердие.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the group

Characteristics	Device	
	Cobra Adhere n = 45	Cobra Fusion n = 40
Age, years	53.5±7.83	54.2±9.86
Sex (male/female)	37.0 / 8.0	33.0 / 7.0
LA size, mm	41.0 (40.0:43.0)	41.9±3.97
Paroxysmal AF	16.0 (35.6%)	17.0 (42.5%)
Persistent AF	25.0 (55.6%)	20.0 (50.0%)
Long-standing persistent AF	4.0 (8.9%)	3.0 (7.5%)

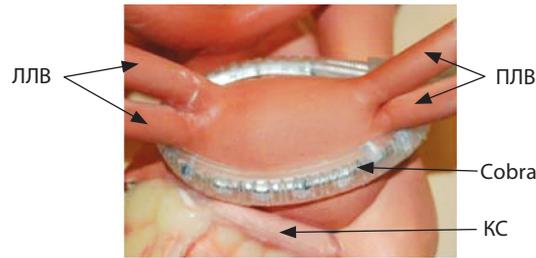
Note: AF – atrial fibrillation.

повреждение окружающих тканей. Мощность и длительность абляции регулируется температурой автоматически, что позволяет использовать минимально необходимое количество энергии, требуемое для эффективного трансмурального повреждения при поддержании безопасной температуры ткани ( $70^{\circ}$ – $80^{\circ}$ ). Однако, если в первом устройстве Cobra Adhere использовался только монополярный режим абляции, то уже в более современном варианте Cobra Fusion используется как монополярный режим абляции, так и биполярный, что назвали версаполярной абляцией (рисунок 2). Монополярный режим предполагает РЧА воздействие на стенку предсердия в направлении снаружи внутрь, а биполярный абляцию инвагинированной вакуумом стенки предсердия непосредственно внутри самого устройства. Целью введения биполярного режима и совершенствование дизайна самого устройства для максимального всасывания стенки предсердия внутрь было нивелирование охлаждающего эффекта циркулирующей в полости предсердия крови.

Cobra Fusion имеет шесть абляционных сегментов, каждый из которых может работать автономно и имеет контроль температуры (50 раз в секунду) на каждом полюсе.

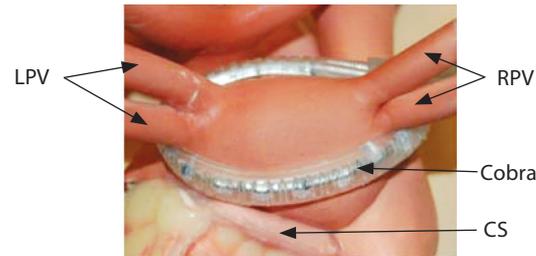
На начальном этапе операции выполнялись через миниторакотомию (4,0–5,0 см) в 4-м межреберье справа между передней и средней подмышечной линиями, так как этот разрез в большинстве случаев давал хорошую визуализацию и доступ к поперечному синусу и крыше ЛП. Длина разреза зависела от опыта хирурга, конституции пациента и наличия специального инструментария (инструментов для минидоступа, видеоподдержки). В первой серии пациентов использовали металлический ранорасширитель для разведения рёбер. После накопления опыта выполнения подобных операций, при отсутствии сложности при выделении поперечного и косоуго синусов использовали только силиконовый ретрактор для изоляции инструментов от мягких тканей грудной клетки и применяли видеоскопию. Это уменьшало выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. С 2020 года в РНПЦ «Кардиология» эпикардальная абляция по технологии «Cobra Fusion» выполнялась торакоскопически при отсутствии противопоказаний.

Операция выполнялась под общим наркозом и с использованием отдельной интубации легких для выключения правого легкого на время основного этапа. Положение пациента  $30^{\circ}$  влево, удобнее отвести и фиксировать правую руку к дуге, что отводит большую грудную мышцу у мужчин и молочную железу у женщин, тем самым уменьшая травму мягких тканей на этапе доступа.



Примечания: ЛЛВ – левые легочные вены, ПЛВ – правые легочные вены, КС – коронарный синус

Рисунок 1. Схема методики «box lesion»



Note: LPV – left pulmonary veins, RPV – right pulmonary veins, CS – coronary sinus

Figure 1. Scheme of the “box lesion” technique

У ряда пациентов после выполнения торакоскопии могут быть выявлены анатомические особенности расположения косоуго и поперечного синусов (глубокое расположение, наличие плевральных спаек, плохая визуализация), что на этапе кривой обучения требовало выполнения миниторакотомии (4,0–5,0 см) для сохранения профиля безопасности процедуры. Торакопорты в правом гемитораксе с использованием пластиковых троакаров (металлические троакары не подходят для проведения магнитных проводников) выполняли по следующей схеме: один в 3-м межреберье по передней подмышечной линии, второй – в 5-м межреберье по среднеподмышечной линии, третий – в 6–7 межреберье по передней подмышечной линии в зависимости от высоты стояния купола диафрагмы (рисунок 3). Для видеоскопии используем стандартную оптику ( $0^{\circ}$ , прямая) производства компании Wolf. Как правило оптика вводится в средний порт, два других используются для введения инструментов, в последующем – магнитных проводников.

При отсутствии троакаров с клапанами для создания карбокситоракса выполняли отключение вентиляции правого легкого

Рисунок 2. Устройство Cobra Fusion

Figure 2. Cobra Fusion device

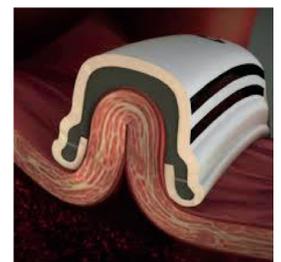


Рисунок 3.  
Расположение торакопортов для выполнения торакоскопической абляции с использованием устройства Cobra Fusion (вид со стороны хирурга)



Figure 3.  
Location of thoracoports for thoracoscopic ablation using the Cobra Fusion device (surgeon view)

для доступа к перикарду и проведения основного этапа операции. При наличии троакаргов с клапанами выполняли нагнетание газа CO<sub>2</sub> (2,5–3,0 л/мин, 8–10 мм рт.ст.) для создания карбокситоракса и компрессии правого легкого.

Перикард вскрывался на 2,0 см выше (кпереди) диафрагмального нерва линейным разрезом от диафрагмы снизу до верхней полой вены (ВПВ) сверху. Нижний листок перикарда натягивался держалками, которые выводились через отдельные проколы наружу с использованием специального турникета или инструмента suture catcher. Это позволяло улучшить экспозицию правых легочных вен, ВПВ и нижней полой вены (НПВ), тем самым приближая сердце и фиксируя правые легочные вены. В конечном итоге это облегчало реканализацию косого и поперечного синусов сердца.

С помощью тампонодержателя ВПВ смещалась кверху, под ней специальным торакоскопическим тупоконечным диссектором или тонким закругленным отсосом в жировой клетчатке формировался вход в поперечный синус. Реканализация поперечного синуса чаще представляла большие трудности ввиду наличия более выраженной соединительнотканной перемычки в этой зоне. Большую роль играет начальное место вхождения в синус. Его необходимо локализовать под верхней полой веной в месте минимальной толщины этой складки, для чего необходимо низвести полулю вену и выпол-

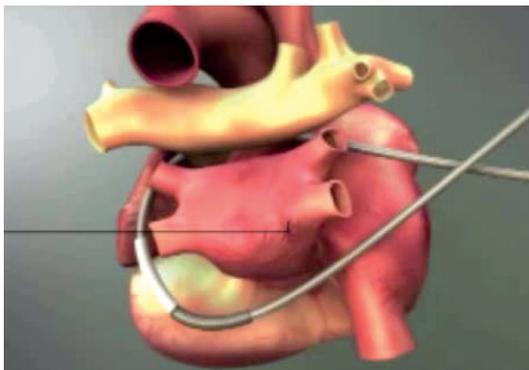


Рисунок 4.  
Схема проведения магнитных проводников

Figure 4.  
Scheme of magnetic conductors' conduction

нить ревизию поперечного синуса позади нее, со стороны аорты. В противном случае можно сместиться либо книзу, что приведет к возможной травме крыши левого предсердия, либо кверху, что чревато повреждением правой ветви легочной артерии.

Для доступа в косой синус сердца рассеклась перикардиальная складка между НПВ и правой нижней ЛВ. Затем с использованием диссектора или тонких тупферов вход в косой синус сердца расширялся для достижения хорошей визуализации нижней поверхности сердца. Синусы должны быть достаточно широко раскрыты, так как устройство необходимо проводить без усилий и контролировать расположение его вокруг сердца.

Специальные магнитные проводники (рисунок 4) вводились через поперечный и косой синусы сердца до соединения друг с другом в области ушка ЛП, что подтверждалось смещением одного проводника внутрь при подтягивании второго наружу. Для более прогнозируемого соединения магнитных проводников позади сердца необходимо манипулировать бимануально, введя магнит в поперечный синус до уровня ушка ЛП (при большем проведении проводник, как правило, смещался на переднюю поверхность сердца, что затрудняло соединение по малой дуге с нижним проводником). Всегда контролировали, чтобы проводник в итоге прошел по самому кратчайшему пути позади ушка ЛП. Подтверждением этому факту мог служить прием, когда при подтягивании двух концов проводника на себя не происходит существенного изменения гемодинамики и нарушений ритма.

С использованием проводников как навигационного устройства через поперечный синус проводился электрод «Cobra» и выводился через косой синус, тем самым обойдя все четыре ЛВ с задней стенкой ЛП. С использованием видеоскопии убеждались, что устройство располагается позади ушка ЛП для предотвращения термического повреждения огибающей артерии. Устройство целесообразно заводить через поперечный синус и выводить через косой, обращая внимание на отсутствие перекрута, что будет подтверждаться отсутствием хорошего вакуума.

Электрод подключался одновременно к генератору Estech и вакуумному отсосу, что обеспечивало плотное прилегание устройства к эпикардиальной поверхности сердца.

Схема абляционных воздействий при выполнении РЧА показана на рисунке 5. При использовании устройства Cobra Adhere применяли методику «box lesion», которая предполагала изоляцию одним блоком задней стенки ЛП с коллекторами ЛВ, при появлении устройства Cobra Fusion использовали расширенный протокол абляции, включающий одновременную изоляцию задней стенки ЛП

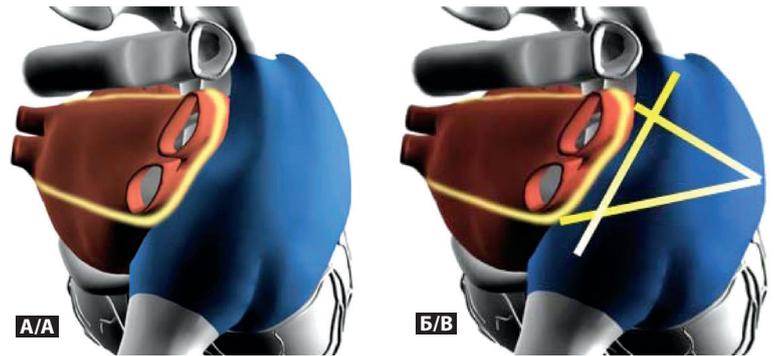
с устьями ЛВ, изоляцию межатриальной борозды Ватерстоуна с прилегающими ганглионарными сплетениями и свободной стенкой правого предсердия («double box»), межкавальную абляцию с захватом устьев ВПВ и НПВ. Эта методика была предложена итальянским кардиохирургом С. Muneretto [4].

Сначала выполняли абляцию в монополярном режиме дважды на температурах 70° и 80°, затем в биполярном режиме (Cobra Fusion) на тех же температурах. Время воздействия определялось генератором автоматически, отсчёт времени начинался только при достижении необходимой температуры. После проведения полного цикла абляции отключали вакуум, но устройство не извлекали, а проводили контроль блока проведения с коллектора правых лёгочных вен, с зоны изоляции правого предсердия. Для этого использовали эпикардиальную биполярную стимуляцию. При сохранении проведения через линию абляции выполняли дополнительные воздействия. Вид абляционной линии в области правых ЛВ и правого предсердия представлен на рис. 6.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 10.0), Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics (IBM Company, версия 26) и, Review Manager 5.4.1 for Windows. Проверку распределения производили с помощью описательной статистики, а также с использованием статистического критерия Shapiro-Wilk (для небольших выборок ( $n < 60$ )). t-Стьюдента использовался для данных с нормальным распределением.

Данные, не подчиняющиеся закону «нормального распределения», описывались с помощью Me (медиана) и 25.0% и 75.0% (квартили) в связи с тем, что они мало подвержены воздействию крайних вариантов, количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ).

Время до возникновения рецидива ФП проанализировано по методу множительных оценок Kaplan–Meier.



Оценка эффекта номинальных выборок производилась с помощью оценки критерия  $\chi^2$ , а также при помощи построения левосидных диаграмм.

## Результаты и обсуждение

Технология Cobra Adhere использовалась у 45 пациентов, среднее время проведения процедуры составила 147 минут, Cobra Fusion – у 40 пациентов, среднее время процедуры составило 152 минуты. Летальных случаев, а также конверсий в стернотомию ввиду жизнеугрожающих кровотечений, острых нарушений мозгового кровообращения в госпитальном периоде не отмечено. В послеоперационном периоде имели место 4 осложнения (по 2 в каждой группе). В одном случае кровотечение из межреберной артерии после торакотомного доступа, потребовавшее реторакотомии и ревизии раны. Ещё в одном случае гемоторакс ликвидирован пункционно. У 2-х пациентов по причине развития пневмоторакса возникла необходимость продленного дренирования плевральной полости. Все осложнения не оказали существенного влияния на течение и длительность госпитального периода.

С внедрением версаполярной версии устройства Fusion дизайн абляции был изменен в пользу методики С. Muneretto, что предполагало биатриальный характер абляции («double box»). Сопоставимое время операции показывает абсолютную

Рисунок 5. Схема абляционных воздействий с использованием устройства Cobra Adhere (А) и Cobra Fusion (Б)

Figure 5. Scheme of ablation effect using Cobra Adhere (A) and Cobra Fusion (B) devices

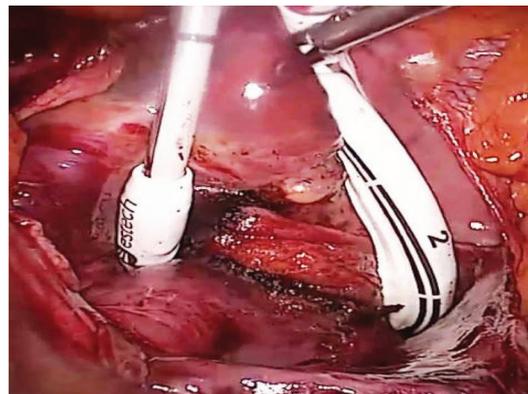


Рисунок 6. Вид абляционной линии с экрана монитора

Figure 6. View of the ablation line from the monitor screen

Таблица 2.  
Периоперационные  
признаки групп

Признак	Cobra Adhere	Cobra Fusion
Время операции, мин	147.0±52.0	152.0±51.0
СР в госпитальном периоде, n (%)*	20.0 (44,4%)	22.0 (55,0%)
Осложнения, n (%)	2.0 (4,4%)	2.0 (5,0%)
ЭИТ, n (%)	11.0 (24,5%)	10.0 (25,0%)

Примечания: \* – без выполнения ЭИТ, без пароксизмов ФП/ТП, СР – синусовый ритм, ЭИТ – электроимпульсная терапия.

Table 2.  
Perioperative  
characteristics  
of the group

Characteristics	Cobra Adhere	Cobra Fusion
Surgery duration, min	147.0±52.0	152.0±51.0
In-hospital SR, n (%) *	20.0 (44.4%)	22.0 (55.0%)
Complications, n (%)	2.0 (4.4%)	2.0 (5.0%)
Electrical cardioversion, n (%)	11.0 (24.5%)	10.0 (25.0%)

Note: \* – without electrical cardioversion, no paroxysmal AF, SR – sinus rhythm.

воспроизводимость методик, внедрение технологии «double box» не привело к значимому увеличению времени операции или увеличению риска осложнений (таблица 2).

К положительным результатам отнесли синусовый ритм (СР) без пароксизмов ФП/ТП более 30 секунд, а также режим предсердной (AAI) или двухкамерной стимуляции DDD(R) [5]. При возникновении брадикардии менее 60 уд/мин проводили временную электрокардиостимуляцию (предпочтительно в режиме AAI). Временная ЭКС могла проводиться до 10 суток, при сохранении хронотропной недостаточности имплантировался постоянный водитель ритма. Во всех случаях в госпитальном периоде был имплантирован двухкамерный ЭКС.

Таблица 3.  
Контроль ритма  
к концу периода  
наблюдения  
в сплошной группе

Контроль ритма	Отдаленный период	
	85,2±18,87 мес. Cobra Adhere n = 45	51,4±24,12 мес. Cobra Fusion n = 40
СР/DDDR	10,0 (22,2%)	20,0 (50,0%)
ФП/VVIR	35(77,8%) VVIR-1 (РЧА АВУ)	20,0 (50,0%)
ЭКС	9,0 (20,0%)	7,0 (17,5%)
Событийный монитор	12,0 (27,3%)	8,0 (20,0%)

Примечания: СР – синусовый ритм, DDDR – двухкамерная предсердно-желудочковая биоуправляемая стимуляция с частотной адаптацией, ФП – фибрилляция предсердий, VVIR – однокамерная стимуляция с адаптивной частотой, ЭКС – электрокардиостимулятор.

Table 3.  
Rhythm control  
by the end  
of the observation period  
in the solid group

Rhythm control	Long-term period	
	85.2±18.87 months Cobra Adhere n = 45	51.4±24.12 months Cobra Fusion n = 40
SR/DDDR	10.0 (22.2%)	20.0 (50.0%)
AF/VVIR	35.0 (77.8%) VVIR-1 (rf AV node)	20.0 (50.0%)
Pacemaker	9.0 (20.0%)	7.0 (17.5%)
Event monitor	12.0 (27.3%)	8.0 (20.0%)

Note: SR – sinus rhythm, DDDR – dual-chamber atrioventricular bioguided pacing with rate adaptation, AF – atrial fibrillation, VVIR – single-chamber pacing with sensitive frequency, rf – radiofrequency ablation, AV – atrioventricular node.

Госпитальный период и первые 3 месяца («слепой период») не являются определяющими в оценке результатов операции, поскольку требуется определенное время для рубцевания абляционных линий и ремоделирование миокарда предсердий. В случае возникновения гемодинамически значимых или симптомных пароксизмов ФП (ТП) в госпитальном или «слепом» периоде на фоне приёма ААП проводилась ЭИТ.

В течение 3 месяцев после операции пациенты принимали антикоагулянтную и стандартную антиаритмическую терапию. Отмену антикоагулянтной терапии считали оправданной через 3 месяца или позже, если:

- отсутствовали пароксизмы ФП/ТП на фоне устойчивого СР (по данным холтеровского мониторирования, событийного монитора);
- восстановлена сократительная функция предсердий по данным ЭхоКГ (пик А трансмитрального кровотока);
- отсутствовали другие показания к приему варфарина (тромб ушка ЛП).

Изучение отдаленных результатов показало более высокую эффективность версаполярной технологии, выполненной по биатриальной методике. Эффективность РЧА ЛВ и задней стенки левого предсердия «box lesion» с применением устройств Cobra в зависимости от исходной формы ФП в отдаленном периоде (3 года) составила соответственно Adhere/Fusion: пароксизмальная – 56,3% / 70,6%, персистирующая – 28,0% / 44,4%, длительно персистирующая – 0%/0%.

Более чем 7-ми летний период наблюдения технологии Cobra включал использование длительного мониторирования у каждого четвертого пациента (Таблица 3).

Эффективность технологии Cobra с учетом последующих эффективных катетерных процедур РЧА КТИ при различных формах ФП (без вклада повторных катетерных абляций ЛВ) представлена на рисунке 7 и в таблице 3. Наиболее эффективной показала себя технология Cobra при пароксизмальной форме ФП, менее оптимальные результаты получены при персистирующей форме ФП. В целом, более стабильные результаты получены при использовании версаполярной технологии Fusion. Эффективность также зависела от длительности наблюдения, с течением времени количество пациентов с устойчивым синусовым ритмом уменьшалось и требовалось проведение дополнительных катетерных процедур у симптоматичных пациентов.

Технология Adhere показала больший по сравнению с Fusion проаритмогенный эффект в отношении ТП ОШ 0,35 (рисунок 8). Вне зависимости от типа устройства послеоперационное ТП чаще возникало при персистирующих формах ФП.

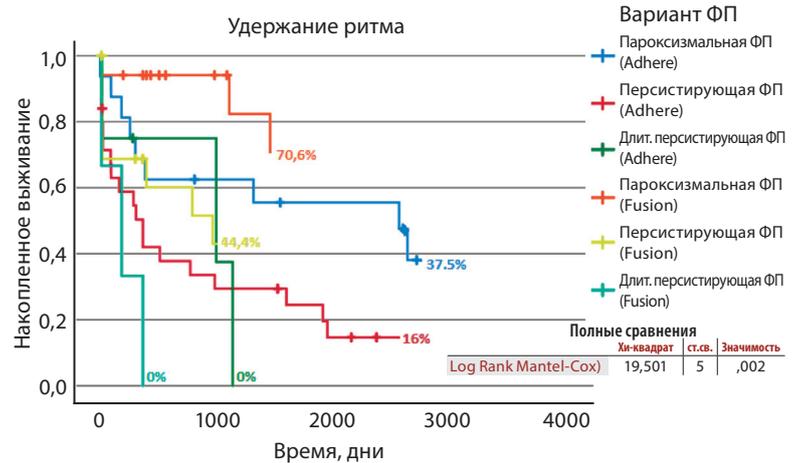
У 36,0 (42,0%) пациентов в разные сроки наблюдения выполнены 42 последующие катетерные процедуры. При этом достоверно выше необходимость в выполнении катетерных процедур была выше в группе Cobra Adhere (25 пациентов, 55,5%) по сравнению с группой Cobra Fusion (11 пациентов – 27,5%).

В группе с использованием устройство Cobra Adhere повторные катетерные технологии применялись в следующих вариантах: РЧА ТП потребовалось 6 пациентам, РЧА/Крио ФП 5 пациентам, одномоментная РЧА ТП и РЧА/Крио ФП 2 пациентам, множественные процедуры 8 пациентам, РЧА АВ-узла 1 пациенту. Имплантация ЭКС потребовалась в 9 случаях (20,0%) ввиду наличия дисфункции синусового узла и невозможности приема антиаритмических препаратов (ААП).

В группе с использованием устройство Cobra Fusion: РЧА ТП потребовалось 1 пациенту, РЧА/крио ФП – 2, одномоментная РЧА ТП и РЧА/Крио ФП – 4 пациентам. 4 пациента были подвержены множественным катетерным процедурам. Имплантация ЭКС потребовалась в 7-х случаях (17,5%).

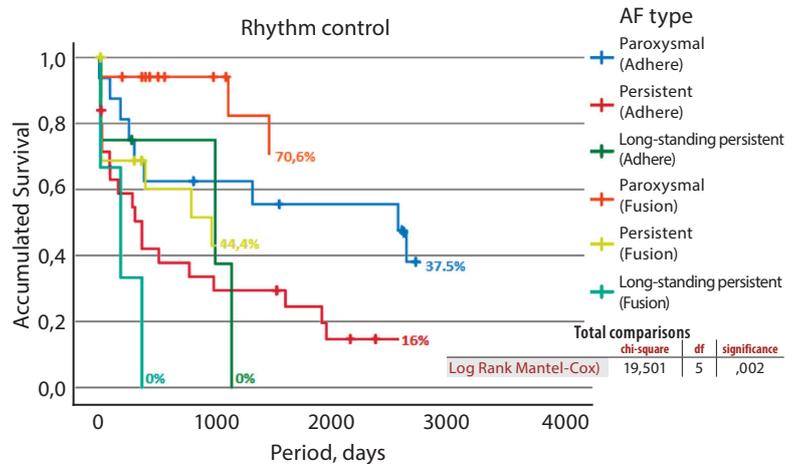
Необходимо отметить достаточно высокую частоту имплантации ЭКС в рассматриваемой группе пациентов. Связать это обстоятельство с возможным термическим повреждением синусового узла нельзя, поскольку абляция ЛП проводится вне зоны его расположения, а в случае выполнения биатриальной абляции мы не отметили увеличение количества пациентов с СССУ. Некоторые авторы указывают на возможность термического повреждения артерий, питающих синоатриальный комплекс, что может сказаться на его функции. Определенное количество пациентов с имплантированными ЭКС имели признаки СССУ уже на дооперационном этапе (7 пациентов / 43,8%), что могло явиться следствием основного заболевания миокарда предсердий с развитием фиброза. В ряде случаев пациенты нуждались в приеме ААП, но лечебные дозы вызывали значимую брадикардию, что также определило необходимость имплантации ЭКС с расчетом на секвенциальную двухкамерную стимуляцию.

Электрофизиологическое картирование в формате этапных гибридных процедур как в нашем центре, так и в ряде других центрах, определили нередкое (около 60,0%) отсутствие полной изоляции задней стенки ЛП после выполнения методики Cobra. Наиболее часто прорывы локализовались в крыше ЛП, однако авторы указывают о высоком проценте случаев достижение компетентности изоляции с использованием последующей катетерной абляции [6]. Методика Cobra привлекательна своей технической составляющей, возможностью выполнения из одностороннего доступа через правый гемиторакс, отсут-



Вариант ФП	Выписка	1 год	3 года	5 лет	7 лет
Пароксизмальная ФП (Adhere)	16(100%)	11(68,5%)	9(56,25%)	7(43,8%)	6(37,5%)
Персистирующая ФП (Adhere)	25(100%)	12(48%)	7(28,0%)	4(16,0%)	4(16,0%)
Длительно Персистирующая ФП (Adhere)	4(100%)	2(50%)	1(25,0%)	0(0%)	–
Пароксизмальная ФП (Fusion)	17(100%)	15(88,23)	12(70,6%)	4(23,5%)	–
Персистирующая ФП (Fusion)	18(100%)	9(50%)	8(44,4%)	–	–
Длительно Персистирующая ФП (Fusion)	3(100%)	1(33,3%)	0(0%)	–	–

Рисунок 7. Удержание синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения среди различных вариантов фибрилляции предсердий (ФП)



AF type	Discharge	1 year	3 years	5 years	7 years
Paroxysmal (Adhere)	16(100%)	11(68.5%)	9(56.25%)	7(43.8%)	6(37.5%)
Persistent (Adhere)	25(100%)	12(48%)	7(28.0%)	4(16.0%)	4(16.0%)
Long-standing persistent (Adhere)	4(100%)	2(50%)	1(25.0%)	0(0%)	–
Paroxysmal (Fusion)	17(100%)	15(88.23)	12(70.6%)	4(23.5%)	–
Persistent (Fusion)	18(100%)	9(50%)	8(44.4%)	–	–
Long-standing persistent (Fusion)	3(100%)	1(33.3%)	0(0%)	–	–

Figure 7. Maintenance of sinus rhythm in the long-term follow-up period among various atrial fibrillation (AF) types

ствием необходимости выделения коллекторов ЛВ (в отличие от РЧА с использованием электродов в виде биполярных зажимов), что в формате торакоскопии требует высоких технических навыков и достаточно длительной кривой обучения, а также сопря-

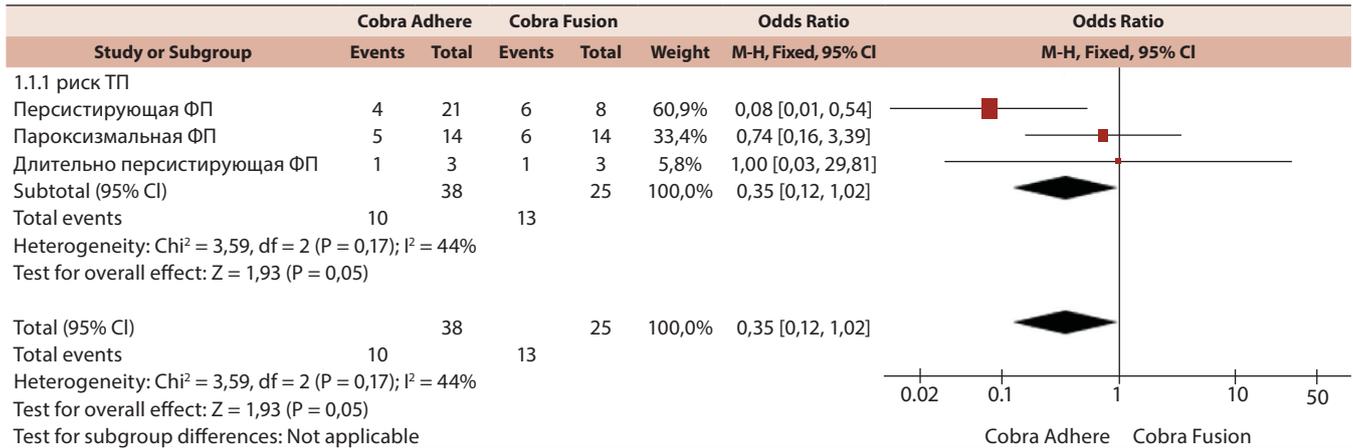


Рисунок 8.  
Проаритмогенный эффект устройства

Figure 8.  
Proarrhythmic effect of the device

жено с возможной травмой магистральных сосудов (ветвей легочной артерии, полых вен, ЛВ) с развитием жизнеугрожающих кровотечений.

Однако есть существенный недостаток этой методики, который полностью не был исключён и в новой версии Fusion. Несмотря на вакуумированное позиционирование на стенку ЛП в некоторых зонах (особенно в области крыши ЛП) не происходит втягивание стенки в просвет устройства и абляция проходит на фоне охлаждающего эффекта циркулирующей в полости предсердия и ее стенки крови. Это обстоятельство снижает пенетрирующий эффект РЧА и препятствует трансмуральности воздействия. Интраоперационное стимуляционное тестирование блока проведения с «box lesion» показало полную изоляцию этой зоны только в 50,0% случаев даже после повторных абляционных циклов. Но изучение отдаленных результатов показало, что положительный эффект РЧА достигался и у пациентов без полного блока, что скорее всего объясняется эффектом фрагментации миокарда предсердий и воздействием на эпикардальные ганглии.

Существенным ограничением методики Cobra является невозможность из правосто-

ронного доступа выполнить хирургическую изоляцию ушка ЛП с использованием степлера или клипсы, что особенно важно у пациентов с персистирующей формой ФП и высоким риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

В последнее десятилетие создана прочная основа для мультидисциплинарного подхода в лечении персистирующей ФП на основе применения гибридных методик [7].

## Заключение

Наиболее эффективной показала себя технология Cobra при пароксизмальной форме ФП, менее оптимальные результаты получены при персистирующей форме ФП. В целом, более стабильные результаты получены при использовании версаполярной технологии Fusion. Эффективность также зависела от длительности наблюдения, с течением времени количество пациентов с устойчивым синусовым ритмом уменьшалось и требовалось проведение дополнительных катетерных процедур у симптоматичных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

- Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, vol. 101, no 4, pp. 584-92.
- Ad N., Henry L., Friehling T., Wish M., Holmes S.D. Minimally invasive stand-alone cox-maze procedure for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2013, no 96, pp. 792-799.
- Zhigalkovich A.S. Miniinvazivnaya epikardial'naya ablyaciya pri fibrillyacii predserdij: evolyuciya metodov. [Minimally invasive epicardial ablation in atrial fibrillation: evolution of techniques.]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 12, no 3, pp. 409-418. (in Russian).
- Rosati F., Muneretto C., Merati E., Polvani G., Moltrasio M., Tondo C., Curnis A., Cerini M., Metras A., Bisleri G. Epicardial, Batrial Ablation With Integrated Uni-bipolar Radiofrequency Technology in Stand-alone Persistent Atrial Fibrillation. *Innovations (Phila)*, 2018, vol. 13, no 2, pp. 114-119.

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Lundqvist C.B., Boriani G., Castella M., Dan G.-A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.-P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2020, no 42, pp. 373-498.
- Osmancik P., Budera P., Zdarska J., Herman D., Petr R., Straka Z. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 2016, vol. 13, no 6, pp. 1246-1252.
- Zhigalkovich A.S. Gibrindnaya hirurgiya fibrillyacii predserdij: vzglyad kardiokhirurga [Hybrid atrial fibrillation surgery: a view of a cardiac surgeon.]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2016, vol. 2, no. 8, pp. 230-236. (in Russian).

Поступила: 15.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1785>

# МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АНТРАЦИКЛИНАМИ

Н.Б. Конончук<sup>1,2</sup>, С.Н. Конончук<sup>3</sup>, Е.Б. Петрова<sup>1,4</sup>, М.С. Абрамович<sup>5</sup>, Н.А. Козловская<sup>6</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1,4</sup>

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

Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь<sup>4</sup>

Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики информатики», г. Минск, Республика Беларусь<sup>5</sup>

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь<sup>6</sup>

nataly.kon0303@yandex.ru

УДК 608.2 : 616-08-06 : 616-006

**Ключевые слова:** калькулятор, антрациклиндуцированная сердечно-сосудистая токсичность, фракция выброса.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Б. Конончук, С.Н. Конончук, Е.Б. Петрова, М.С. Абрамович, Н.А. Козловская, Н.П. Митьковская. Мобильное приложение в прогнозировании систолической функции левого желудочка при лечении рака молочной железы антрациклинами. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1785–1799.

**Цель работы.** Изучить влияние комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) на показатели систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), оценить эффективность назначения кардиотропной терапии (КТТ) – фиксированной комбинации валсартана и карведилола – в профилактике выявленных изменений, и разработать мобильное приложение электронного статистического калькулятора по расчету фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону на фоне комплексного лечения РМЖ.

**Методы.** В исследование включено 100 женщин, получивших комплексное лечение РМЖ антрациклинсодержащими схемами полихимиотерапии (ПХТ). Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и назначения КТТ. У всех включенных в исследование пациенток проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы до начала и после окончания лечения РМЖ.

**Результаты.** В группе без назначения КТТ после окончания комплексного лечения РМЖ установлено: снижение фракции укорочения (ФУ) с 41,0 (38,0; 45,0) % до 38,0 (35,0; 43,0) %, ( $p < 0,05$ ), фракции выброса (ФВ) по Тейнхольцу с 72,0 (69,0; 76,0) % до 68,0 (64,0; 73,0) %, ( $p < 0,05$ ); ФВ по Симпсону с 66,0 (62,0; 71,0) % до 60,0 (57,0; 66,0) %, ( $p < 0,05$ ); увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF (отношение низкочастотного (LF) к высокочастотного (HF) компонентов) с 0,8 (0,7; 1,0) до 1,05 (0,8; 1,2), ( $p < 0,05$ ); снижение изменения диаметра плечевой артерии (d %) с 12,5 (11,0; 16,0) % до 9,0 (6,0; 12,0) %, ( $p < 0,05$ ).

Предложена модель прогноза ФВ ЛЖ по Симпсону на фоне лечения РМЖ, которая включила суммарную дозу доксорубина, рассчитанную на площадь поверхности тела (Сумм.д/ППТ), раннюю диастолическую скорость транстрикуспидального кровотока (Етк), диаметр ствола легочной артерии (dЛА), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), толщину комплекса интима-медиа сонных артерий слева (КИМ ОСА), HF, d %. Модель прогноза легла в основу разработки калькулятора расчета ФВ по Симпсону на фоне химиотерапии с доксорубином при лечении РМЖ.

**Заключение.** В группе пациенток без назначения кардиотропной терапии, в сравнении с результатом групп в качестве первичной профилактики антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности и/или коррекции АГ получавших комбинацию валсартана и карведилола, после окончания лечения РМЖ наблюдалось снижение ряда показателей систолической функции левого желудочка, активация симпатической нервной системы, нарушение эндотелиальной функции. Предложена прогностическая модель расчета фракции выброса по Симпсону при проведении полихимиотерапии с доксорубином, которая стала основой для разработки мобильного приложения по расчету данного показателя. Внедрение мобильного приложения в клиническую практику позволит спрогнозировать изменение фракции выброса по Симпсону после окончания лечения РМЖ и разработать индивидуальный план превентивных мероприятий по профилактике развития антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности.

# MOBILE APPLICATION FOR PREDICTING LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION DURING BREAST CANCER TREATMENT WITH ANTHRACYCLINES

N. Kananchuk<sup>1,2</sup>, S. Kananchuk<sup>3</sup>, E. Petrova<sup>1,4</sup>, M. Abramovich<sup>5</sup>, N. Kazlouskaya<sup>6</sup>, N. Mitkovskaya<sup>1,4</sup>

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

Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

State institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration of the President of Belarus, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus<sup>4</sup>

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus<sup>5</sup>

State Institution "N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Minsk, Republic of Belarus<sup>6</sup>

**Key words:** calculator, anthracycline induced cardiovascular toxicity, ejection fraction.

**FOR REFERENCES.** Mobile application for predicting left ventricular systolic function during breast cancer treatment with anthracyclines. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1793–1799.

**Purpose.** To evaluate the effect of complex treatment of breast cancer (BC) on the parameters of systolic myocardial function, and the efficiency of the prescription of cardiotropic therapy (CT) – a fixed combination of valsartan and carvedilol – in the prevention of the identified changes. To develop a mobile application, namely, an electronic statistical calculator for calculating the left ventricular ejection fraction by Simpson during BC treatment with anthracyclines, using the baseline anthropometric and instrumental data of the patient.

**Methods.** We evaluated the cardiovascular health of 100 women who received complex treatment of BC. The patients were divided into three groups, depending on the presence of arterial hypertension and the prescription of CT. In the study, all women received a complex evaluation of the cardiovascular health at the beginning and at the end of BC treatment

**Results.** In the non-CT group after the end of complex BC treatment the following was found: a decrease in the shortening fraction (FS) from 41.0 (38.0; 45.0)% to 38.0 (35.0; 43.0)%, ( $p < 0.05$ ), in ejection fraction (EF) by Teinholz from 72.0 (69.0; 76.0)% to 68.0 (64.0; 73.0)%, ( $p < 0.05$ ); in ejection fraction by Simpson from 66.0 (62.0; 71.0)% to 60.0 (57.0; 66.0)%, ( $p < 0.05$ ); an increase in the vagosympathetic interaction LF/HF index (ratio of low-

frequency (LF) to high-frequency (HF) components) from 0.8 (0.7; 1.0) to 1.05 (0.8; 1.2), ( $p < 0.05$ ); reduction of brachial artery diameter change from 12.5 (11.0; 16.0)% to 9.0 (6.0; 12.0)%, ( $p < 0.05$ ).

A model of the prognosis of EF by Simpson during BC treatment was proposed, which included a total dose of doxorubicin calculated per body surface area, early diastolic rate of transtricuspid blood flow, diameter of the trunk of the pulmonary artery, the rate of circular shortening of myocardial fibers, thickness of the intima-media complex of the left carotid arteries, HF, % of brachial artery diameter change. The prognosis model formed the basis for the development of the mobile application for predicting left ventricular systolic function during BC treatment with anthracyclines.

We proposed a model for prediction of LVEF by Simpson against during breast cancer treatment, which included the total doxorubicin dose calculated per body surface area, early diastolic rate of transtricuspid blood flow, pulmonary artery trunk diameter, myocardial fiber circular shortening rate, left carotid artery intima-media complex thickness, HF, percentage of brachial artery diameter change. The prognostic model formed the basis for the development of the mobile application for predicting left ventricular systolic function during BC treatment with anthracyclines.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин во всем мире [1]. Современные методы лечения злокачественного новообразования молочной железы включают различные схемы полихимиотерапии (ПХТ) с антрациклинами, что позволяет снизить рецидивы онкологического процесса и увеличить выживаемость пациентов. Однако применение данного класса цитостатиков способствует ухудшению систолической функции левого желудочка (ЛЖ) с последующим развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], ко-

торая в настоящее время носит глобальный социально-экономический характер, связанный с ростом числа госпитализаций и инвалидизации среди этой группы пациентов [11].

Механизмы антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности (АИССТ) сложны и включают различные процессы повреждения миокарда, такие как: окислительный стресс, воспаление, повреждение митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция, апоптоз, нерегулируемая аутофагия, фиброз и атрофия миокарда [1, 2, 7, 12, 13].

В зависимости от времени возникновения АИССТ различают острую (возникающую

на фоне применения антрациклинов), раннюю (развивающуюся в течение 1 года) и позднюю (развивающуюся через 1 год и более после окончания лечения) [2, 3].

Клинические проявления разнообразны и связаны преимущественно с дисфункцией миокарда: от бессимптомного нарушения до клинических проявлений ХСН [3, 12, 14].

В настоящее время научные исследования сосредоточены на выявлении новых методов предотвращения осложнений на всех этапах противоопухолевой терапии, а также на лечении пациентов, у которых уже развилась АИССТ [1, 2, 3, 4, 5, 6, 10].

Современная кардиоонкологическая практика ориентирована на тщательный мониторинг и мультидисциплинарный подход в принятии решений при ведении пациентов, страдающих РМЖ [6, 14].

Научными обществами предложено несколько шкал и алгоритмов для прогнозирования вероятности развития АИССТ [1, 3, 6, 14, 15]. В 2020 году кардиоонкологическая исследовательская группа Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК) обозначила критерии оценки базового сердечно-сосудистого риска [6]. Клинические рекомендации ЕОК (2022) по кардиоонкологии указывают на необходимость учета ряда дополнительных факторов для оценки вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности. Однако концепция базовой стратификации риска АИССТ для всех онкологических пациентов осталась неизменной [3].

В 2023 году опубликован метаанализ, в результате которого выявлена корреляция между пятью сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР) (артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет, курение и ожирение) по Фремингемской шкале и АИССТ при лечении РМЖ [1].

Однако классические сердечно-сосудистые ФР сами по себе или в сочетании с предлагаемым лечением рака не способны адекватно предсказать вероятность АИССТ, что связано с индивидуальными особенностями каждого пациента, которые не могут быть охвачены в должном объеме при включении в существующую оценку риска [8, 9, 14].

Это диктует необходимость выявления лиц с предрасположенностью к развитию АИССТ на основании не только уже установленных ФР, но и с учетом некоторых индивидуальных особенностей пациента.

Для стратификации исходного риска и выявления патологии со стороны клапанного аппарата, перикарда, размеров полостей сердца, уточнения состояния систолической и диастолической функции ЛЖ, а также исследования вышеуказанных показателей в динамике до проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания, предпочти-

тельным методом визуализации является эхокардиография (ЭхоКГ) [1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12]. В ряде исследований в качестве клинической конечной точки проявлений АИССТ, а также для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий осложнений противоопухолевой терапии, использовалось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, измеренное по методу Симпсона [1, 3, 6, 7, 8, 10, 12].

Таким образом, для выявления пациентов с риском развития АИССТ необходимо определить дополнительные факторы, влияющие на ФВ ЛЖ на фоне лечения РМЖ, а с целью упрощения работы врача – применить IT-технологии для оптимизации ежедневной работы кардиологов и онкологов.

## Цель работы

Изучить влияние комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) на показатели систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), оценить эффективность назначения кардиотропной терапии (КТТ) – фиксированной комбинации валсартана и карведилола – в профилактике выявленных изменений, и разработать мобильное приложение электронного статистического калькулятора по расчету фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону на фоне комплексного лечения РМЖ.

## Материалы и методы

С 2013 по 2020 год до начала проведения ПХТ с антрациклинами 100 женщин, страдающих РМЖ, прошли комплексное обследование сердечно-сосудистой системы. На базе онкологического маммологического отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, при условии подписания информированного согласия, осуществлялся сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, лабораторное обследование. При соответствии критериям включения проводилась инструментальная диагностика: регистрация электрокардиограммы, variability сердечного ритма (ВСР) с применением программного обеспечения «Бриз» (РНПЦ «Кардиология»), ЭхоКГ, ультразвуковое исследование общей сонной артерии (ОСА) с исследованием толщины комплекса интима-медиа (КИМ), определение эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗДПА) с оценкой процента изменения диаметра плечевой артерии (d,%).

ЭхоКГ выполняли на аппарате Accu-vix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием секторального ультразвукового датчика 3,5 МГц. Исследование проводили в М-, В-модальном, импульсно-волновом,

постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. Ультразвуковое исследование сосудов осуществляли на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием линейного ультразвукового датчика 7,5 МГц. Проба ЭЗДПА и исследование КИМ проводили по стандартным методикам.

В зависимости от наличия у включенных в исследование 100 пациентов АГ и назначения КТТ были сформированы следующие группы:

- группа РМЖ (n = 55) – пациенты не получали КТТ;
- группа РМЖ + КТТ (n = 25) – не имели АГ, получали профилактическую КТТ (валсартан 40 мг в сутки, карведилол 12,5 мг в сутки);
- группа РМЖ + АГ + КТТ (n = 20) – исходно страдали АГ и получали комбинацию лечебных доз препаратов (валсартан 80 мг в сутки, карведилол 12,5 мг в сутки).

Комплексное лечение РМЖ включало: оперативное вмешательство, антрациклин-содержащие схемы ПХТ, по показаниям ЛТ.

У пациентов было проведено от 2 до 8 курсов доксорубицин-содержащих схем ПХТ. Учитывая индивидуальный подход онкологов к терапии каждого типа и стадии РМЖ, связанное с этим назначение множество схем химиотерапевтического лечения, исходно неопределенное количество курсов при неадекватной ПХТ (критерий эффективности – максимальное уменьшение злокачественного новообразования), коррекцию схемы ПХТ после получения морфологии опухоли, было принято решение сопоставимость групп оценивать по разовой, суммарной, и суммарной дозе, рассчитанной на площадь поверхности тела (Сумм.д./ППТ), полученного доксорубицина (ДР) и частоте назначения трастузумаба (ТЗ).

Таким образом в группах доза ДР составила: РМЖ разовая – 100,0 (80,0; 100,0) мг, суммарная – 405,0 (360,0; 520,0) мг, суммарная / ППТ – 240,3 (216,2; 291,4) мг/м<sup>2</sup>; ТЗ назначен у 2 человек (3,6%). В группе РМЖ + КТТ разовая доза ДР – 100,0 (85,0; 100,0) мг, суммарная – 440,0 (400,0; 540,0) мг, суммарная / ППТ – 248,4 (229,7; 318,8) мг/м<sup>2</sup>, ТЗ применялся у 2 человек (8%). В группе РМЖ + АГ + КТТ – разовая ДР – 100,0 (92,5; 105,0) мг; суммарная – 480,0 (400,0; 600,0) мг; суммарная / ППТ – 232,68 (203,1; 286,2) мг/м<sup>2</sup>, ТЗ у 1 пациента (5%).

Все группы по частоте назначения анти-HER2/neu терапии, а также по дозе введенного антрациклина были сопоставимы.

Контрольными точками для оценки структурно-функционального состояния ССС являлись: 1 – непосредственно до начала ПХТ и 2 – через месяц после окончания специального лечения.

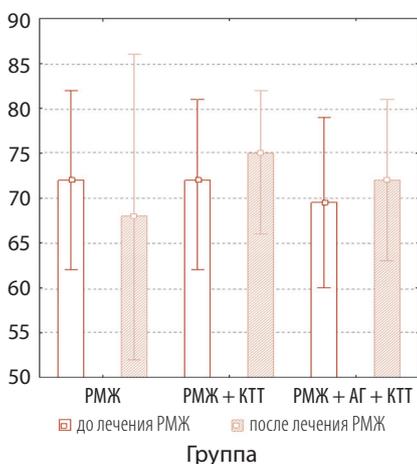
Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel for Windows 8,1. Для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25; 75 перцентилей). Для прогнозирования ФВ по Симпсону после окончания лечения рака применяли множественную линейную регрессию. Отбор информативных признаков проводили с использованием пошагового регрессионного анализа.

Рисунок 1. Динамика фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка по Тейнхольцу и Симпсону на фоне лечения рака молочной железы

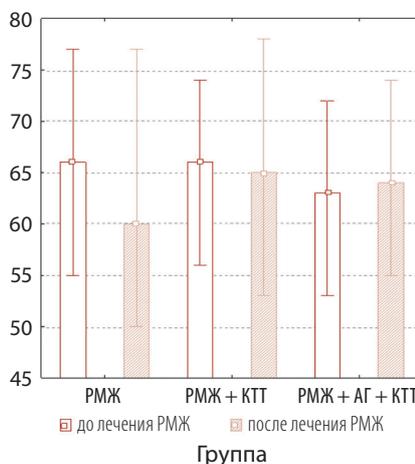
## Результаты и обсуждение

Систолическая функция ЛЖ оценивалась по динамике фракции укорочения (ФУ), ФВ ЛЖ, измеренные по методу Тейнхольца и Симпсона (рисунок 1).

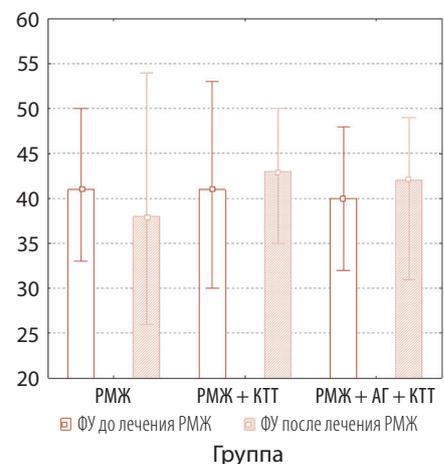
Динамика ФВ по Тейнхольцу на фоне лечения РМЖ



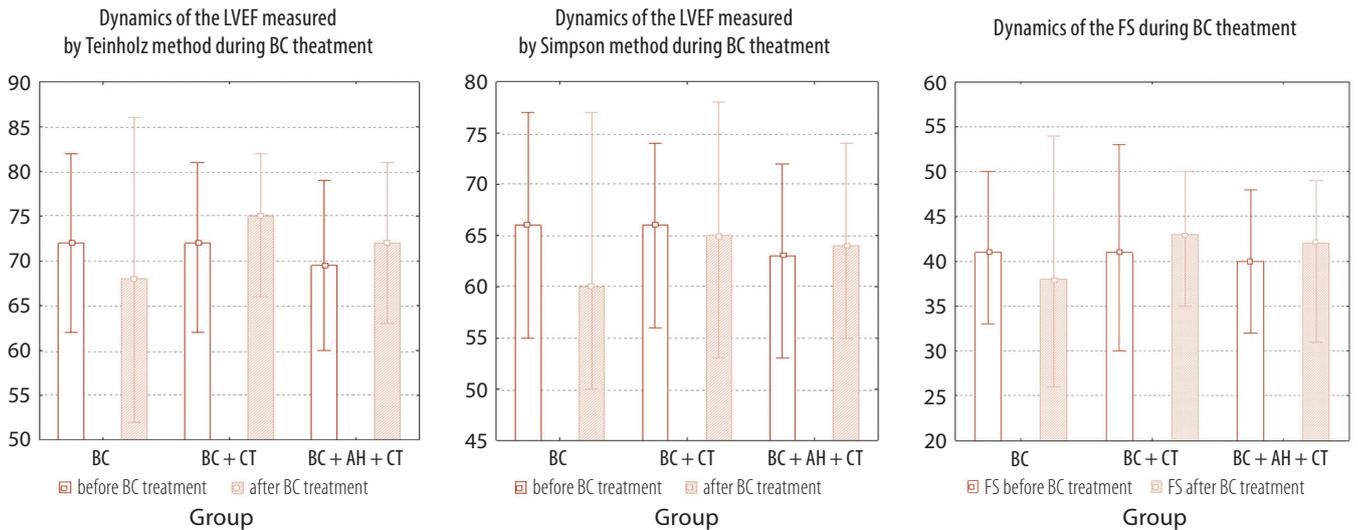
Динамика ФВ по Симпсону на фоне лечения РМЖ



Динамика ФУ на фоне лечения РМЖ



Примечания: ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, РМЖ – рака молочной железы, КТТ – кардиотропная терапия (фиксированная комбинация валсартана и карведилола), АГ – артериальная гипертензия.



Note: FS, fractional shortening; LVEF, left ventricular ejection fraction; BC, breast cancer; CT, cardiotropic therapy (a fixed combination of valsartan and carvedilol); AH, arterial hypertension.

Как видно из рисунка 1 в результате проведенного исследования после окончания противоопухолевой терапии выявлено статистически значимое снижение показателей систолической функции ЛЖ в группе РМЖ, где отмечено снижение ФУ с 41,0 (38,0; 45,0) % до 38,0 (35,0; 43,0) %, ( $p < 0,05$ ), ФВ по Тейнхольцу с 72,0 (69,0; 76,0) % до 68,0 (64,0; 73,0) %, ( $p < 0,05$ ), ФВ по Симпсону с 66,0 (62,0; 71,0) % до 60,0 (57,0; 66,0) %, ( $p < 0,05$ ). В группе РМЖ + КТТ и РМЖ + АГ + КТТ статистически значимых изменений выявлено не было.

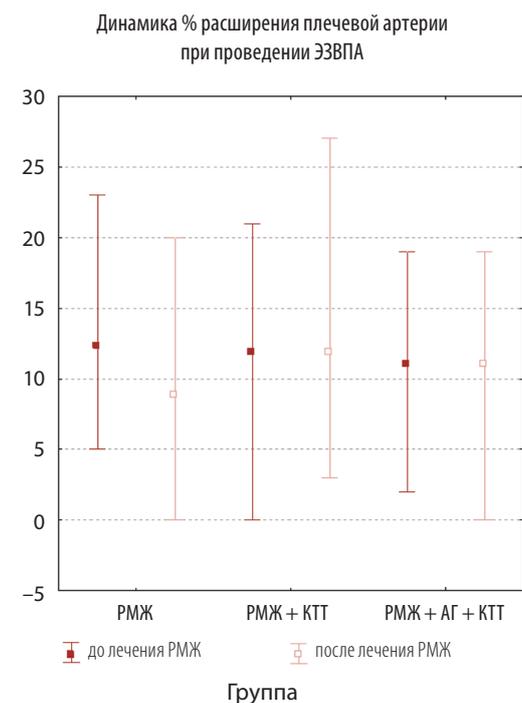
С целью уточнения функционально-го состояния эндотелия проводили пробу

ЭЗВПА и УЗИ БЦА с оценкой толщины КИМ. До начала терапии во всех группах статистически значимой динамики толщины КИМ не выявили. На рисунке 2 отражена динамика  $d, \%$  в группах на фоне лечения РМЖ.

Отмечалось статистически значимое снижение данного показателя после окончания комплексного лечения РМЖ с 12,5 (11,0; 16,0) % до 9,0 (6,0; 12,0) %, ( $p < 0,05$ ) в группе РМЖ, указывающее на нарушение функционального статуса эндотелиоцитов после окончания противоопухолевой терапии.

Для изучения влияния методов лечения РМЖ на состояние вегетативной нервной сис-

Figure 1. Dynamics of the shortening fraction, and left ventricular ejection fraction measured by Teinholz and Simpson methods during the breast cancer treatment



Brachial artery dilation dynamics (%) in determination of endothelium dependent dilatation of brachial artery during the BC treatment

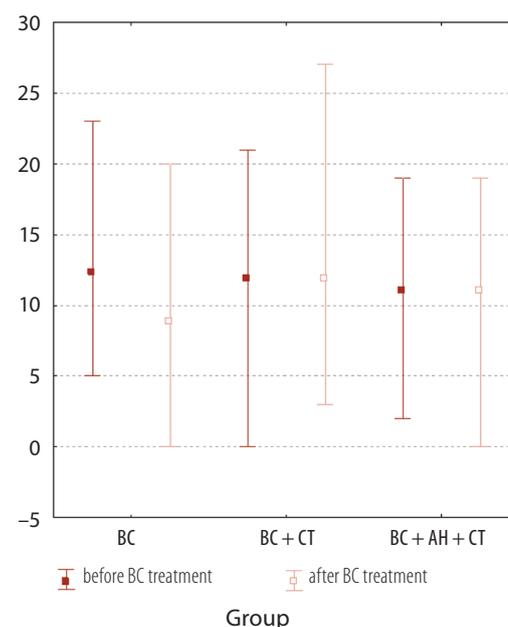


Рисунок 2. Динамика расширения плечевой артерии (%) при определении эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗВПА) на фоне лечения рака молочной железы (РМЖ)

Figure 2. Dynamics of the brachial artery dilation (%) at endothelium-dependent brachial artery dilation during the breast cancer treatment

Примечание: РМЖ – рак молочной железы, КТТ – кардиотропная терапия, АГ – артериальная гипертензия.

Note: BC, breast cancer; CT, cardiotropic therapy; AH, arterial hypertension.

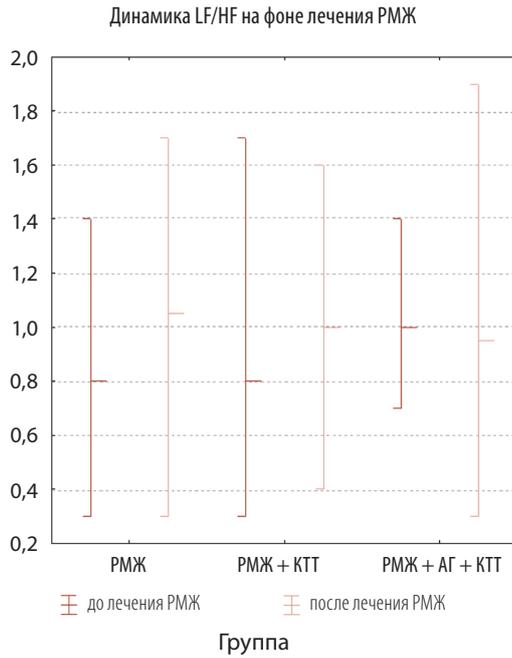
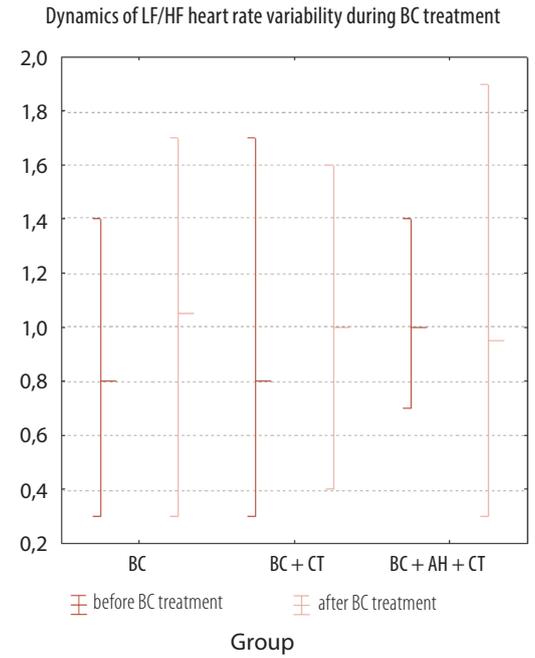


Рисунок 3. Динамика отношения низкочастотного (LF) к высокочастотного (HF) компонентов (LF/HF) variability сердечного ритма на фоне лечения РМЖ

Figure 3. Dynamics of LF/HF heart rate variability during the breast cancer treatment

Примечания: РМЖ – рак молочной железы, КТТ – кардиотропная терапия, АГ – артериальная гипертензия, LF – низкочастотный компонент variability сердечного ритма, HF – высокочастотный компонент variability сердечного ритма.



Note: BC, breast cancer; CT, cardiotropic therapy; AH, arterial hypertension, LF, low-frequency component of heart rate variability; HF, high-frequency component of heart rate variability.

темы проводили исследование ВСР в динамике. В группе РМЖ выявили статистически значимое увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF (отношение низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов с 0,8 (0,7; 1,0) по 1,05 (0,8; 1,2), ( $p < 0,05$ ), указывающее на активацию симпатической нервной системы. В группах, где была назначена комбинация валсартана и карведилола, данных изменений не выявлено (рисунок 3).

ЕОК (2022) указывает на оценку динамики ФВ по Симпсону, как маркера АИССТ. В связи с этим группой исследователей было принято решение разработать модель прогноза величины данного показателя на фоне лечения РМЖ для выявления лиц с риском

развития осложнений противоопухолевой терапии.

Для этого среди данных пациентов группы РМЖ при помощи пошагового регрессионного анализа отобрано 7 наиболее информативных признаков: Сумм.д/ППТ ДР, исходные показатели скорости транстрикуспидального кровотока (Е тк), КИМ ОСА слева, LF, d%, диаметр ствола легочной артерии (d ЛА), скорость циркулярного укорочения миокарда (Vcf), рассчитанного по формуле 1.

$$Vcf = \frac{\text{конечно-диастолический размер (КДР)} - \text{конечно-систолический размер (КСР)}}{\text{КДР}} \times \text{период изгнания ЛЖ (dt)} \quad (1)$$

Все отобранные признаки являлись статистически значимыми.

Таким образом, стандартизованное уравнение регрессии было представлено в следующем виде (формула 2):

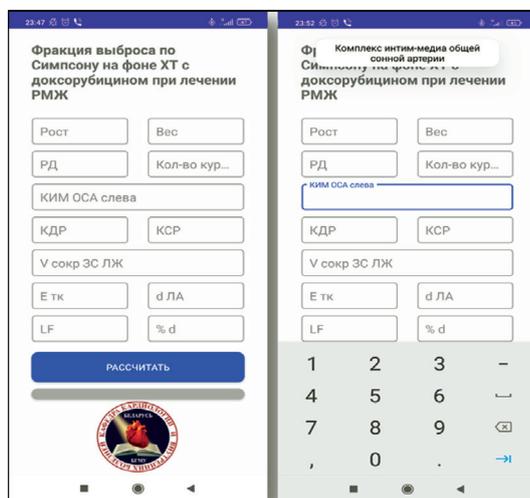
$$Y = b_0 - b_1X_1 + b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5 + b_6X_6 - b_7X_7, \quad (2)$$

где:  $b_0 = 94,4207$ ;  $b_1 = -0,0334$ ;  $b_2 = 15,0253$ ;  $b_3 = -17,6947$ ;  $b_4 = -7,8605$ ;  $b_5 = -0,0091$ ;  $b_6 = 0,4092$ ;  $b_7 = -0,5172$ ; Y – ФВ по Симпсону после лечения;  $X_1$  – Сумм.д/ППТ;  $X_2$  – Е тк;  $X_3$  – КИМ ОСА слева;  $X_4$  – Vcf;  $X_5$  – LF;  $X_6$  – %d;  $X_7$  – d ЛА.

Для оценки адекватности модели получен коэффициент множественной детерминации, равный 0,90, указывающий на высокую прогностическую способность полученного уравнения.

Рисунок 4. Электронный статистический калькулятор «Калькулятор расчета фракции выброса по Симпсону на фоне химиотерапии с доксорубицином при лечении рака молочной железы» (слева – исходный дизайн, справа – с представлением окна с расшифровкой необходимого показателя)

Figure 4. Electronic statistical calculator “Simpson ejection fraction calculator for chemotherapy with doxorubicin in breast cancer treatment” (on the left – the initial design; on the right – the window with the interpretation of the required indicator)



С целью упрощения использования в клинической практике представленной модели для операционной системы Android версий 6,0 и выше разработано мобильное приложение электронного статистического калькулятора расчета ФВ по Симпсону на фоне комплексного лечения РМЖ. Калькулятор представлен на рисунке 4.

Как показано на рисунке 4, для улучшения зрительного восприятия и удобства введения значений в ячейках с аббревиатурой, при нажатии на которые вверху калькулятора появляется всплывающее окно с расшифровкой данного показателя.

### Пример расчета

Пациентка Р, у которой выявлен РМЖ Т4N3M1 и запланировано НПХТ по схеме АС (доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>) от 2–6 курсов, в зависимости от клинической эффективности, с последующим оперативным вмешательством. Исходные данные пациентки: рост – 159 см, вес – 69 кг, КИМ ОСА – 0,8 мм, d % – 13,5 %; КДР – 46 мм, КСР – 30 мм, d ЛА – 17 мм, E тк – 0,4 м/с, V сокp.ЗСЛЖ – 233 м/с.

При введении данных в ячейки соответствующих значений и нажатии кнопки «Рассчитать» появляется окно со значением предполагаемой ФВ по Симпсону после заданного количества курсов доxorубина (рисунок 5).

Через 2 месяца при повторном проведении ЭхоКГ у пациентки Р. выявлена ФВ по Симпсону, равная 77,4%. Приведенный пример наглядно демонстрирует применения разработанной модели в клинической практике. Однако требуются дальнейшие исследования, с целью оценки работоспособности полученного уравнения прогноза.

На разработанное мобильное приложение получено свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь (рисунок 6).

### Выводы

В группе пациенток без назначения кардиотропной терапии после окончания лечения РМЖ наблюдалось снижение ряда показателей систолической функции левого желудочка, активация симпатической нервной системы, нарушение эндотелиальной функции.

При назначении комбинации валсартана и карведилола в качестве первичной профилактики антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности, а также для лечения артериальной гипертензии, статистически значимых изменений вышеперечисленных показателей выявлено не было. Коллективом авторов предложена прогностическая модель расчета фракции выброса по Симпсону при проведении полихимиотерапии с доxorубином, которая стала

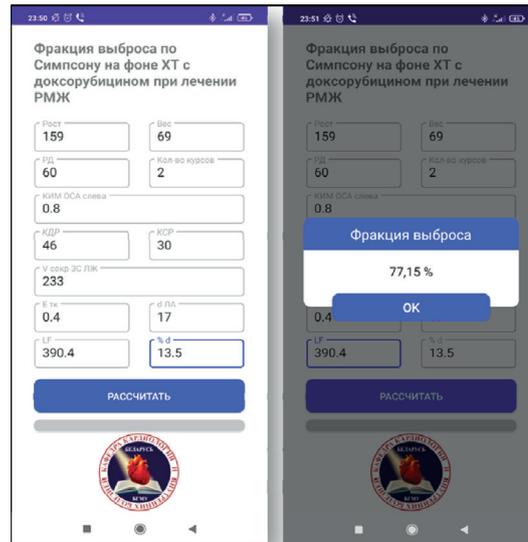


Рисунок 5. Электронный статистический «Калькулятор расчета фракции выброса по Симпсону на фоне химиотерапии при лечении рака молочной железы», пример выполнения

Figure 5. Electronic statistical calculator “Simpson ejection fraction calculator for chemotherapy with doxorubicin in breast cancer treatment”, implementation example



Рисунок 6. Свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь

Figure 6. Certificate of voluntary registration and deposit of the object of copyright of the National Intellectual Property Center of the Republic of Belarus

основой для разработки мобильного приложения по расчету данного показателя. Благодаря приложению, на основании исходных инструментальных и антропометрических данных можно предположить изменение фракции выброса по Симпсону и разработать индивидуальный план превентивных мероприятий по профилактике развития антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Jin H., Xu J., Sui Z., Wang L. Risk factors from Framingham risk score for anthracyclines cardiotoxicity in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*, 2023, vol. 10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1101585.
- Bohdan M., Kowalczyk A., Mickiewicz A., Gruchała M., Lewicka E. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no 8. doi: 10.3390/jcm10081647.
- 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, no. 1, pp. 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Varghese S.S., Johnston W.J., Eekhoudt C.R., Keats M.R., Jassal D.S., Grandy S.A. Exercise to Reduce Anthracycline-Mediated Cardiovascular Complications in Breast Cancer Survivors. *Curr Oncol*, 2022, vol. 28, no. 5, pp. 4139-4156.
- Cardinale D., Ciceri F., Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*, 2018, vol. 94, pp. 126-137.
- Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Moslehi J.J., Groarke J.D., Bergler-Klein J., Khoo V., Tan L.L., Anker M.S., von Haehling S., Maack C., Pudil R., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*, 2020, vol. 22, no. 11, pp. 1945-1960. doi: 10.1002/ehfj.1920.
- Jenica N.U., Finkelman B., Hubbard R.A., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 13, is. 1, pp 211-214.
- Li, M.Y., Peng, L.M., Chen, X.P. Pharmacogenomics in drug-induced cardiotoxicity: Current status and the future. *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 13, is. 9. doi: 10.3389/fcvm.2022.966261.
- Vaitiekus D., Muckiene G., Vaitiekienė A., Maciulienė D., Vaiciulienė D., Ambrazevičiūtė G., Sereikaite L., Verikas D., Jurkevicius R., Juozaityte E. Impact of Arterial Hypertension on Doxorubicin-Based Chemotherapy-Induced Subclinical Cardiac Damage in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, vol. 20, is. 3, pp. 321-327.
- Gujral D.M., Lloyd G., Bhattacharyya S. Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy ± trastuzumab. *Breast*, 2018, vol. 37, pp. 64-71.
- Mitkovskaya N.P., Petrova E.B. Abdominalnoe ozhirenie v formirovanii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti posle perenesennogo krupnoochagovogo infarkta miokarda [Abdominal obesity in the development of chronic heart failure after myocardial infarction]. *Vesti NAN Belarusi. Ser med nauk*, 2017, no 4, pp. 86-92. (in Russian).
- Sweeney, M., Yiu, A., Lyon, A.R. Cardiac Atrophy and Heart Failure in Cancer. *Card Fail Rev*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 62-65.
- Odinaev F.I. Kardiotsicheskoe vliyanie polikhimioterapii u paczientov s ostrymi lejkozami [Cardiotoxic influence of polychemotherapy in patients with acute leukemia]. *Vestnik Avicenny*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 77-81. (in Russian).
- Jacobs J., Guler I., Janssens S., van Aelst L.N.L. Predictability of cardiotoxicity at a Belgian cardio-oncology clinic without mandatory physician referral. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, is. 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.0989.
- Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Vyzhigin D.A., Nosova A.G., Zhukova L.G., Filonenko D.A., Hatkova E.I. Vozmozhnosti pervichnoj medikamentoznoj profilaktiki kardiotsichnosti protivopuholevoj terapii u onkologicheskikh bolnyh [Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy]. *Ros kardiolog zhurnal*, 2022, vol. 27, pp. 5258. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5258. (in Russian).

Поступила: 21.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1793>

# ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЯЕМОГО МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.Г. Крутов, В.В. Шумовец, Ю.П. Островский, И.Е. Андралойть, Е.Р. Лысенок, И.И. Гринчук, Усс Н.Л., С.В. Коваль

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь  
blossomy\_v@yahoo.com

УДК 616.126.32-08-089.844:615.859

**Ключевые слова:** трехстворчатый клапан, ДКМП, ИБС, функциональная трехстворчатая недостаточность, вторичная трехстворчатая недостаточность, пластика трехстворчатого клапана.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** В.Г. Крутов, В.В. Шумовец, Ю.П. Островский, И.Е. Андралойть, Е.Р. Лысенок, И.И. Гринчук, Н.Л. Усс, С.В. Коваль. Госпитальные результаты коррекции функциональной недостаточности трехстворчатого клапана сердца в зависимости от применяемого метода хирургического лечения. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1793–1799.

**Цель:** изучить и сравнить госпитальные результаты хирургического лечения вторичной недостаточности трехстворчатого клапана в зависимости от примененных хирургических методик коррекции, а также в зависимости от этиологии вторичной трехстворчатой недостаточности.

**Материалы и методы:** выполнялась клинико-гемодинамическая оценка результатов применения различных методов кардиохирургического лечения пациентов с недостаточностью трехстворчатого клапана (ТК) сердца неревматической этиологии (функциональной) при ДКМП и при хронических формах ИБС. В исследование включено 792 пациента, которым за период с 2011 по 2020 гг. была выполнена коррекция неревматической недостаточности трехстворчатого клапана сердца (функциональной): 642 участника с ИБС, 150 участников с ДКМП. Выполнялась оценка эхокардиографических параметров.

**Результаты:** В проанализированной выборке на госпитальном этапе отмечено достоверное снижение выраженности трикуспидальной недостаточности после выполненной пластики ТК. Согласно результатам оценки, не выявлено влияния этиологии поражения ТК на частоту развития резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более на госпитальном этапе. В целом по группам не было выявлено влияния метода пластики ТК (кольцевая пластика или шовные методики) на частоту встречаемости резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более на госпитальном этапе. Но выявлены достоверные отличия в зависимости от собственно

метода кольцевой аннулопластики как у пациентов с ИБС, так у пациентов с ДКМП: максимальная частота встречаемости резидуальной регургитации на трехстворчатом клапане (ТР) 2 степени и более – при применении аннулопластики на мягких кольцах, минимальная – при применении аннулопластики на мягком полукольце из фетровой полоски по оригинальной методике. При этом при применении аннулопластики на мягком полукольце из фетровой полоски по оригинальной методике у пациентов с ДКМП рецидива ТР 2 и более степени тяжести не отмечено ни у одного пациента. Также в проанализированной выборке были выявлены достоверные отличия в зависимости от типа имплантированного при аннулопластике кольца-корректора: при имплантации кольца-корректора «Планкор-А», а также кольца-корректора «Medtronic Contour 3D» частота резидуальной ТР 2 и более степени была минимальной, несколько выше при имплантации кольца-корректора «Планкор-Т», и максимальной при имплантации кольца-корректора Carperntier Edwards МС3.

**Заключение:** этиология поражения ТК не влияет на частоту развития клинически значимой резидуальной трикуспидальной недостаточности. В совокупности группа кольцевых и группа шовных методов пластики не различались по частоте встречаемости резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более на госпитальном этапе. Но среди всех методик кольцевой пластики наименьшая частота клинически значимой резидуальной ТР отмечалась при применении аннулопластики на мягком полукольце из фетровой полоски по оригинальной методике.

## HOSPITAL OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT FOR FUNCTIONAL TRICUSPID VALVE INSUFFICIENCY DEPENDING ON THE CHOSEN METHOD OF SURGICAL TREATMENT

V.G. Krutov, V.V. Shumovets, Yu.P. Ostrovsky, I.E. Andraloits, E.R. Lysenok, I.I. Grinchuk, N.L. Uss, S.V. Koval

State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Cardiology", Minsk, Belarus

**Key words:** tricuspid valve, DCM, CAD, functional tricuspid insufficiency, secondary tricuspid insufficiency, tricuspid valve repair.

**FOR REFERENCES.** V.G. Krutov, V.V. Shumovets, Yu.P. Ostrovsky, I.E. Andraloits, E.R. Lysenok, I.I. Grinchuk, N.L. Uss, S.V. Koval. Hospital outcomes of surgical treatment for functional tricuspid valve insufficiency depending on the chosen method of surgical treatment. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1793–1799.

**Purpose.** To study and compare hospital outcomes of surgical treatment of functional (secondary) tricuspid insufficiency, depending on its etiology and on the chosen surgical method of its correction.

**Materials and methods.** We performed clinical and hemodynamic evaluation of the outcomes of various methods of cardiac surgical treatment of patients with non-rheumatic tricuspid valve (TV) insufficiency (functional) in chronic forms of coronary artery disease (CAD), and dilated cardiomyopathy (DCM).

The study included 792 patients who during a period from 2011 to 2020 underwent correction of non-rheumatic TV insufficiency (functional): There were 642 participants with CAD, 150 participants with DCM. We assessed their echocardiographic parameters.

**Results.** In the analyzed sample at the hospital stage, there was a significant decrease in the severity of tricuspid insufficiency after the performed TV repair. We found no influence of the etiology of TV lesion on the incidence of residual tricuspid insufficiency grade  $\geq$  II at the hospital stage. In general, there was no effect of the TV plasty method (annuloplasty or suture techniques) on the incidence of residual tricuspid insufficiency grade  $\geq$  II at the hospital stage. But significant differences were found depending on the specific method of annuloplasty both

in patients with CAD and in patients with DCM: the maximum incidence of residual tricuspid regurgitation (TR) grade  $\geq$  2 was registered after soft ring annuloplasty, the minimum was after annuloplasty with soft semi-ring made of felt strips according to the original method. At the same time, after performing annuloplasty with a soft half-ring made of felt strip according to the original method in patients with DCM, no recurrence of TR grade  $\geq$  2 was noted in any patient.

Also, in the analyzed sample, significant differences were found depending on the type of corrector ring implanted during annuloplasty: when implanting the Plankor-A corrector ring, as well as the Medtronic Contour 3D corrector ring, the frequency of residual TR grade  $\geq$  2 was minimal, slightly higher with the implantation of the Plankor-T corrector ring, and maximum with the implantation of the Carpentier Edwards MC3 corrector ring.

**Conclusion.** The etiology of TV lesions does not affect the incidence of clinically significant residual tricuspid insufficiency. In general, the groups of ring and suture plasty methods did not differ in the incidence of residual tricuspid insufficiency grade  $\geq$  II at the hospital stage. But among all methods of annuloplasty, the lowest frequency of clinically significant residual TR was observed after annuloplasty with a soft semi-ring made of felt strip according to the original method.

## Введение

Частота поражений трехстворчатого клапана (ТК) при поражении левых отделов сердца достигает 8%–35% [1], [2]. В большинстве случаев имеет место функциональная (вторичная) недостаточность трехстворчатого клапана. Она возникает как следствие легочной гипертензии, расширения правого желудочка и дилатации кольца ТК. В нашей работе мы рассматривали только вторичную (функциональную) трехстворчатую недостаточность. Ранее у большинства пациентов с вторичной недостаточностью трехстворчатого клапана (ТН) рекомендовалась консервативная тактика в отношении ТК. [3], [4] Но, в последнее время в отношении ТК в таких ситуациях стала применяться более активная хирургическая тактика. [5], [6]

Среди основных вмешательств на трехстворчатом клапане можно выделить подходы с его протезированием и пластикой. Пластика в свою очередь подразделяется шовно-кисетную, шовную аннулопластику по Де Вега и аннулопластику опорным кольцом, предложенную Карпентье (применяются жесткие и мягкие кольца и полукольца).

Цель работы заключается в изучении и сравнении госпитальных результатов хирургического лечения пациентов с функциональной недостаточностью трехстворчатого клапана в зависимости от этиологии данной патологии и в зависимости от примененных хирургических методик коррекции.

## Материал и методы исследования

Исследование представляло собой проспективное открытое когортное исследование. Проводилась оценка госпитальных результатов хирургического лечения пациентов с неревматическим поражением трехствор-

чатого клапана сердца (функциональной недостаточностью) при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и при хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС). Выполнение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

792 пациента было включено в исследование. Всем пациентам в условиях РНПЦ «Кардиология» была выполнена операция на «открытом сердце» с коррекцией неревматической (функциональной) недостаточности трехстворчатого клапана сердца. Из выборки 3050 пациентов, которым за период с 2011–2020 гг. в условиях РНПЦ «Кардиология» выполнялась операция реваскуляризации миокарда при хронических формах ИБС, в исследование последовательно методом сплошной выборки было включено 642 участника, которым также выполнялась изолированная коррекция трикуспидальной недостаточности, либо выполнялась коррекция функциональной митральной и трикуспидальной недостаточности методом пластики или протезирования митрального клапана и пластикой трикуспидального клапана.

Функциональная ишемическая митральная недостаточность определялась согласно общим критериям данной патологии, представленным в опубликованной литературе [7, 8].

В анализируемую выборку мы не включали пациентов с функциональной недостаточностью трикуспидального клапана обусловленной легочной гипертензией, не связанной с заболеванием левых камер сердца; пациентов с наличием сопутствующей аортальной недостаточности II степени и выше; пациентов с митральной недостаточностью на фоне острых расстройств коронарного кровообращения (инфаркт миокарда до 30 суток и т. д.); пациентов с разрывом папиллярных мышц; пациентов с признаками инфекцион-

ного поражения структур левых или правых отделов сердца; пациентов с хронической ревматической болезнью сердца;

Согласно клиническим данным дилатационный тип кардиомиопатии был диагностирован у 150 пациентов.

Для статистического анализа применяли общепринятые методы математической статистики. Тест Колмогорова–Смирнова (при  $p < 0,05$  распределение признака считали отличающимся от нормального) применялся для анализа соответствия параметрам нормальности характера распределения признаков. Количественные параметры представлены в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения среднего ( $\sigma$ ) либо в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $LQ-UQ$ ). Категориальные переменные представлены в виде распределения или процентов (%). Размер анализируемой популяции представлен как  $n$ . С помощью непарного и парного  $t$ -критерия Стьюдента или одно- и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) оценивали достоверность различий между параметрическими критериями. Достоверность различий между непараметрическими критериями оценивали с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни или знакового рангового критерия Уилкоксона. Для сравнения различий категориальных переменных использовались  $\chi^2$ -Пирсона, или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена использовался для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными.

При проверке статистических гипотез значение 0,05 в двустороннем тесте было принято в качестве критического уровня значимости ошибки 1 рода ( $\alpha$ -ошибки).

Анализ полученных в исследовании результатов проводили на основе методов биostatистики программы MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA 6.0 for Windows, SSPS 15.0 for Windows и IBM SPSS Statistics v. 26.0.0.0.

## Результаты и обсуждение

498 пациентам из 642 пациентов, страдающих ИБС, было выполнено аортокоронарное шунтирование. При этом хирургическая коррекция функциональной ишемической митральной недостаточности проводилась у 610 из 642 пациентов с ИБС: пластика митрального клапана в 75,1% случаев, протезирование (а также репротезирование) в 19,9% случаев. Хирургическая коррекция митрального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием выполнена у 476 из этих пациентов. : в 384 случаях применялась пластика МК в сочетании с АКШ/реАКШ, в 83 случаях с АКШ/реАКШ сочеталось первичное протезирование или репротезирование митрального клапана. В определенном числе случаев проводилась изолированная коррекция МК или ТК без вмешательства на коронарных сосудах (ввиду особенностей их поражения, отсутствия показаний для реваскуляризации или по причине стентирования коронарных артерий или АКШ в анамнезе).

В выборке из 150 пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией, пластика ТК выполнялась у всех пациентов в сочетании с вмешательством на левых отделах сердца с целью коррекции функциональной митральной недостаточности (ФМН). У 113 (75,3%) пациентов с целью коррекции ФМН были применены различные методы пластики митрального клапана, а у 37 пациентов (24,7%) было выполнено протезирование МК.

Во всех случаях вмешательства выполнялись в условиях искусственного кровообращения с нормотермической перфузией. Доступ осуществлялся по стандартной методике из левосторонней торакотомии или срединной стернотомии с применением комплексного метода защиты миокарда на основе крови во время основного этапа вмешательства [9], [10].

В таблице 1 представлено распределение типов вмешательств на трехстворчатом

Этиология	По ДеВега	Шовно-кисетная	По Карпентье жесткое кольцо	По Карпентье мягкое кольцо	По Карпентье мягкое полукольцо	Всего
ИБС	37 (24,8%)	– (–)	62 (41,6%)	16 (10,7%)	34 (22,8%)	149
ДКМП	351 (56,1%)	16 (2,6%)	155 (24,8%)	16 (2,6%)	88 (14,1%)	626
Всего	388 (50,1%)	16 (2,1%)	217 (28%)	32 (4,1%)	122 (15,7%)	775

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

Aethiology	DeVega	Purse-string suture	Carpentier rigid ring	Carpentier soft ring	Carpentier /soft semi-ring	Total
CAD	37 (24.8%)	– (–)	62 (41.6%)	16 (10.7%)	34 (22.8%)	149
DCM	351 (56.1%)	16 (2.6%)	155 (24.8%)	16 (2.6%)	88 (14.1%)	626
Total	388 (50.1%)	16 (2.1%)	217 (28%)	32 (4.1%)	122 (15.7%)	775

Notes: CAD – coronary artery disease, DCM – dilated cardiomyopathy

Таблица 1. Примененные методы коррекции функциональной недостаточности трехстворчатого клапана сердца

Table 1. Methods of functional tricuspid valve insufficiency correction used

клапане у пациентов с ИБС и ДКМП в проанализированной выборке

На госпитальном этапе отмечено достоверное снижение выраженности трикуспидальной недостаточности после выполненной пластики с  $2,73 \pm 0,62$  до  $1,22 \pm 0,48$  степени ( $p < 0,05$ ). В целом на госпитальном этапе регургитация минимальной степени отмечена у 51 пациента (7,3% случаев), I степени – у 405 пациентов (53,8% случаев), I-II степени – 149 пациентов (21,4% случаев), II степени – 61 пациент (8,8% случаев), II-III степени – 22 пациента (3,2% случаев), III степени – 4 пациента (0,6% случаев) и более III степени – у 4 пациента (0,6% случаев).

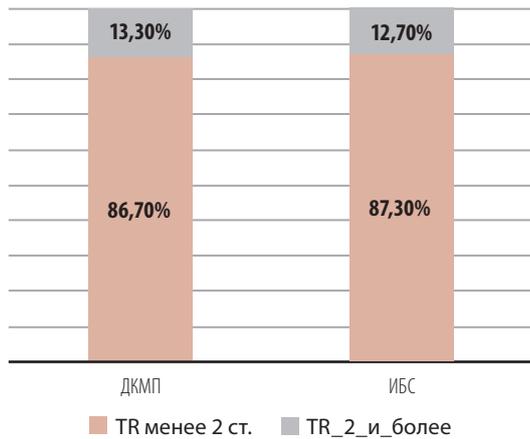
Критерием эффективности пластики ТК является наличие на госпитальном этапе регургитации менее II степени. Таким образом, в целом пластика ТК с целью коррекции функциональной недостаточности трикуспидального клапана была эффективна – в 87% случаев. В тоже время, частота резидуальной трикуспидальной регургитации II степени и более составила 13%. Т.е. 13% пациентов были выписаны из стационара

с неэффективностью хирургического лечения. При оценке частоты резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более, не выявлено влияния этиологии на частоту ее встречаемости на госпитальном этапе. Так, пластика трикуспидального клапана была неэффективна у 13,3% пациентов с ДКМП и у 12,7% пациентов с ИБС, которым производилась коррекция функциональной недостаточности трехстворчатого клапана ( $\chi^2 = 0,033$ ,  $p = 0,885$ ). Данные представлены на рисунке 1.

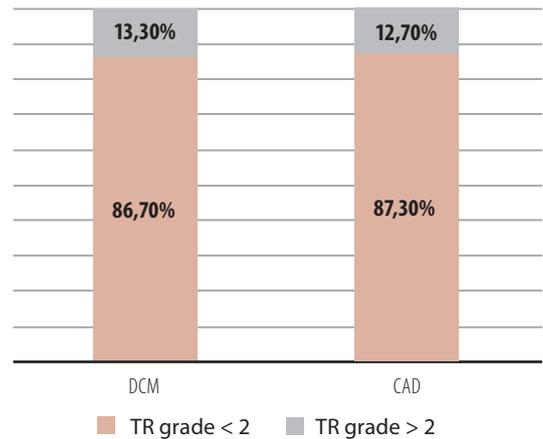
При оценке частоты резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более, также в целом по группам не было выявлено влияния метода пластики ТК на частоту ее встречаемости на госпитальном этапе. Так, пластика трикуспидального клапана была неэффективна у 13,4% пациентов при применении кольцевых методик и у 12,5% пациентов, которым производилась коррекция функциональной недостаточности трехстворчатого клапана с применением шовных методик ( $\chi^2 = 0,043$ ,  $p = 0,789$ ). Данные представлены на рисунке 2.

Рисунок 1. Частота резидуальной TR 2 ст. и более на госпитальном этапе в зависимости от этиологии при применении кольцевых или шовных методик

Figure 1. The frequency of residual TR grade  $\geq 2$  at the hospital stage by etiology with the use of ring or suture methods



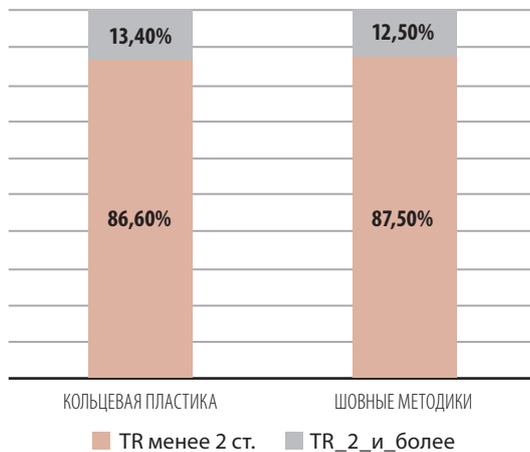
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия



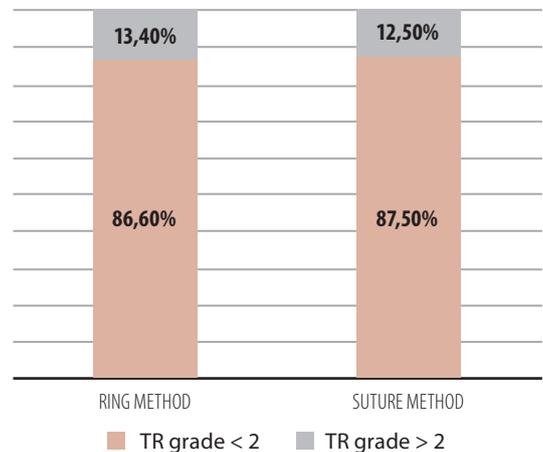
Notes: CAD – coronary artery disease, DCM – dilated cardiomyopathy

Рисунок 2. Частота резидуальной TR 2 ст. и более на госпитальном этапе в зависимости от применения кольцевых или шовных методик

Figure 2. The frequency of residual TR grade  $\geq 2$  at the hospital stage by the use of ring or suture methods



Примечания: TR – регургитация на трехстворчатом клапане



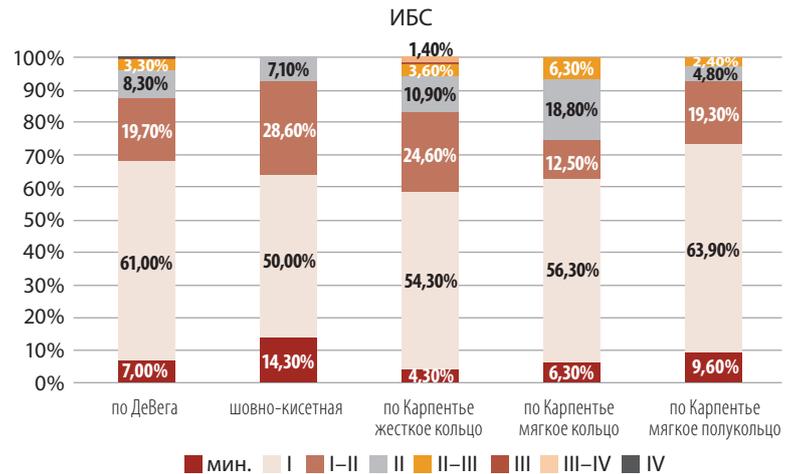
Notes: TR – tricuspid regurgitation

Однако, получены достоверные отличия в зависимости от собственно метода кольцевой аннулопластики: выполнения коррекции на жестком кольце-корректоре, мягком полном кольце корректоре или на мягком полукольце из фетровой полоски по оригинальной разработанной методике, которая подразумевала, что к фиброзному кольцу в зоне передней, задней и частично септальной створок трикуспидального клапана 12–13 одиночными П-образными швами производилась фиксация полоски медицинского фетра шириной 4–5 мм и длиной 60–65 мм.

При анализе госпитальных результатов у пациентов с ИБС, максимальная частота встречаемости резидуальной регургитации 2 степени и более на трехстворчатом клапане отмечена при применении аннулопластики на мягких кольцах (25,1% случаев), затем – на жестких кольцах-корректоре (16,6% случаев), и минимальная при применении аннулопластики на мягком полукольце по оригинальной методике (7,2% случаев). При пластике по ДеВега (шовная аннулопластика) частота резидуальной трикуспидальной регургитации 2 степени и более на трехстворчатом клапане отмечена в 12,2% случаев. При оценке достоверности различий по отношению правдоподобия  $\chi^2 = 40,08$ ,  $p = 0,017$ . Данные представлены на рисунке 3.

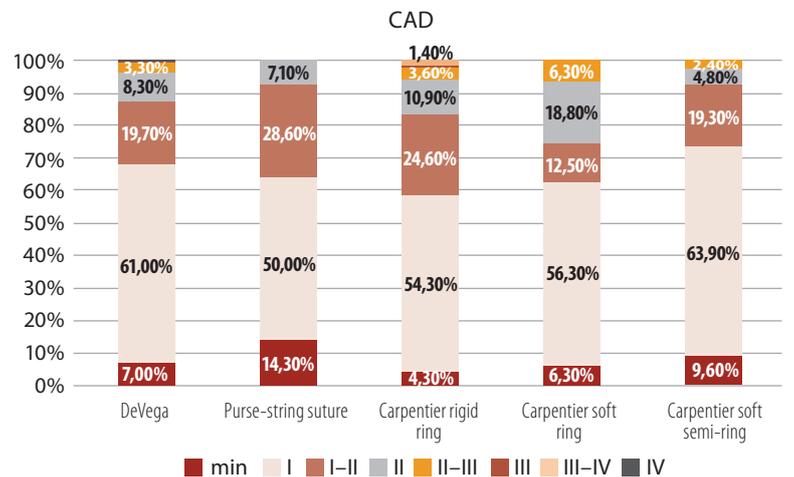
Аналогичная динамика отмечена и у пациентов с ДКМП. Так, максимальная частота встречаемости резидуальной регургитации 2 степени и более на трехстворчатом клапане отмечена при применении аннулопластики на мягких кольцах (43,8% случаев), затем – на жестких кольцах-корректоре (13% случаев), а при применении аннулопластики на мягком полукольце по оригинальной методике не отмечена ни у одного пациента. При пластике по ДеВега (шовная аннулопластика) частота резидуальной трикуспидальной регургитации 2 степени и более на трехстворчатом клапане отмечена в 15,2% случаев. При оценке достоверности различий по отношению правдоподобия  $\chi^2 = 36,837$ ,  $p = 0,018$ . Данные представлены на рисунке 4.

Как уже указывалось, в целом не зависимо от этиологии частота резидуальной TR 2 степени и более составила 12,9%, в т.ч. при шовной аннулопластике по ДеВега – 12,6%, при аннулопластике с имплантацией жесткого кольца-корректора – 14,7%, при имплантации полного мягкого кольца-корректора – 34,4%, а при выполнении аннулопластики с имплантацией мягкого полукольца была минимальная и составила – 5,1% ( $\chi^2 = 19,93$ ,  $p = 0,0018$ ). Данные представлены на рисунке 5.



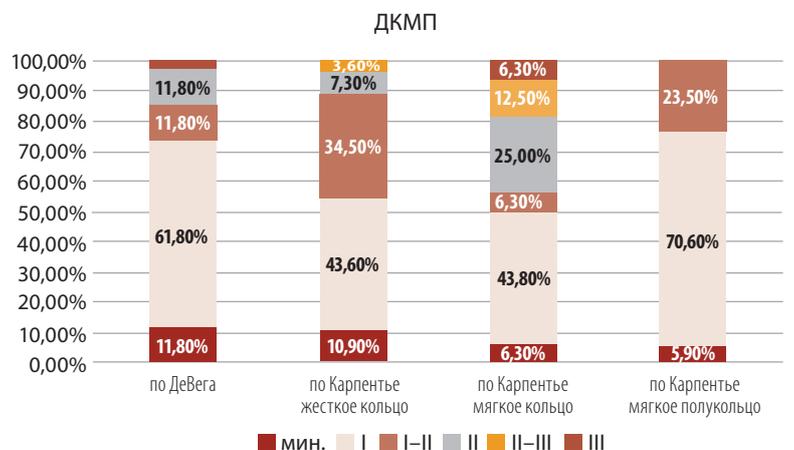
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца

Рисунок 3. Степень TR 2 на госпитальном этапе в зависимости от метода кольцевой или шовной пластики у пациентов с ИБС



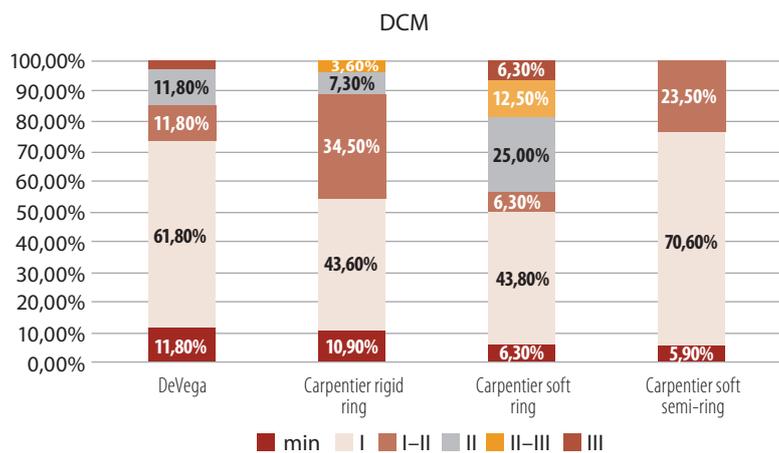
Notes: CAD – coronary artery disease

Figure 3. The frequency of TR grade 2 at the hospital stage by the use of ring or suture methods in CAD patients



Примечания: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

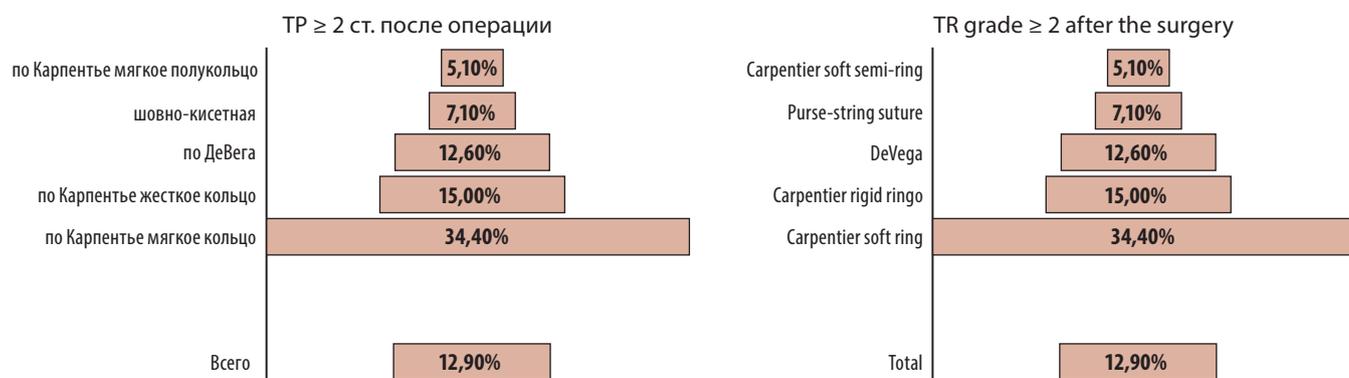
Рисунок 4. Степень TR 2 на госпитальном этапе в зависимости от метода кольцевой или шовной пластики у пациентов с ДКМП



Notes: DCM – dilated cardiomyopathy

Figure 4. The frequency of TR grade 2 at the hospital stage by the use of ring or suture methods in DCM patients

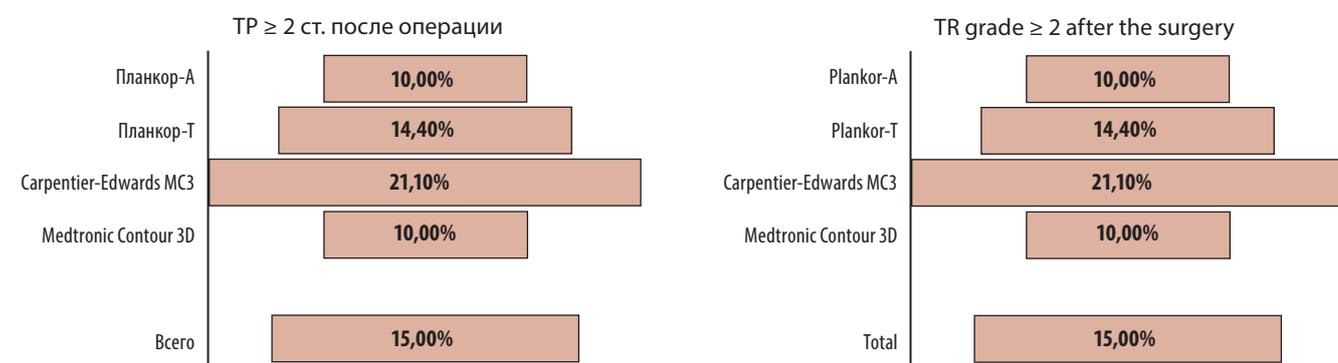
Таким образом, в целом вне зависимости от этиологии частота резидуальной ТР 2 степени и более при аннулопластике с имплантацией жесткого кольца-корректора составила 14,7%. Однако были выявлены достоверные отличия в зависимости от типа имплантированного при аннулопластике кольца-корректора. Так, при аннулопластике «Планкор-А» частота резидуальной ТР 2 степени и более составила – 10,0%, при имплантации кольца-корректора «Планкор-Т» – 14,4%, при имплантации кольца-корректора «Medtronic Contour 3D» – 10,0%, а при выполнении аннулопластики с имплантацией кольца-корректора Carpentier Edwards MC3 была максимальная и составила – 21,1% ( $\chi^2 = 12,68, p = 0,013$ ). Данные представлены на рисунке 6.



Примечания: TP – регургитация на трехстворчатом клапане  
Notes: TR – tricuspid regurgitation

Рисунок 5. Частота резидуальной ТР 2 ст. и более на госпитальном этапе в зависимости от применения непосредственной методики аннулопластики

Figure 5. The frequency of TR grade ≥ 2 at the hospital stage by the use of a specific annuloplasty method



Примечание: TP – регургитация на трехстворчатом клапане  
Notes: TR – tricuspid regurgitation

Рисунок 6. Частота резидуальной ТР 2 ст. и более на госпитальном этапе в зависимости от типа имплантированного при аннулопластике кольца-корректора

Figure 6. The frequency of TR grade ≥ 2 at the hospital stage by the use of a specific annuloplasty prosthetic ring

## Заключение

В проанализированной выборке на госпитальном этапе отмечено достоверное снижение выраженности трикуспидальной недостаточности после выполненной пластики ТК. Согласно результатам оценки, не выявлено влияния этиологии поражения ТК на частоту развития резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более на госпитальном этапе. В целом по группам не было выявлено влияния метода пластики ТК (кольцевая пластика или шовные методики) на частоту встречаемости резидуальной трикуспидальной недостаточности II степени и более на госпитальном этапе.

Но выявлены достоверные отличия в зависимости от собственно метода кольцевой аннулопластики как у пациентов с ИБС, так и у пациентов с ДКМП: максимальная частота встречаемости резидуальной регургитации 2 степени и более на трехстворчатом кла-

пане – при применении аннулопластики на мягких кольцах, минимальная – при применении аннулопластики на мягком полукольце из фетровой полоски по оригинальной методике. При этом при применении аннулопластики на мягком полукольце из фетровой полоски по оригинальной методике у пациентов с ДКМП рецидива ТР 2 и более степени тяжести не отмечено ни у одного пациента.

Также в проанализированной выборке были выявлены достоверные отличия в зависимости от типа имплантированного при аннулопластике кольца-корректора: при имплантации кольца-корректора «Планкор-А», а также кольца-корректора «Medtronic Contour 3D» частота резидуальной ТР 2 и более степени была минимальной, несколько выше при имплантации кольца-корректора «Планкор-Т», и максимальной при имплантации кольца-корректора Carperntier Edwards MC3.

## REFERENCES

- Gorman R.C. et al. Ischemic mitral regurgitation. In Cohn L.H., Edmunds L.H. *Cardiac surgery in the adult*. 2nd ed. New York, 2003, pp. 751–769.
- Noack T., Cuartas M.M., Kiefer P., Garbade J., Pfannmueller B., Seeburger J., Borger M.A. Isolated Mitral Valve Repair in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, vol. 25, no. 6, pp. 326–335.
- Agricola E., Oppizzi M., Maisano F., De Bonis M., Schinkel A.F.L., Torracca L., Margonato A., Melisurgo G., Alfieri O. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr*, 2004, vol. 5, no. 5, pp. 326–334.
- von Stumm M., Dudde F., Gasser S., Sequeira-Gross T., Pausch J., Sinning C., Reichen-spurner H., Girdauskas E. Prognostic value of mitral valve tenting area in patients with functional mitral regurgitation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 431–438.
- STS Adult cardiac data specifications. Version 2.91 [electronic resource]. Available at: <https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/adult-cardiac-surgery-database/data-collection>. (accessed 12.06.2020).
- Thygesen K.J., Alpert S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 20, pp. 2525–2538.
- Frejgenbaum, H. *Ekhokardiografiya* [Echocardiography] : per. s angl. 5-e izd. M., 1999, 512 s. (in Russian).
- Vijayaraghavan G., Boltwood C.M., Tei C., Wong M., Shah P.M. Simplified echocardiographic measurement of the mitral annulus. *Am Heart J*, 1986, vol. 112, no. 5, pp. 985–989.
- Ostrovskij Yu.P., Shestakova L.G. *Zashchita miokarda v hirurgii* [Myocardial protection in surgery]. Minsk, 1999. 172 s. (in Russian).
- Shestakova L.G. *Kompleksnaya zashchita miokarda na osnove krovi pri operacijah v usloviyah iskusstvennogo krovoobrashcheniya* [Comprehensive myocardial protection based on blood during operations under cardiopulmonary bypass] : avtoref. dis. d-ra med. nauk : 14.00.44. Minsk, 1999. 46 s. (in Russian).

Поступила: 01.03.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1800>

# ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.В. Лапицкий<sup>1,3</sup>, В.А. Пупкевич<sup>1</sup>, Т.В. Чирикова<sup>1</sup>, И.С. Двораковский<sup>1</sup>, А.В. Гончарик<sup>2</sup>, Л.В. Картун<sup>2</sup>, Е.В. Ходосовская<sup>2</sup>, Ж.А. Ибрагимова<sup>2</sup>, Н.П. Митьковская<sup>3</sup>

Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр МО ВС Республики Беларусь»<sup>1</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», лаборатория биохимических методов исследования<sup>2</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней<sup>3</sup>  
lapitskiy1973@mail.ru

УДК 616.24-036.12-008:611.018.74

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; хроническая дыхательная недостаточность, нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, коагулопатия потребления, тромбовоспаление.

**для ЦИТИРОВАНИЯ.** Д.В. Лапицкий, В.А. Пупкевич, Т.В. Чирикова, И.С. Двораковский, А.В. Гончарик, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская, Ж.А. Ибрагимова, Н.П. Митьковская. Динамика показателей свертывающей системы крови в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности и дисфункции эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1800–1815.

Публикация посвящена изучению показателей системы гемостаза, маркеров функции эндотелия, про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности и нарушений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. Авторами выделена группа пациентов с признаками коагуло-

патии потребления как проявление иммунотромбоза, установлена связь нарушений в системе гемостаза с гипоксемией и выраженной дыхательной недостаточностью. Также авторами выделена группа пациентов с признаками тромбовоспаления, показана его роль в сосудистом повреждении. Разработан алгоритм клинической оценки пациентов с коагулопатией потребления, тромбовоспалением и высказано предложение об их дальнейшем ведении.

## DYNAMICS OF BLOOD COAGULATION SYSTEM INDICATORS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.V. Lapitski<sup>1,3</sup>, V.A. Pupkevich<sup>1</sup>, T.V. Chirikova<sup>1</sup>, I.S. Dvorakovski<sup>1</sup>, A.V. Goncharik<sup>2</sup>, L.V. Kartun<sup>2</sup>, E.V. Hodosovskaya<sup>2</sup>, Zh.A. Ibrahimova<sup>2</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>3</sup>

432 Order of the Red Star Chief Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University, Biochemical Laboratory<sup>2</sup>

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Medicine, Minsk, Belarus<sup>3</sup>

lapitskiy1973@mail.ru

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; chronic respiratory failure, disorders of hemoglobin oxygenation in arterial blood, disseminated intravascular coagulation, thromboinflammation.

**FOR REFERENCES.** D.V. Lapitski, V.A. Pupkevich, T.V. Chirikova, I.S. Dvorakovski, A.V. Gonchari, L.V. Kartun, E.V. Hodosovskaya, Zh.A. Ibrahimova, N.P. Mitkovskaya. Dynamics of blood coagulation system indicators depending on the severity of chronic respiratory failure and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no.1, pp. 1800–1815.

The publication is devoted to the study of hemostasis system parameters, markers of endothelial function, pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the severity of chronic respiratory failure and disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. The authors have singled out a group of patients with signs of disseminated intravascular coagulation as a manifestation of immune thrombosis; the relationship of hemostasis disorders with hypoxemia and severe respiratory failure has been established. The authors also singled out a group of patients with the signs of thromboinflammation and demonstrated its role in vascular damage. The algorithm of clinical evaluation of patients with disseminated intravascular coagulation, and thromboinflammation is developed and their further management strategy has been suggested.

## Введение

В настоящее время в литературе накапливаются данные о том, что у значительной части пациентов, госпитализирующихся с нарастанием симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), причиной ухудшения легочной функции является острый эпизод тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2, 3]. Распространенность ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ оценивается в диапазоне от 3,3% до 29,1%, а также отмечается более высокая госпитальная летальность в этой группе пациентов [4, 5, 6]. Ретроспективные популяционные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХОБЛ тромбоз глубоких вен и ТЭЛА достаточно часто не диагностируются в клинической практике [7, 8]. По этой причине ХОБЛ была определена как независимый предиктор поздней диагностики венозного тромбоза и ТЭЛА [9, 10].

В качестве патогенетического звена, способствующего венозной тромбоэмболии, рассматривается иммунотромбоз (ИТ), развивающийся в условиях системного воспалительного ответа низкого уровня и являющийся результатом сложных взаимодействий между тромбоцитами и клетками врожденного иммунитета (нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами) с участием комплемента, провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, экспрессии тканевого фактора, клеток эндотелия [11, 12, 13]. Физиологически ИТ служит эффективным способом ограничить распространение патогенов в кровотоке. В дополнение к блокированию вторгшихся патогенов в месте их проникновения ИТ вызывает значительные сопутствующие повреждения тканей посредством их гипоперфузии и ишемии. Чрезмерная активация ИТ приводит к развитию тромбовоспаления (ТрВ), последствия которого могут быть лишь частично предотвращены использованием современных антитромботических схем. Выраженная активация ИТ с развитием ТрВ не только способствуют тромботи-

ческим осложнениям острых инфекционных заболеваний, но и является важнейшим триггером неинфекционных сердечно-сосудистых заболеваний. Пусковым механизмом в этих условиях может быть хроническое воспаление низкого уровня [14, 15, 16, 17].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется потерей биодоступности эндотелий-производных защитных факторов, таких как оксид азота и простаглицлин, чем способствует утрате атромбогенности эндотелия, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию клеток иммунной системы, приводит к повышению выработки прокоагулянтных факторов (тромбина) и истощению естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С). Результатом данных изменений с одной стороны является отложение депозитов фибрина внутри сосудов и расстройство микроциркуляции с последующим нарушением функций внутренних органов, с другой стороны – стимуляция атерогенеза в артериях, которые подвержены ТрВ, обусловленному условиями течения крови (скорость, напряжение сдвига) и анатомией, что делает места разветвления артерий наиболее уязвимыми [18, 19, 20, 21].

В исследовании Vørvik et al. [22] продемонстрирована зависимость венозных тромбозов от нарушения функции внешнего дыхания: ХОБЛ III-IV стадий по GOLD [23] ассоциируется с 2-кратным увеличением риска венозной тромбоэмболии по сравнению с лицами с нормальными результатами спирометрии. Данное обстоятельство наводит на мысль о роли гипоксемии в развитии ТрВ. Используя модель венозного тромбоза Gupta N. et al. [24] показали, что системная гипоксия ускоряет тромбоэмболические события и этот эффект опосредуется гипоксия-индуцируемым фактором 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ). Анализ литературных источников свидетельствует о недостаточном количестве экспериментальных и клинических данных о влиянии гипоксемии на тромбообразование.

**Цель:** изучить показатели свертывающей системы крови у пациентов с ХОБЛ и оценить

их динамику в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности (ХДН) и нарушений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (НГЭК), установить их взаимосвязь с маркерами эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и гипоксии.

## Материалы и методы

Объект исследования: 100 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет, нижний и верхний квартили соответственно – 64 и 69 лет. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (курение) на органы дыхания, физического осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MASC-1 с определением таких показателей как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС75) [25]. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ, которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 1 человек (1,0%), группа В – 44 человек (44,0%), группа С – 1 человек (1,0%), группа D – 54 человек (54,0%) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD1 – 15 человек (15,0%), GOLD2 – 37 человек (37,0%), GOLD3 – 35 человек (35,0%), GOLD4 – 13 человек (13,0%)) [23]. Структура сопутствующей патологии у пациентов исследуемой группы: ишемическая болезнь сердца (ИБС) установлена у 29 человек (29,0%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 45 человек (45,0%), заболевания периферических артерий – у 7 человек (7,0%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК) – у 6 человек (6,0%), сахарный диабет 2 типа (СД2) без поражения органов-мишеней – у 6 человек (6,0%), с поражением органов-мишеней – у 15 человек (15,0%), хроническая болезнь почек (ХБП), стадии 3 и 4 – у 10,0 человек (10,0%), язва желудка или двенадцатиперстной кишки – у 31 человек (31,0%), стеатогепатоз – у 15 человек (15,0%). Всего сопутствующая патология выявлена у 80 пациентов (80,0%). В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее

1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибрилляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациенты наблюдаемой группы получали следующую терапию ХОБЛ: короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты – 26 человек (26,0%), короткодействующие холинолитики – 36 человек (36,0%), ингаляционные кортикостероиды – 27 человек (27,0%), длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты – 29 человек (29,0%), длительнодействующие холинолитики – 13 человек (13,0%). Всего пациентов, получающих терапию ХОБЛ, – 58 человек (58,0%). По поводу сопутствующей патологии пациенты принимали следующие лекарственные средства:  $\beta$ -блокаторы 35 человек (35,0%), ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла – 2 человека (2,0%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 41 человек (41,0%), блокаторы рецепторов ангиотензина II – 16 человек (16,0%), антагонисты кальциевых каналов – 15 человек (15,0%), нитраты – 3 человека (3,0%), другие вазодилататоры – 5 человек (5,0%), мочегонные – 8 человек (8,0%), антиаритмические средства – 5 человек (5,0%), сердечные гликозиды – 1 человек (1,0%), статины – 23 человека (23,0%), антиагреганты – 17 человек (17,0%), антикоагулянты – 6 человек (6,0%), блокаторы протонной помпы – 3 человека (3,0%). Всего пациентов, получавших терапию сопутствующей патологии, – 68 человек (68,0%). В целом принимали лекарственные средства по какой-либо причине – 83 человека (83,0%).

Пациентам проведено исследование клинических анализов крови (в том числе определение уровня тромбоцитов – Тр) и мочи (в том числе определение белка в суточной моче), биохимического анализа крови с определением показателей обмена глюкозы (уровень глюкозы в плазме венозной крови, гликозилированный гемоглобин – HbA<sub>1c</sub>) и липидов, коагулограммы (АЧТВ, АЧТВ контрольной плазмы – АЧТВ<sub>к</sub>, соотношение АЧТВ/АЧТВ<sub>к</sub>, тромбиновое время – ТВ, протромбиновый индекс – ПТИ, фибриноген – ФГ, Д-димеры – D-dim). Выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая сонография брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления.

Для оценки функционирования системы гемостаза определялись плазминоген (PLG), протеин С (РС), антитромбин-3 (АТ-3), ин-

гибитор плазминогена  $\alpha$ 2-антиплазмин ( $\alpha$ 2-PI) хромогенным методом, протеин S (PS), антиген к фактору Виллебранда (Ag-vW), Д-димеры (D-dim) иммунотурбодиметрическим методом [26, 27].

Определение маркеров воспаления, противовоспалительной защиты, функции эндотелия, факторов повреждения эндотелия, показателей антиоксидантной и антиферментной защиты, повреждения сосудистого русла и органов дыхания проводилось в лабораторных условиях методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, полученной из кубитальной вены пациентов. В качестве маркеров воспаления определялись высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин 17А (ИЛ-17А), интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В качестве показателей противовоспалительной активности изучались интерлейкин 4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Для оценки функции эндотелия определялись эндотелин 1 (END1), простагландин (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>), тромбомодулин (ТМ), растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), костимулирующая молекула, индуцирующая активацию антигенпредставляющих клеток (CD40L), ВВ-форма тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB). Для оценки повреждающих эндотелий факторов определялись гомоцистеин (homo), эластаза полиморфноядерных гранулоцитов (ELANE), гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 $\alpha$ ), интерстициальная коллагеназа (MMP-1), желатиназа В (MMP-9). Для оценки антиоксидантной и антиферментной активности определяли тканевую ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1), Cu/Zn-зависимую супероксиддисмутазу (SOD),  $\alpha$ 1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-AT). Маркерами повреждения сосудистого русла и органов дыхания служили липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ФЛ-А2), сурфактантный белок D (SP-D). Определялся маркер стимуляции ангиогенеза васкулоэндотелиальный ростовой фактор VEGF [28].

Для диагностики ХДН использован разработанный авторами способ [29] одновременного проведения нагрузочного тестирования и пульсоксиметрии. В качестве нагрузочного теста (НТ) использовалась велоэргометрическая проба (ВЭМ) и/или тест с 6-минутной ходьбой (6МТ). 6МТ проводился по стандартному протоколу (R.L. Enright, D.L. Sherill, 1998) с расчетом должного показателя пройденного расстояния в метрах для мужчин (Д6МТ (метры) =  $7,57 \times \text{рост (см)} - 5,02 \times \text{возраст (годы)} - 1,76 \times \text{масса (кг)} - 309$ ) и нижней границы нормы (НГН (метры) = Д6МТ (метры) - 139). Переносимость физической нагрузки в 6МТ характеризовалась как низкая (III) – прой-

денное расстояние менее НГН, средняя (II) – пройденное расстояние более НГН, но менее Д6МТ; высокая (I) – пройденное расстояние более Д6МТ. ВЭМ проводилась по следующему протоколу (Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, 2002): I ступень – 25–50 Вт, прирост нагрузки на каждой следующей ступени – 25 Вт. Длительность ступени – 2 минуты. Переносимость физической нагрузки относительно освоенной ступени характеризовалась как: низкая (III) – 25–50 Вт; средняя (II) – 75–100 Вт; высокая (I) – 125 Вт и более.

Компьютерная пульсоксиметрическая система позволила получить данные относительно насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) как в покое, так и во время физической нагрузки у всех пациентов исследуемой группы. Если SpO<sub>2</sub> в покое составляло более 90% и во время физической нагрузки SpO<sub>2</sub> снижалось  $\geq 4\%$ , но не ниже 90% (J. Trueman, C. Hacking, 2015) диагностировалась стадия компенсации легочной функции и обозначалась буквой А. В случае уровня SpO<sub>2</sub> в покое менее 90% (SpO<sub>2</sub>покоя < 90%) или во время физической нагрузки SpO<sub>2</sub> снижалось менее 90% устанавливалась стадия декомпенсации легочной функции и обозначалась буквой Б. Снижение SpO<sub>2</sub>  $\geq 4\%$ , но не ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация (НД) с SpO<sub>2</sub> > 90% (НД > 90%). Снижение SpO<sub>2</sub> ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация с SpO<sub>2</sub> < 90% (НД < 90%). Стадии SpO<sub>2</sub>покоя < 90%, НД > 90%, НД < 90% объединены общим термином «нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом» – НГАК.

Результаты тестирования оценивались следующим образом. Проба считалась неинформативной, если критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС не достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ. В случае отсутствия критериев компенсации/декомпенсации и достижения субмаксимальной ЧСС при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ, считалось, что ХДН нет (ХДН0). Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась по формуле  $0,75 \times (220 - \text{возраст})$  и служила критерием адекватно выполненной физической нагрузки.

Компенсированная ХДН I степени (ХДН IА) устанавливалась при выполнении критерия компенсации и освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более Д6МТ. Декомпенсированная ХДН I степени (ХДН IБ) устанавливалась при выполнении критерия декомпенсации

и освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ. В том случае, когда выполнялся критерий компенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ диагностировалась компенсированная ХДН II степени (ХДН IIA). Если при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ выполнялся критерий декомпенсации, диагностировалась декомпенсированная ХДН II степени (ХДН IIB). ХДН считалась компенсированной III степени (ХДН IIIA), если критерий компенсации выполнялся при освоенной нагрузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН. ХДН считалась декомпенсированной III степени (ХДН IIIB), выполнен критерий декомпенсации в покое или во время нагрузочного тестирования (при освоенной на-

грузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН).

С помощью отечественной пульсоксиметрической системы «Пульсар» оценивались средний уровень SpO<sub>2</sub> за период наблюдения (SpO<sub>2</sub>ср., %), минимальное значение SpO<sub>2</sub> за период наблюдения (SpO<sub>2</sub>миним., %), доля времени, в течение которого SpO<sub>2</sub> находилось менее 90,0% за период наблюдения (%t-SpO<sub>2</sub> < 90,0%). Периоды наблюдения определялись как время сна (программа Сон) и время суточного мониторинга (программа Общ.). Данные показатели рассматривались как инструментальные проявления гипоксемии.

Полученные данные обрабатывались с использованием программ Statistica 10.0, SPSS Statistics 26.0. Все изучаемые переменные проверены на нормальность распределения с помощью критерия  $\chi^2$ . Ввиду того, что большинство изучаемых переменных не имели нормального закона распределения, данные представлены в виде Me (25%-75%) (Me – медиана данных выборки, (25%-75%) – верхний и нижний квартили). Сравнение медианы выборки с константой проводилось с помощью медианного одновыборочного критерия. Для межгрупповых парных сравнений изучаемых показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. С целью выявления характера взаимосвязей между переменными, представленными в числовой форме, и переменными, представленными в номинальной или порядковой шкалах, использовался метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом чувствительности (Se), специфичности (Sp), а также отношения шансов с границами доверительного интервала (ОШ(L-U)). При необходимости определялась оптимальная точка отсечения (ТО) на ROC-кривой, основываясь на индексе Юдена (максимальной сумме Se+Sp) [30, 31, 32].

Таблица 1. Показатели системы гемостаза изучаемой группы пациентов с ХОБЛ (N = 100)

Показатель	Медиана (Me)	Нижний квартиль (25%)	Верхний квартиль (75%)	Нормальные значения	P
Тр × 10 <sup>9</sup> /л	232,0	193,0	262,5	150,0–350,0	>0,05
АЧТВ/АЧТВк	0,98	0,93	1,0	0,85–1,1	>0,05
ТВ, сек	15,0	13,0	17,0	9,0–12,0*	<0,001
ПТИ, %	97,0	92,0	101,0	90,0–105,0	>0,05
ФГ, г/л	4,3	3,7	4,8	1,8–4,0	>0,05
D-dim, мкг/мл	0,7	0,5	0,9	<0,5	<0,001
homo, мкг/л	13,7	10,3	16,5	<10,0	<0,001
РС, %	115,0	100,0	130,0	70,0–140,0*	>0,05
PS, %	115,5	107,0	125,0	72,2–123,3*	>0,05
АТ-3, %	103,0	89,0	118,0	83,0–128,0*	>0,05
α2-PI, %	102,5	98,0	108,0	89,3–112,1*	>0,05
PLG, %	91,7	82,4	100,0	76,5–129,7*	>0,05
Ag-vW, %	233,0	147,0	338,0	41,1–157,0*	<0,001

Примечания: \* – диапазон нормальных значений приведен в инструкции производителя наборов (Instrumentation Laboratory Company, USA); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, Тр – тромбоциты, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВк – активированное частичное тромбопластиновое время контрольной плазмы, ТВ – тромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген, D-dim – D-димеры, homo – гомоцистеин, РС – протейн С, PS – протейн S, АТ-3 – антитромбин-3, α2-PI – ингибитор плазминогена α2-антиплазмин, PLG – плазминоген, Ag-vWF – антиген к фактору Виллебранда.

Table 1. Hemostasis system parameters in the study group of patients with COPD (N = 100)

Parameters	Median (Me)	Lower quartile (25%)	Upper quartile (75%)	Reference range	P
PLT × 10 <sup>9</sup> /L	232.0	193.0	262.5	150.0–350.0	>0.05
aPTT	0.98	0.93	1.0	0.85–1.1	>0.05
TT, sec	15.0	13.0	17.0	9.0–12.0*	<0.001
PT, %	97.0	92.0	101.0	90.0–105.0	>0.05
FG, g/L	4.3	3.7	4.8	1.8–4.0	>0.05
D-dim, µg /mL	0.7	0.5	0.9	<0.5	<0.001
homo, µg /L	13.7	10.3	16.5	<10.0	<0.001
PC, %	115.0	100.0	130.0	70.0–140.0*	>0.05
PS, %	115.5	107.0	125.0	72.2–123.3*	>0.05
AT III, %	103.0	89.0	118.0	83.0–128.0*	>0.05
α2-PI, %	102.5	98.0	108.0	89.3–112.1*	>0.05
PLG, %	91.7	82.4	100.0	76.5–129.7*	>0.05
Ag-vWF, %	233.0	147.0	338.0	41.1–157.0*	<0.001

\* Reference range is given in the kit manufacturer's instructions (Instrumentation Laboratory Company, USA). COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PLT, platelets; aPTT; activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; PT, prothrombin time; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimer; homo, homocysteine; PC, protein C; PS, protein S; AT III, antithrombin III; α2-PI, alpha 2-antiplasmin; PLG, plasminogen; Ag-vWF, von Willebrand factor antigen.

## Результаты

Показатели системы гемостаза пациентов изучаемой группы с ХОБЛ приведены в таблице 1. Следует отметить, что некоторые из них значимо отличаются от нормальных значений. Так, ТВ (15,0(13,0-17,0) сек) превышает верхнюю границу диапазона нормы 12,0 сек (p < 0,001), D-dim (0,7(0,5-0,9) мкг/л) превышает пороговый уровень 0,5 мкг/л (p < 0,001), уровень homo (13,7(10,3-16,5) мкг/л) выше порогового значения 10,0 мкг/л (p < 0,001), Ag-vW (233,0(147,0-338,0)%) также превышает верхнюю границу нормального диапазона 157,0% (p < 0,001). Повышение Ag-vW и homo у пациентов с ХОБЛ свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Удлинение ТВ и увеличение D-dim может свидетельствовать о потреблении фибриногена и разрушении фибрина у данной группы пациентов.

У 70,0% пациентов (70 человек) группы исследования диагностированы различные степени ХДН: IIIБ – у 32,0% (32 человек), IIIА – у 2,0% (2 человек), IIБ – у 15,0% (15 человек), IIА – у 7,0% (7 человек), IБ – у 9,0% (9 человек), IA – у 5,0% (5 человек). ХДН отсутствовала у 30,0% (30 человек). У 10,0% (10 человек) выявлена  $SpO_2$  покоя < 90%, у 14,0% (14 человек) установлена НД > 90% и у 46,0% (46 человек) – НД < 90%.

С целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза и ХДН использован метод бинарной логистической регрессии. Установлена взаимосвязь между ХДН IIIА, IIIБ и РС ( $\chi^2 = 10,0$ ;  $p = 0,002$ ), ХДН IIIБ и PS ( $\chi^2 = 3,8$ ;  $p = 0,05$ ), ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и  $\alpha 2$ -PI ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ), ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и АЧТВ/АЧТВк ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ), ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и ФГ ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p = 0,02$ ), ХДН IIIА, IIIБ и ТВ ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p = 0,03$ ) (таблица 2). Для определения оптимальной ТО, которая разделяет показатель системы гемостаза на две категории, ассоциированную с ХДН и не ассоциированную с таковой, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ (таблица 2). Для РС оптимальной ТО является 100,5% (значения РС менее ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ). Для PS оптимальной ТО

является 103,0% (значения PS менее ТО ассоциированы с ХДН IIIБ). Для  $\alpha 2$ -PI оптимальной ТО является 97,8% (значения  $\alpha 2$ -PI менее ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ). Для АЧТВ/АЧТВк оптимальной ТО является 0,97 (значения АЧТВ/АЧТВк более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ). Для ФГ оптимальной ТО является 3,55 г/л (значения ФГ более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ). Для ТВ оптимальной ТО является 16,5 сек (значения ТВ более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ). Установлена взаимосвязь между ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и HIF-1 $\alpha$  ( $\chi^2 = 28,0$ ;  $p < 0,001$ ). Для HIF-1 $\alpha$  оптимальной ТО является 1,1 нг/мл (значения HIF-1 $\alpha$  более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ).

Повышенные значения ТВ, АЧТВ/АЧТВк, сниженные уровни РС, PS,  $\alpha 2$ -PI у лиц с ХОБЛ и ХДН IIIА, IIIБ, IIБ с учетом повышенных уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (Ag-vW, homo) и D-dim следует трактовать как признаки коагулопатии потребления (КП) в результате чрезмерной активации иммунотромбоза. Используя полученные данные (таблица 2), у пациентов с ХОБЛ разработана комплексная оценка изменений системы гемостаза с помощью баллов. При проведении ROC-анализа для каждого

Взаимосвязи	Результаты логистической регрессии		Результаты ROC-анализа				
	$\chi^2$	p	ТО	Se	Sp	ОШ (L-U)	p
ХДН IIIА, IIIБ – РС	10,0	0,002	100,5%	0,54	0,88	8,2 (2,6-25,0)	<0,001
ХДН IIIБ – PS	3,8	0,05	103,0%	0,28	0,93	5,2 (1,3-20,2)	0,02
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – $\alpha 2$ -PI	5,1	0,02	97,8%	0,35	0,88	4,0 (1,2-12,8)	0,02
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – АЧТВ/АЧТВк	4,7	0,03	0,97	0,69	0,67	4,5 (1,9-10,6)	<0,001
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – ФГ	5,5	0,02	3,55 г/л	0,92	0,28	4,2 (1,3-14,1)	0,02
ХДН IIIА, IIIБ – ТВ	4,9	0,03	16,5 сек	0,38	0,8	2,5 (1,0-6,4)	0,05
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – HIF-1 $\alpha$	28,0	<0,001	1,1 нг/мл	0,78	0,78	12,6 (4,0-39,4)	<0,001
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – ИСБ-1	19,7	<0,001	3 балла	0,90	0,55	10,9 (3,2-36,8)	<0,001

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность, ХДН IIБ декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность второй степени, ХДН IIIА – компенсированная хроническая дыхательная недостаточность третьей степени, ХДН IIIБ – декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность третьей степени, РС – протейн С, PS – протейн S,  $\alpha 2$ -PI – ингибитор плазмингена  $\alpha 2$ -антиплазмин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВк – активированное частичное тромбопластиновое время контрольной плазмы, ТВ – тромбиновое время, ФГ – фибриноген, ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1.

Relationship	Results of using binary logistic regression		ROC-analysis results				
	$\chi^2$	p	Ref. point	Se	Sp	OR (L-U)	p
CRF type III (compensated and decompensated) – PC	10.0	0.002	100.5%	0.54	0.88	8.2 (2.6-25.0)	<0.001
CRF type III decompensated – PS	3.8	0.05	103.0%	0.28	0.93	5.2 (1.3-20.2)	0.02
CRF III (compensated and decompensated), II decompensated – $\alpha 2$ -PI	5.1	0.02	97.8%	0.35	0.88	4.0 (1.2-12.8)	0.02
CRF IIIA (compensated and decompensated), II decompensated – aPTT	4.7	0.03	0.97	0.69	0.67	4.5 (1.9-10.6)	<0.001
CRF III (compensated and decompensated), II decompensated – FG	5.5	0.02	3.55 g/L	0.92	0.28	4.2 (1.3-14.1)	0.02
CRF III (compensated and decompensated) – TT	4.9	0.03	16.5 sec	0.38	0.8	2.5 (1.0-6.4)	0.05
CRF (compensated and decompensated), II decompensated – HIF-1 $\alpha$	28.0	<0.001	1.1 ng/mL	0.78	0.78	12.6 (4.0-39.4)	<0.001
CRF (compensated and decompensated), II decompensated – total-1	19.7	<0.001	3 points	0.90	0.55	10.9 (3.2-36.8)	<0.001

CRF, chronic respiratory failure; aPTT; activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimer; PC, protein C; PS, protein S;  $\alpha 2$ -PI, alpha 2-antiplasmin.

Таблица 2. Результаты использования бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза и ХДН

Table 2. Results of using binary logistic regression and ROC-analysis to identify the relationship between hemostasis system parameters and CRF

показателя системы гемостаза рассчитано ОШ как критерий достоверности отличия групп, на которые разделяет выборку ТО. Полученное для каждого показателя системы гемостаза значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в оцениваемой группе показателей (ОШ для ТВ – 2,5). Результаты деления округлены до целых значений, которые составили оценочные баллы. Общая сумма баллов оцениваемых показателей системы гемостаза (РС, PS,  $\alpha$ 2-PI, АЧТВ/АЧТВк, ФГ, ТВ) – 12. Для каждого пациента с ХОБЛ проведена балльная оценка показателей гемостаза и получена итоговая сумма баллов (ИСБ-1). С целью выявления взаимосвязи показателей системы гемостаза, объединенных с помощью ИСБ-1, и ХДН использовался метод би-

нарной логистической регрессии. Установлена взаимосвязь между ХДН IIIA, IIIB, IIB и ИСБ-1 ( $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ). Для определения оптимальной ТО, которая разделяет ИСБ-1 на две категории, ассоциированные с ХДН IIIA, IIIB, IIB и не ассоциированные с таковой, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ. Оптимальной точкой отсечения для ИСБ-1 является значение в 3 балла (рисунок 1А). В группе пациентов с ХДН IIIA, IIIB, IIB (49 человек) пациенты с ИСБ-1 в 3 балла и более составили 45 человек. Таким образом, комплексный анализ показателей системы гемостаза позволяет сделать заключение, что КП у пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB развивается в 91,8% случаев.

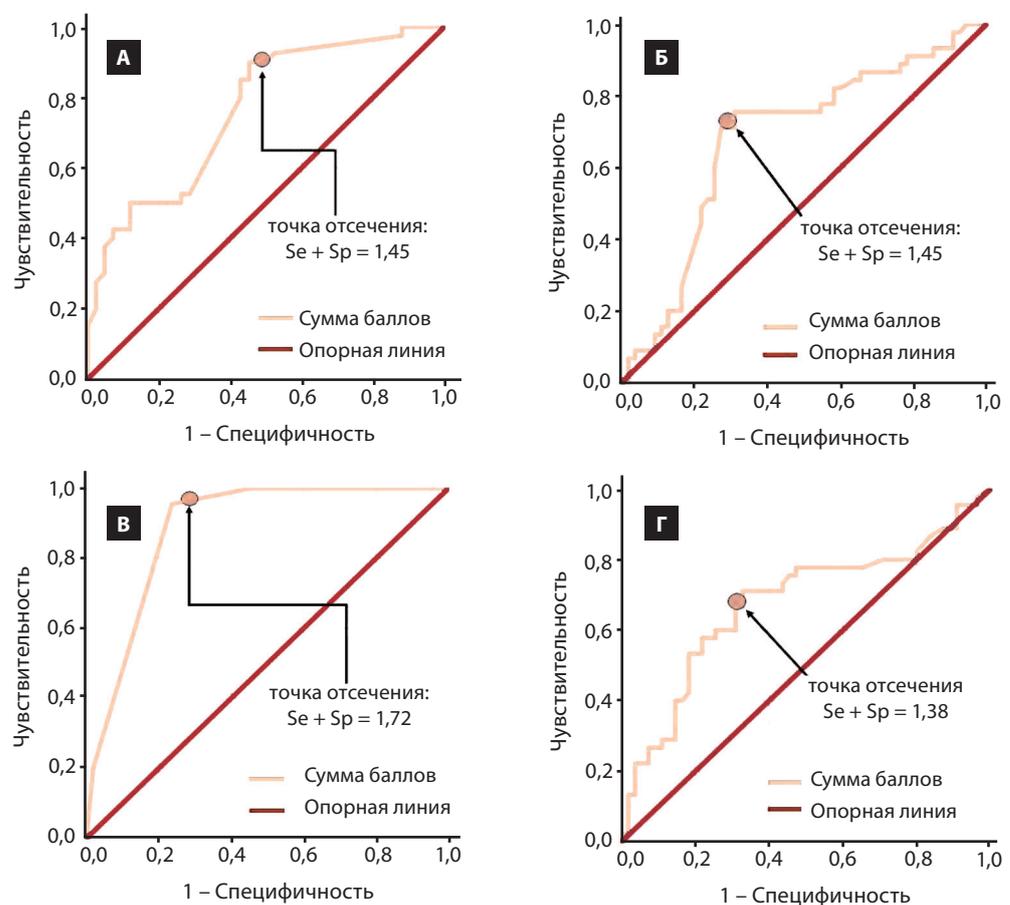


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет: А) ИСБ-1 на две группы: ассоциированную с ХДН IIIA, IIIB, IIB и не ассоциированную с ХДН ( $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,9; Sp = 0,55; ОШ = 10,9(3,2-36,8),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – 3 балла. Б) HIF-1 $\alpha$  на две группы: ассоциированную с КП и не ассоциированную с КП ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,034$ ; Se = 0,76; Sp = 0,69; ОШ = 6,9(2,4-20,1),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – 1,1 нг/мл. В) НГЭК на 2 группы: ассоциированную с коагулопатией потребления (КП) и не ассоциированную с КП ( $\chi^2 = 64,8$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,96; Sp = 0,76; ОШ = 70,6(14,6-339,4),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – НД < 90%. Г) ИЛ-8 на две группы: ассоциированную с КП и не ассоциированную с таковой ( $\chi^2 = 8,1$ ;  $p = 0,005$ ; Se = 0,71; Sp = 0,67; ОШ = 5,1(1,8-14,2),  $p = 0,003$ ). Точка отсечения – 10,5 пг/мл.

Figure 1. Results of ROC analysis determining the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and separates: A) Total-1 into two groups: associated with CRF III (compensated and decompensated), II decompensated, and non-associated CRF ( $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,9; Sp = 0,55; OR = 10.9(3.2-36.8),  $p < 0.001$ ). The cut-off point was 3 points. B) HIF-1 $\alpha$  into two groups: DIC-associated and non-DIC-associated ( $\chi^2 = 4.5$ ;  $p = 0.034$ ; Se = 0.76; Sp = 0.69; OR = 6.9(2.4-20.1),  $p < 0.001$ ). The cut-off point was 1.1 ng/mL. C) SaO<sub>2</sub> disorders into 2 groups: DIC-associated and non-DIC-associated ( $\chi^2 = 64.8$ ;  $p < 0.001$ ; Se = 0.96; Sp = 0.76; OR = 70.6(14.6-339.4),  $p < 0.001$ ). The cut-off point was desaturation on exertion <90%. D) IL-8 into two groups: DIC-associated and non-DIC-associated ( $\chi^2 = 8.1$ ;  $p = 0.005$ ; Se = 0.71; Sp = 0.67; OR = 5.1(1.8-14.2),  $p = 0.003$ ). The cut-off point was 10.5 pg/mL.

У пациентов с установленной КП отмечены более высокие значения маркера гипоксемии HIF-1 (1,1(0,9-1,4) пг/мл) по сравнению с лицами без КП 0,9(0,6-1,1) пг/мл,  $p = 0,016$  соответственно) и инструментальные проявления гипоксемии: сниженные значения SpO<sub>2</sub> и повышенные значения %t-SpO<sub>2</sub> < 90% в НТ, во время сна и в целом за сутки (таблица 3). С помощью логистической регрессии установлена достоверная взаимосвязь КП и HIF-1α ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,034$ ). Оптимальная точка отсечения для HIF-1α, разделяющая выборку на две группы (ассоциированную с КП и не ассоциированную с КП), является 1,1 нг/мл. Таким образом, повышение HIF-1α более 1,1 нг/мл ассоциировано с КП (рисунок 1Б). Аналогичным способом установ-

лена взаимосвязь КП и НГАК ( $\chi^2 = 64,8$ ;  $p < 0,001$ ). Оптимальная точка отсечения для НГАК, разделяющая выборку на две группы (ассоциированную с КП и не ассоциированную с КП), является НД < 90%. Таким образом, SpO<sub>2</sub>покоя < 90% и НД < 90% ассоциированы с КП (рисунок 1В).

У лиц с КП показатель системного воспаления ИЛ-8 (14,2(9,4-18,2) пг/мл) значимо выше по сравнению с пациентами без КП (9,1(7,2-13,2) пг/мл,  $p = 0,002$ ). С помощью логистической регрессии установлена достоверная взаимосвязь КП и ИЛ-8 ( $\chi^2 = 8,1$ ;  $p = 0,005$ ). Оптимальная точка отсечения для ИЛ-8, разделяющая выборку на две группы (ассоциированную с КП и не ассоциированную с таковой), является 10,5 пг/мл (рисунок 1Г).

Показатели	КП установлена (45 человек)	КП не установлена (55 человек)	p
ИСБ-1	6,0(3,0-7,0)	3,0(2,0-3,0)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	14,2(9,4-18,2)	9,1(7,2-13,2)	0,002
SP-D, нг/мл	7,7(4,5-11,3)	6,3(3,7-9,3)	>0,05
HIF-1α, пг/мл	1,1(0,9-1,4)	0,9(0,6-1,1)	0,016
НТ: SpO <sub>2</sub> ср. покоя, %	93,2(91,4-94,7)	95,4(92,7-96,4)	<0,001
НТ: SpO <sub>2</sub> миним., %	85,0(80,0-89,0)	91,0(89,0-94,0)	<0,001
НТ: НД, %	7,2(4,7-11,1)	2,9(1,9-5,6)	<0,001
НТ: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	33,9(2,2-75,7)	0,0(0,0-0,0)	<0,001
Сон: SpO <sub>2</sub> ср, %	92,4(90,3-94,0)	93,6(92,2-95,3)	0,004
Сон: SpO <sub>2</sub> миним., %	81,0(75,0-85,0)	85,0(80,0-89,0)	0,002
Сон: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	11,1(1,5-44,2)	0,6(0-8,5)	<0,001
Общ.: SpO <sub>2</sub> ср., %	92,5(90,9-93,7)	94,4(92,9-95,5)	<0,001
Общ.: SpO <sub>2</sub> миним., %	75,0(68,0-81,0)	80(74,0-86,0)	0,002
Общ.: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	12,8(3,4-29,2)	0,9(0,3-4,2)	<0,001

Примечания: ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1, ИЛ-8 – интерлейкин 8, SP-D – сурфактантный белок D, HIF-1α – гипоксией индуцированный фактор 1α, НТ: SpO<sub>2</sub> ср. покоя – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за 5-минутный интервал в покое перед проведением нагрузочного теста, НТ: SpO<sub>2</sub> миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное в ходе проведения нагрузочного теста, НТ: НД – нагрузочная десатурация (разница между средним значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в покое перед проведением нагрузочного теста, и минимальным значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в ходе проведения нагрузочного теста), НТ: %t-SpO<sub>2</sub> < 90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за время проведения нагрузочного теста, Сон: SpO<sub>2</sub> ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: SpO<sub>2</sub> миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: %t-SpO<sub>2</sub> < 90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за период сна, Общ.: SpO<sub>2</sub> ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: SpO<sub>2</sub> миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: %t-SpO<sub>2</sub> < 90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за сутки.

Parameters	Diagnosed DIC (n = 45)	No diagnosed DIC (n = 55)	p
Total-1	6.0(3.0-7.0)	3.0(2.0-3.0)	<0.001
IL-8, pg/mL	14.2(9.4-18.2)	9.1(7.2-13.2)	0.002
SP-D, ng/mL	7.7(4.5-11.3)	6.3(3.7-9.3)	>0.05
HIF-1α, pg/mL	1.1(0.9-1.4)	0.9(0.6-1.1)	0.016
ST: SpO <sub>2</sub> mean at rest, %	93.2(91.4-94.7)	95.4(92.7-96.4)	<0.001
ST: SpO <sub>2</sub> min, %	85.0(80.0-89.0)	91.0(89.0-94.0)	<0.001
ST: desaturation on exertion, %	7.2(4.7-11.1)	2.9(1.9-5.6)	<0.001
ST: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	33.9(2.2-75.7)	0.0(0.0-0.0)	<0.001
Sleep: SpO <sub>2</sub> mean, %	92.4(90.3-94.0)	93.6(92.2-95.3)	0.004
Sleep: SpO <sub>2</sub> min, %	81.0(75.0-85.0)	85.0(80.0-89.0)	0.002
Sleep: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	11.1(1.5-44.2)	0.6(0-8.5)	<0.001
Total: SpO <sub>2</sub> mean, %	92.5(90.9-93.7)	94.4(92.9-95.5)	<0.001
Total: SpO <sub>2</sub> min, %	75.0(68.0-81.0)	80(74.0-86.0)	0.002
Total: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	12.8(3.4-29.2)	0.9(0.3-4.2)	<0.001

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DIC, disseminated intravascular coagulation; IL-8, interleukin 8; SP-D, surfactant protein D; HIF-1α, hypoxia-inducible factor 1-α; ST, stress test; SpO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation.

Таблица 3. Результаты сравнения маркеров гипоксемии, системного воспаления, повреждения легких у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия у них коагулопатии потребления

Table 3. Results of hypoxemia, systemic inflammation, and lung damage marker comparison in patients with COPD depending on the presence or absence of disseminated intravascular coagulation

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о связи КП, гипоксемии и системной воспалительной реакции.

Использование логистической регрессии позволило установить достоверную взаимосвязь маркера повреждения сосудистого русла ФЛ-А2 с показателями, отражающими эндотелиальную дисфункцию, ТМ ( $\chi^2 = 27,0$ ;  $p < 0,001$ ), PDGF-BB ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,033$ ), VCAM-1 ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p = 0,039$ ), VEGF ( $\chi^2 = 29,0$ ;  $p < 0,001$ ), системную воспалительную реакцию ИЛ-8 ( $\chi^2 = 7,0$ ;  $p = 0,008$ ), ИФ- $\gamma$  ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,018$ ), ИЛ-10 ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,02$ ) и показателем комплексной оценки гемостаза ИСБ-1 ( $\chi^2 = 12,4$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 4). Полученные данные позволяют предположить, что у определенной части пациентов с ХОБЛ повреждение сосудистого русла, маркером которого служит повышение ФЛ-А2, ассоциировано с воспалительной реакцией, коагулопатией потребления и повреждением эндотелия, что может являться проявлением тромбовоспаления.

Используя полученные данные (таблица 4), у пациентов с ХОБЛ разработана балльная оценка изменений маркеров воспаления (ИЛ-8, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-10), дисфункции эндотелия (ТМ, PDGF-BB, VCAM-1, VEGF) и показателя комплексной оценки гемостаза (ИСБ-1), отражающих процесс тромбовоспаления (ТрВ) и ассоциированных с ФЛ-А2. При проведении ROC-анализа для каждого изучаемого показателя рассчитано ОШ как критерий достовер-

ности отличия групп, на которые разделяет выборку ТО. Полученное для каждого изучаемого показателя значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в оцениваемой группе показателей (ОШ для ИЛ-10 – 2,5). Результаты деления округлены до целых значений, которые составили оценочные баллы. Общая сумма баллов оцениваемых показателей (ТМ, PDGF-BB, VCAM-1, VEGF, ИЛ-8, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-10, ИСБ-1) составила 29. Для каждого пациента с ХОБЛ проведена балльная оценка изучаемых показателей и получена итоговая сумма баллов (ИСБ-2). С целью выявления взаимосвязи ИСБ-2 и ФЛ-А2 использовался метод бинарной логистической регрессии. Установлена взаимосвязь между ФЛ-А2 и ИСБ-2 ( $\chi^2 = 32,5$ ;  $p < 0,001$ ). Для определения оптимальной ТО, которая разделяет ИСБ-2 на две категории, ассоциированную с повышением ФЛ-А2 более нуля и не ассоциированную с таковым, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ. Оптимальной точкой отсечения для ИСБ-2 получено значение в 13 баллов (рисунок 2А). В группе пациентов с отличным от нуля уровнем ФЛ-А2 (46 человек) пациенты с ИСБ-2 в 13 баллов и более составили 30 человек. Таким образом, анализ маркеров воспаления, повреждения эндотелия и показателя комплексной оценки гемостаза ИСБ-1, объединенных показателем ИСБ-2, выявил процесс тромбовоспаления у 65,2% пациентов с ХОБЛ и повышением ФЛ-А2

Таблица 4. Результаты использования бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с целью выявления взаимосвязей показателя повреждения сосудов (ФЛ-А2) с маркерами дисфункции эндотелия, воспаления и гемостаза

Взаимосвязи	Результаты логистической регрессии		Результаты ROC-анализа				
	$\chi^2$	p	ТО	Se	Sp	ОШ (L-U)	p
ФЛ-А2 – ТМ	27,0	<0,001	5,9 нг/мл	0,5	0,9	13,9 (4,3-45,7)	<0,001
ФЛ-А2 – PDGF-BB	4,6	0,033	8621,8 пг/мл	0,97	0,23	10,7 (1,2-94,3)	0,033
ФЛ-А2 – VCAM-1	4,2	0,039	1369,7 нг/мл	0,3	0,9	4,5 (1,1-18,2)	0,036
ФЛ-А2 – VEGF	29,0	<0,001	32,5	0,6	0,9	17,8 (5,4-58,5)	<0,001
ФЛ-А2 – ИЛ-8	7,0	0,008	19,2	0,2	1,0	16,2 (2,0-131,5)	<0,001
ФЛ-А2 – ИФ- $\gamma$	5,5	0,018	3,9	0,2	1,0	5,5 (1,1-27,9)	0,04
ФЛ-А2 – ИЛ-10	5,4	0,02	2,2	0,4	0,8	2,5 (1,0 – 6,2)	0,045
ФЛ-А2 – ИСБ-1	12,4	<0,001	4 балла	0,74	0,7	6,7 (2,8-16,4)	<0,001

ФЛ-А2 – фосфолипидаза А2, ТМ – тромбомодулин, PDGF-BB – BB-форма тромбоцитарного фактора роста, VCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, VEGF – васкулоэндотелиальный ростовой фактор, ИЛ-8 – интерлейкин 8, ИФ- $\gamma$  – интерферон гамма, ИЛ-10 – интерлейкин 10, ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1.

Table 4. Results of using binary logistic regression and ROC-analysis to identify the relationship of vascular damage index (PLA2) with markers of endothelial dysfunction, inflammation, and hemostasis

Relationship	Results of using binary logistic regression		ROC-analysis results				
	$\chi^2$	p	Ref. point	Se	Sp	OR (L-U)	p
PLA2-TM	27.0	<0.001	5.9 ng/mL	0.5	0.9	13.9 (4.3-45.7)	<0.001
PLA2-PDGF-BB	4.6	0.033	8621.8 pg/mL	0.97	0.23	10.7 (1.2-94.3)	0.033
PLA2-VCAM-1	4.2	0.039	1369.7 ng/mL	0.3	0.9	4.5 (1.1-18.2)	0.036
PLA2-VEGF	29.0	<0.001	32.5	0.6	0.9	17.8 (5.4-58.5)	<0.001
PLA2-IL-8	7.0	0.008	19.2	0.2	1.0	16.2 (2.0-131.5)	<0.001
PLA2-IFN- $\gamma$	5.5	0.018	3.9	0.2	1.0	5.5 (1.1-27.9)	0.04
PLA2-IL-10	5.4	0.02	2.2	0.4	0.8	2.5 (1.0 – 6.2)	0.045
PLA2-total-1	12.4	<0.001	4 points	0.74	0.7	6.7 (2.8-16.4)	<0.001

PLA2, phospholipase A2; TM, thrombomodulin; PDGF-BB, platelet-derived growth factor with two B subunits; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; VEGF, vascular endothelial growth factor; IL-8, interleukin 8; IL-10, interleukin 10; IFN- $\gamma$ , Interferon gamma.

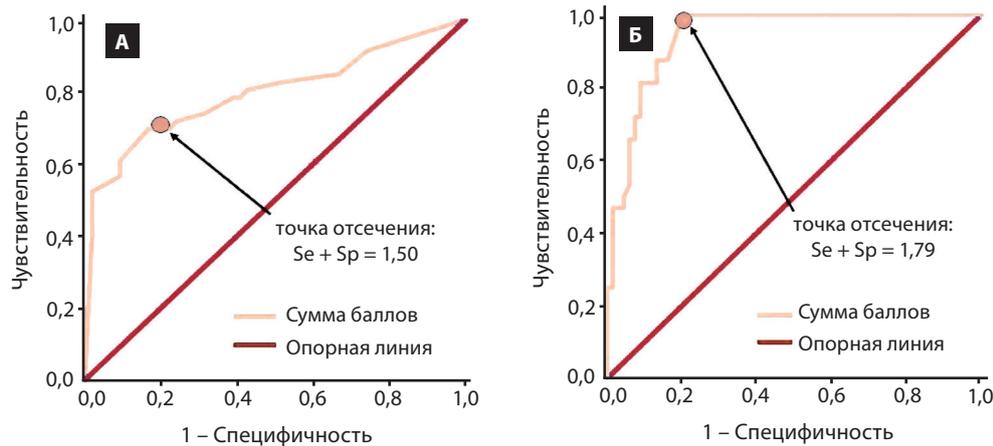


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет: А) ИСБ-2 на две группы: ассоциированную с повышением ФЛ-А2 выше нуля и не ассоциированную с таковой ( $\chi^2 = 32,5$ ;  $p < 0,001$ ;  $Se = 0,7$ ;  $Sp = 0,8$ ;  $ОШ = 9,3(3,6-24,1)$ ,  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – 13 баллов; Б) ФЛ-А2 на 2 группы: ассоциированную с ТрВ и не ассоциированную с ТрВ ( $\chi^2 = 19,6$ ;  $p < 0,001$ ;  $Se = 1,0$ ;  $Sp = 0,79$ ). Точка отсечения 5,0 пг/мл.

Figure 2. Results of ROC-analysis determining the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides: A) Total-2 into two groups: associated with PLA2 elevation above zero and non-associated ( $\chi^2 = 32,5$ ;  $p < 0,001$ ;  $Se = 0,7$ ;  $Sp = 0,8$ ;  $OR = 9,3(3,6-24,1)$ ,  $p < 0,001$ ). Cut-off point is 13 points; B) PLA2 into 2 groups: associated with thromboinflammation (TI) and non-associated with TI ( $\chi^2 = 19,6$ ;  $p < 0,001$ ;  $Se = 1,0$ ;  $Sp = 0,79$ ). The cut-off point is 5.0 pg/mL.

больше нуля. В группе пациентов с установленным ТрВ лица с КП составили 18 человек (60,0%). Данную группу следует считать наиболее опасной в отношении сердечно-сосудистых событий (рисунок 3). Для установления оптимальной ТО, разделяющей ФЛ-А2 на две категории, ассоциированную с ТрВ и не ассоциированную с таковым, использован ROC-анализ. Повышение уровня ФЛ-А2 выше значения ТО следует считать маркером повреждения сосудистого русла у пациентов с ХОБЛ. Оптимальной точкой отсечения является значение 0,005 нг/мл или 5,0 пг/мл (рисунок 2Б).

В таблице 5 приведен сравнительный анализ с использованием критерия Манна-Уитни маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и показателя комплексной оценки гемостаза ИСБ-1, полученных в группе пациентов с ТрВ по сравнению с лицами без такового. У лиц с ТрВ (30 человек) установлено значимое повышение маркеров сосудистого повреждения ФЛ-А2 (0,2(0,1-0,3) нг/мл), VEGF (114,0(45,0-270,0) пг/мл), MMP-9 (266,9(112,0-356,8) нг/мл), TIMP-1 188,7(132,4-253,7) нг/мл; CD40L (111,0(62,0-154,0) пг/мл), дисфункции эндотелия ТМ 8,2(2,7-10,4) нг/мл, VCAM-1 1146,0(570,0-2325,0) нг/мл по сравнению с пациентами (70 человек) без ТрВ (соответственно ФЛ-А2 0,0(0,0-0,0) нг/мл,  $p < 0,001$ ; VEGF 0,0(0,0-10,0) пг/мл;  $p < 0,001$ ; MMP-9 97,0(90,0-331,8) нг/мл;  $p = 0,016$ ; TIMP-1 92,9(24,7-182,0) нг/мл,  $p = 0,018$ ; CD40L 58,0(42,0-82,0) пг/мл;  $p < 0,001$ ; ТМ 2,3(1,5-4,9) нг/мл;  $p < 0,001$ ; VCAM-1 639,0(573,0-1036,0) нг/мл,  $p = 0,016$ ).

Про- и противовоспалительные цитокины ИЛ-8 14,7(11,1-20,5) пг/мл, ФНО- $\alpha$  1,1(0,2-1,8) пг/мл, ELANE 6,3(5,1-9,4) нг/мл, TGF- $\beta$  898,2(428,9-1180,0) пг/мл, ИЛ-10 2,2(0,0-10,4) пг/мл,  $\alpha$ 1-АТ 2,0(1,3-2,1) мг/мл у пациентов с ТрВ превышают соответствующие уровни у лиц без ТрВ (ИЛ-8 9,1(6,7-14,0) пг/мл,

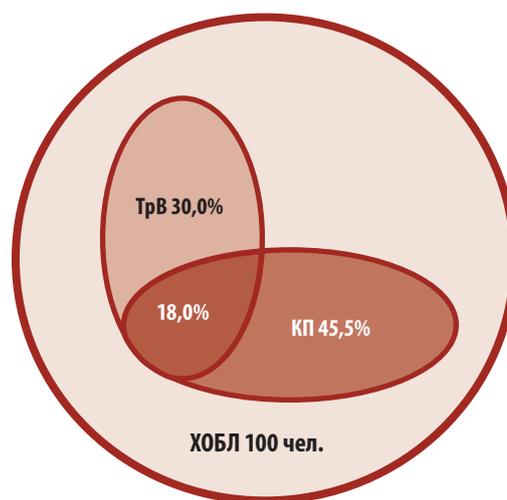


Рисунок 3. В группе пациентов с ХОБЛ пациенты с коагулопатией потребления (КП) составляют 45,0%, пациенты с тромбовоспалением (ТрВ) – 30,0%. Пациенты с обоими состояниями (КП и ТрВ) составили 18,0%. Данную группу следует рассматривать как наиболее опасную в отношении сердечно-сосудистых событий.

Figure 3. In the group of patients with COPD, patients with disseminated intravascular coagulation (DIC) accounted for 45.0% and patients with thromboinflammation (TI) for 30.0%. Patients with both conditions (DIC and TI) accounted for 18.0%. This group should be considered as one with the highest risk of cardiovascular events.

Таблица 5.  
Результаты сравнения маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, повреждения миокарда и гипоксемии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия тромбовоспаления

Показатели	ТрВ+ (30 человек)	ТрВ- (70 человек)	p
ИЛ-8, пг/мл	14,7(11,1-20,5)	9,1(6,7-14,0)	<0,001
ФНО-α, пг/мл	1,1(0,2-1,8)	0,0(0,0-1,2)	0,005
TGF-β, пг/мл	898,2(428,9-1180,0)	35,0(0,0-318,0)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	2,2(0,0-10,4)	0,0(0,0-2,0)	0,007
ФЛ-A2, нг/мл	0,2(0,1-0,3)	0,0(0,0-0,0)	<0,001
VEGF, пг/мл	114,0(45,0-270,0)	0,0(0,0-10,0)	<0,001
TM, нг/мл	8,2(2,7-10,4)	2,3(1,5-4,9)	<0,001
VCAM-1, нг/мл	1146,05 (570,0-2325,0)	639,0 (573,0-1036,0)	0,016
TIMP-1, нг/мл	188,4(132,4-253,7)	92,9(24,7-182,0)	0,018
MMP-9, нг/мл	266,9(112,0-356,8)	97,0(90,0-331,8)	0,007
ELANE, нг/мл	6,3(5,1-9,4)	5,4(4,9-5,9)	0,007
CD40L, пг/мл	111,0(62,0-154,0)	58,0(42,0-82,0)	<0,001
α1-AT, мг/мл	2,0(1,3-2,1)	1,3(0,7-2,0)	0,013
ИСБ-1, баллы	5,0(4,0-7,0)	3,0(2,0-5,0)	<0,001
SP-D, нг/мл	8,5(4,6-13,7)	6,2(3,5-8,7)	0,026
HIF-1α, пг/мл	1,2(0,8-1,5)	0,9(0,5-1,4)	>0,05
HT: SpO2 ср. покоя, %	93,9(91,0-95,8)	94,3(92,2-96,1)	>0,05
HT: SpO2 миним., %	87,8(80,0-91,0)	90,0(85,0-92,0)	>0,05
HT: НД, %	5,7(2,6-9,6)	5,0(2,3-8,4)	>0,05
HT: % t SpO2 < 90%	1,5 (0,0-41,7)	0,0(0,0-60,0)	>0,05
Сон: SpO2 ср, %	93,4(91,2-95,4)	93,0(91,7-94,9)	>0,05
Сон: SpO2 миним., %	81,5(74,5-86,0)	82,5(78,0-88,0)	>0,05
Сон: % t SpO2 < 90%	4,5(0,4-36,5)	1,3(0,3-12,9)	>0,05
Общ.: SpO2 ср., %	93,3(91,1-94,8)	93,7(92,2-95,1)	>0,05
Общ.: SpO2 миним., %	76,0(70,0-81,0)	80(72,5-83,5)	>0,05
Общ.: % t SpO2 < 90%	8,1(0,9-33,6)	2,3(0,5-11,7)	>0,05
Аорта на уровне синусов Вальсальвы, мм	40,2(37,4-41,8)	37,8(35,4-40,1)	0,012
Аорта: синотубулярная зона, мм	34,1(30,8-36,5)	30,5(28,8-34,0)	0,011
Аорта: проксимальный восходящий отдел, мм	35,0(31,2-38,4)	33,1(30,2-35,6)	0,04
Аорта: дуга, мм	31,6(28,9-34,0)	29,1(26,5-32,6)	0,03
Аорта: нисходящий отдел, мм	24,0(22,5-25,0)	22,6(21,0-25,0)	0,07

ИЛ-8 – интерлейкин 8, ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, TGF-β – трансформирующий фактор роста бета, ИЛ-10 – интерлейкин 10, ФЛ-A2 – фосфолипаза A2, VCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, VEGF – васкулоэндотелиальный ростовой фактор, TM – тромбомодулин, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ, MMP-9 – желатиназа B, ELANE – эластаза полиморфноядерных гранулоцитов, CD40L – костимулирующая молекула, индуцирующая активацию антигенпредставляющих клеток, α1-AT – альфа 1 антитрипсин, ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1, SP-D – сурфактантный белок D, HIF-1α – гипоксией индуцированный фактор, HT: SpO2 ср. покоя – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за 5-минутный интервал в покое перед проведением нагрузочного теста, HT: SpO2 миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное в ходе проведения нагрузочного теста, HT: НД – нагрузочная десатурация (разница между средним значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в покое перед проведением нагрузочного теста, и минимальным значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в ходе проведения нагрузочного теста), HT: %t-SpO2<90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за время проведения нагрузочного теста, Сон: SpO2 ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: SpO2 миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: %t-SpO2<90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за период сна, Общ.: SpO2 ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: SpO2 миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: %t-SpO2<90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за сутки.

Table 5.  
Results of comparison of markers of endothelial dysfunction, systemic inflammation, myocardial damage, and hypoxemia in patients with COPD depending on the presence or absence of thromboinflammation

Parameters	TI (n = 30)	No TI (n = 70)	p
IL-8, pg/mL	14.7(11.1-20.5)	9.1(6.7-14.0)	<0.001
TNF-α, pg/mL	1.1(0.2-1.8)	0.0(0.0-1.2)	0.005
TGF-β, pg/mL	898.2(428.9-1180.0)	35.0(0.0-318.0)	<0.001
IL-10, pg/mL	2.2(0.0-10.4)	0.0(0.0-2.0)	0.007
PLA2, ng/mL	0.2(0.1-0.3)	0.0(0.0-0.0)	<0.001
VEGF, pg/mL	114.0(45.0-270.0)	0.0(0.0-10.0)	<0.001
TM, ng/mL	8.2(2.7-10.4)	2.3(1.5-4.9)	<0.001
VCAM-1, ng/mL	1146.05 (570.0-2325.0)	639.0 (573.0-1036.0)	0.016
TIMP-1, ng/mL	188.4(132.4-253.7)	92.9(24.7-182.0)	0.018
MMP-9, ng/mL	266.9(112.0-356.8)	97.0(90.0-331.8)	0.007
ELANE, ng/mL	6.3(5.1-9.4)	5.4(4.9-5.9)	0.007
CD40L, pg/mL	111.0(62.0-154.0)	58.0(42.0-82.0)	<0.001

End of table 5

Parameters	TI (n = 30)	No TI (n = 70)	p
$\alpha 1$ -AT, mg/mL	2.0(1.3-2.1)	1.3(0.7-2.0)	0.013
Total-1, points	5.0(4.0-7.0)	3.0(2.0-5.0)	<0.001
SP-D, ng/mL	8.5(4.6-13.7)	6.2(3.5-8.7)	0.026
HIF-1 $\alpha$ , pg/mL	1.2(0.8-1.5)	0.9(0.5-1.4)	>0.05
ST: SpO <sub>2</sub> mean at rest, %	93.9(91.0-95.8)	94.3(92.2-96.1)	>0.05
ST: SpO <sub>2</sub> min, %	87.8(80.0-91.0)	90.0(85.0-92.0)	>0.05
ST: desaturation on exertion, %	5.7(2.6-9.6)	5.0(2.3-8.4)	>0.05
NT: % t SpO <sub>2</sub> < 90%	1.5 (0.0-41.7)	0.0(0.0-60.0)	>0.05
Sleep: SpO <sub>2</sub> mean, %	93.4(91.2-95.4)	93.0(91.7-94.9)	>0.05
Sleep: SpO <sub>2</sub> min, %	81.5(74.5-86.0)	82.5(78.0-88.0)	>0.05
Sleep: % t SpO <sub>2</sub> < 90%	4.5(0.4-36.5)	1.3(0.3-12.9)	>0.05
Total: SpO <sub>2</sub> mean, %	93.3(91.1-94.8)	93.7(92.2-95.1)	>0.05
Total: SpO <sub>2</sub> min, %	76.0(70.0-81.0)	80(72.5-83.5)	>0.05
Total: % t SpO <sub>2</sub> < 90%	8.1(0.9-33.6)	2.3(0.5-11.7)	>0.05
Aorta at the level of Valsalva sinus, mm	40.2(37.4-41.8)	37.8(35.4-40.1)	0.012
Aorta: sinotubular junction, mm	34.1(30.8-36.5)	30.5(28.8-34.0)	0.011
Aorta: proximal ascending region, mm	35.0(31.2-38.4)	33.1(30.2-35.6)	0.04
Aorta: arch, mm	31.6(28.9-34.0)	29.1(26.5-32.6)	0.03
Aorta: descending region, mm	24.0(22.5-25.0)	22.6(21.0-25.0)	0.07

IL-8, interleukin 8; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta; IL-10, interleukin 10; PLA2, phospholipase A2; VEGF, vascular endothelial growth factor; TM, thrombomodulin; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; TIMP-1, Tissue inhibitors of metalloproteinases 1; MMP-9, matrix metalloproteinase 9; ELANE, elastase, neutrophil expressed; CD40L, tumor necrosis factor receptor superfamily member 5;  $\alpha 1$ -AT, alpha-1 antitrypsin; SP-D, surfactant protein D; HIF-1 $\alpha$ , hypoxia-inducible factor 1-alpha; ST, stress test; SpO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation.

$p < 0,001$ ; ФНО- $\alpha$  0,0(0,0-1,2) пг/мл,  $p = 0,005$ ; ELANE 5,4(4,9-5,9) нг/мл,  $p = 0,007$ ; TGF- $\beta$  35,0(0,0-318,0) пг/мл,  $p < 0,001$ ; ИЛ-10 0,0(0,0-2,0) пг/мл,  $p = 0,007$ ;  $\alpha 1$ -AT 1,3(0,7-2,0) мг/мл,  $p = 0,013$ ). Показатель комплексной оценки гемостаза ИСБ-1 в группе лиц с ТрВ (5,0(4,0-7,0) баллов) значимо ( $p < 0,001$ ) превышает таковой (3,0(2,0-5,0) баллов) у лиц без ТрВ. Повышенный уровень ELANE свидетельствует о нейтрофильном характере воспаления у лиц с ТрВ.

Маркер тканевой гипоксии HIF-1 $\alpha$  и инструментальные проявления гипоксемии в НТ, во время сна и в целом за сутки (таблица 5) между группами существенно не отличаются. Клиническим подтверждением повреждения сосудистого русла по механизму тромбовоспаления могут служить увеличенные размеры восходящей аорты у пациентов с ТрВ (аорта на уровне синусов Вальсальвы 40,2(37,4-41,8) мм; синотубулярная зона 34,1(30,8-36,5) мм; проксимальный восходящий отдел 35,0(31,2-38,4) мм; дуга аорты 31,6(28,9-34,0) мм) по сравнению с лицами без ТрВ (соответственно 37,8(35,4-40,1),  $p = 0,012$ ; 30,5(28,8-34,0),  $p = 0,011$ ; 33,1(30,2-35,6),  $p = 0,04$ ; 29,1(26,5-32,6),  $p = 0,03$ ). У пациентов с ТрВ выявлены признаки повреждения микроциркуляторного русла малого круга кровообращения: уровень SP-D 8,5(4,6-13,7) нг/мл значимо ( $p = 0,026$ ) превышает таковой (6,2(3,5-8,7) нг/мл) у лиц без ТрВ, также выявлена значимая взаимосвязь ТрВ и СДЛА ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ).

Таким образом, среди пациентов с ХОБЛ следует выделять группу лиц (30,0%), у кото-

рых с высокой вероятностью предполагается повреждение сосудистого русла, обусловленное ТрВ. При этом гипоксемия не играет в процессе повреждения прямой провоцирующей роли. Данную группу пациентов с ХОБЛ следует рассматривать как угрожаемую по острым сердечно-сосудистым событиям. Такие пациенты требуют дополнительного лечения, направленного на проведение ангиопротекции, например, высокие дозы статинов, использование малых доз ривароксабана [20]. Пациенты с сочетанием ТрВ и КП составляют 18,0% и, наиболее вероятно, представляют собой наиболее опасную группу в отношении развития сердечно-сосудистых событий.

С целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза между собой у пациентов с ХОБЛ использовался метод бинарной логистической регрессии (таблица 6). Установлена взаимосвязь между РС и PLG ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p = 0,019$ ), РС и ПТИ ( $\chi^2 = 21,0$ ;  $p < 0,001$ ), РС и АТ-3 ( $\chi^2 = 8,2$ ;  $p = 0,004$ ), PS и ПТИ ( $\chi^2 = 18,0$ ;  $p < 0,001$ ),  $\alpha 2$ -PI и PLG ( $\chi^2 = 16,8$ ;  $p < 0,001$ ),  $\alpha 2$ -PI и Тр ( $\chi^2 = 14,9$ ;  $p < 0,001$ ), PLG и ФГ ( $\chi^2 = 5,7$ ;  $p = 0,017$ ), PLG и Тр ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ), ФГ и D-dim ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ), PLG и D-dim ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,032$ ), Тр и D-dim ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p = 0,001$ ). Выявленные взаимодействия подтверждают предположение о развитии у пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIIB коагулопатии потребления (снижение активности РС, PS,  $\alpha 2$ -PI, PLG ассоциировано со снижением ПТИ, Тр, увеличением ФГ и D-dim).

Таблица 6. Результаты использования бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза у пациентов с ХОБЛ

Взаимосвязи	Результаты логистической регрессии		Результаты ROC-анализа				
	$\chi^2$	p	ТО	Se	Sp	ОШ (L-U)	p
PC (менее 100,4%) – PLG	5,5	0,019	82,8%	0,52	0,84	5,6 (1,9-17,0)	0,003
PC (менее 100,4%) – ПТИ	21,0	<0,001	88,5	0,57	0,97	39,0 (7,3-208,1)	<0,001
PC (менее 100,4%) – АТ-3	8,2	0,004	109,0%	0,86	0,50	5,8 (1,5-22,2)	0,01
PS (менее 103,0%) – ПТИ	18,0	<0,001	77,4	0,55	0,97	41,6 (6,4-270,0)	<0,001
$\alpha 2$ -PI (менее 97,7%) – PLG	16,8	<0,001	91,7%	0,60	0,84	8,1 (2,5-25,8)	<0,001
$\alpha 2$ -PI (менее 97,7%) – Тр	14,9	<0,001	211,0 $\times 10^9$ /л	0,78	0,68	7,6 (2,2-25,8)	0,001
PLG (менее 82,8%) – ФГ	5,7	0,017	4,7 г/л	0,95	0,33	9,7 (1,2-79,2)	0,03
PLG (менее 91,7%) – Тр	6,3	0,012	257,0 $\times 10^9$ /л	0,83	0,51	5,1 (1,8-14,3)	0,002
ФГ (более 3,55 г/л) – D-dim	6,3	0,012	0,8 мкг/мл	0,34	0,94	9,7 (1,2-78,2)	0,032
PLG (менее 96,0%) – D-dim	4,6	0,032	0,65 мкг/мл	0,67	0,63	3,6 (1,4-9,2)	0,01
Тр (менее 211,5 $\times 10^9$ /л) – D-dim	10,1	0,001	0,63 мкг/мл	0,78	0,53	4,0 (1,4-11,3)	0,009

PC – протеин C, PS – протеин S, ПТИ – протромбиновый индекс, АТ-3 – антитромбин-3,  $\alpha 2$ -PI – ингибитор плазминогена  $\alpha 2$ -антиплазмин, PLG – плазминоген, ФГ – фибриноген, D-dim – Д-димеры, Тр – тромбоциты.

Table 6. Results of using binary logistic regression and ROC-analysis to identify the relationship of hemostasis system parameters in patients with COPD

Relationship	Results of using binary logistic regression		ROC-analysis results				
	$\chi^2$	p	Ref. point	Se	Sp	OR (L-U)	p
PC (less than 100.4%) – PLG	5.5	0.019	82.8%	0.52	0.84	5.6 (1.9-17.0)	0.003
PC (less than 100.4%) – PT	21.0	<0.001	88.5	0.57	0.97	39.0 (7.3-208.1)	<0.001
PC (less than 100.4%) – AT3	8.2	0.004	109.0%	0.86	0.50	5.8 (1.5-22.2)	0.01
PS (less than 103.0%) – PT	18.0	<0.001	77.4	0.55	0.97	41.6 (6.4-270.0)	<0.001
$\alpha 2$ -PI (less than 97.7%) – PLG	16.8	<0.001	91.7%	0.60	0.84	8.1 (2.5-25.8)	<0.001
$\alpha 2$ -PI (less than 97.7%) – PLT	14.9	<0.001	211.0 $\times 10^9$ /L	0.78	0.68	7.6 (2.2-25.8)	0.001
PLG (less than 82.8%) – FG	5.7	0.017	4.7 g/L	0.95	0.33	9.7 (1.2-79.2)	0.03
PLG (less than 91.7%) – PLT	6.3	0.012	257.0 $\times 10^9$ /L	0.83	0.51	5.1 (1.8-14.3)	0.002
FG (more than 3.55 g/L) – D-dim	6.3	0.012	0.8 $\mu$ g/mL	0.34	0.94	9.7 (1.2-78.2)	0.032
PLG (less than 96.0%) – D-dim	4.6	0.032	0.65 $\mu$ g/mL	0.67	0.63	3.6 (1.4-9.2)	0.01
PLT (less than 211.5 $\times 10^9$ /L) – D-dim	10.1	0.001	0.63 $\mu$ g/mL	0.78	0.53	4.0 (1.4-11.3)	0.009

PC, protein C; PS, protein S; PT, prothrombin time; AT3, antithrombin 3;  $\alpha 2$ -PI, alpha-2 plasmin inhibitor; PLG, plasminogen; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimmer; PLT, platelets.

Таблица 7. Шкала лабораторной диагностики коагулопатии потребления с оценкой показателей в баллах у пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB

Показатели	Оптимальная точка отсечения	Оценочный балл
АЧТВ/АЧТВк	более 0,97	2
ТВ	более 16,5 сек	1
ПТИ	менее 77,4	6
	менее 88,5	5
ФГ	более 4,75 г/л	4
	более 3,55 г/л	2
Тр	менее 211,0 $\times 10^9$ /л	3
	менее 257,0 $\times 10^9$ /л	2
D-dim	более 0,63 мкг/мл	2
	более 0,8 мкг/мл	4
Сумма баллов для диагностики КП	4 и более баллов	–

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВк – активированное частичное тромбопластиновое время контрольной плазмы, ТВ – тромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген, Тр – тромбоциты, D-dim – Д-димеры

Table 7. Laboratory Diagnostic Scale for Disseminated Intravascular Coagulation in patients with COPD and CRF III (compensated and decompensated), II decompensated

Parameters	Optimal cut-off points	Outcome score
aPTT	> 0.97	2
TT	> 16.5 sec	1
PT	< 77.4	6
	< 88.5	5
FG	> 4.75 g/L	4
	> 3.55 g/L	2
PLT	< 211.0 $\times 10^9$ /L	3
	< 257.0 $\times 10^9$ /L	2
D-dim	< 0.63 $\mu$ g/mL	2
	< 0.8 $\mu$ g/mL	4
The number of points for the diagnosis of DIC	4 or more	–

aPTT; activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; PT, prothrombin time; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimmer; PLT, platelets.

Используя полученные данные (таблицы 2 и 6), разработана комплексная оценка показателей рутинной коагулограммы (АЧТВ/АЧТВк, ТВ, ПТИ, ФГ, Тр, D-dim) у пациентов с ХОБЛ на основании балльной оценки с целью диагностики КП. При проведении ROC-анализа для каждого показателя системы гемостаза рассчитано ОШ как критерий достоверности отличия групп, на которые разделяет выборку точка отсечения. Полученное для каждого показателя системы гемостаза значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в оцениваемой группе показателей (ОШ для ТВ – 2,5). Результаты деления округлены до целых значений, которые составили оценочные баллы (таблица 7). Итоговая сумма баллов оцениваемых показателей системы гемостаза на основании данных коагулограммы, используемой в рутинной клинической практике (ИСБ-3), – 20. Для определения оптимальной ТО, которая разделяет ИСБ-3 на две категории, ассоциированную с КП и не ассоциированную с таковой, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ. Оптимальной ТО для ИСБ-3 в группе пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB является значение в 4 балла (рисунок 4). Рассчитанные значения Se и Sp составили 0,96 и 0,96 соответственно. Пациенты с ИСБ-3 в 4 и более баллов среди лиц с ХДН IIIA, IIIB, IIB (49 человек) составили 47 человек, из которых лица с КП – 45 человек. Таким образом, у пациен-

тов с ХОБЛ и ХДН ША, ШБ, ПБ диагностировать КП с помощью рутинной коагулограммы возможно практически в 100,0% случаев, гипердиагностика составила 2 человек (4,4%).

В изучаемой группе пациентов с ХОБЛ использование логистической регрессии позволило установить достоверную связь признаков ТрВ с эхокардиографическими и лабораторными показателями: аорта на уровне синусов Вальсальвы ( $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,009$ ), синотубулярная зона аорты ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ), проксимальный восходящий отдел аорты ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p = 0,015$ ), дуга аорты ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p = 0,041$ ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ), лактат ( $\chi^2 = 7,0$ ;  $p = 0,008$ ), гемоглобин ( $\chi^2 = 16,7$ ;  $p < 0,001$ ), ТВ ( $\chi^2 = 17,3$ ;  $p < 0,001$ ). Однако разработать приемлемую клиническую модель выявления лиц с ТрВ на основании приведенных параметров не удалось.

Наиболее клинически приемлемым способом выявить пациентов с ТрВ следует считать определение уровня ФЛ-А2 более 5 пг/мл у пациентов с ХОБЛ (рисунок 2Б). При этом выявляются все пациенты с ТрВ (30,0%) и все пациенты с сочетанием ТрВ и КП (18,0%), т.е. Se такого подхода составляет 1,0. Однако повышение уровня ФЛ-А2 отмечается еще у 16,0% лиц с ХОБЛ без ТрВ, т.е. Sp описываемого диагностического подхода составляет 0,79. На рисунке 5 приведен диагностический алгоритм к выявлению КП и ТрВ у пациентов с ХОБЛ и предлагаемая тактика их дальнейшего ведения.

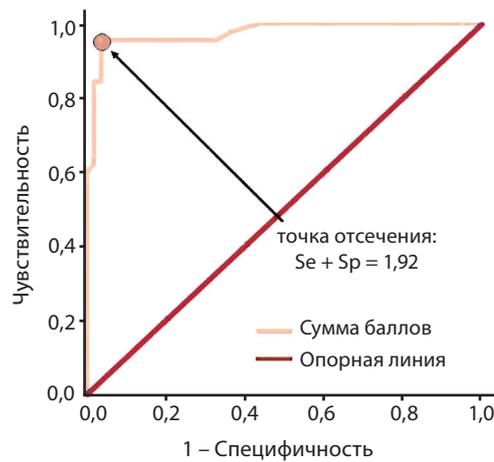


Рисунок 4. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет ИСБ-3 на две категории: ассоциированную с коагулопатией потребления и не ассоциированную с таковой.  $\chi^2 = 99,2$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,96; Sp = 0,96; ОШ = 472,1(67,5-3300,0),  $p < 0,001$ . Точка отсечения – 4 балла

Figure 4. Results of ROC-analysis determining the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides Total-3 into two categories: DIC-associated and non-DIC-associated coagulopathy.  $\chi^2 = 99,2$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,96; Sp = 0,96; OR = 472.1(67.5-3300.0),  $p < 0,001$ . The cut-off point totals 4 points



Рисунок 5. Диагностический подход к выявлению коагулопатии потребления и тромбовоспаления у пациентов с ХОБЛ; рекомендуемая лечебная тактика при выявлении указанных состояний

Figure 5. Diagnostic approach to detection of disseminated intravascular coagulation and thromboinflammation in patients with COPD; recommended treatment tactics in detection of these conditions

## Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ исследование системы гемостаза выявило признаки эндотелиальной дисфункции (повышение Ag-vW и homo), потребления фибриногена (удлинение ТВ) и разрушения фибрина (увеличение D-dim);

2. У пациентов с ХОБЛ выраженная дыхательная недостаточность (ХДН IIIA, IIIB, IIB) ассоциирована с повышением ТВ, АЧТВ/АЧТВк, ФГ, D-dim и снижением PC, PS,  $\alpha$ 2-PI, PLG, AT-3, ПТИ, Тр. Подобные изменения системы гемостаза могут трактоваться как коагулопатия потребления и выявляются у 91,8% пациентов ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB. На основании показателей рутинной коагулограммы (АЧТВ/АЧТВк, ТВ, ПТИ, ФГ, D-dim, Тр) разработана балльная шкала, позволяющая диагностировать коагулопатию потребления в 100,0% случаев.

3. Более высокие значения HIF-1 и выраженные инструментальные маркеры гипоксемии (низкие значения SpO<sub>2</sub> и большие значения % t SpO<sub>2</sub> < 90% в НТ, во время сна и в целом за сутки) выявлены в группе пациентов с ХОБЛ и КП. Установлена взаимосвязь КП и НГАК (SpO<sub>2</sub>покоя < 90% и НД < 90% ассоциированы с КП). Гипоксемию следует считать фактором, предрасполагающим к развитию коагулопатии потребления.

4. У пациентов с ХОБЛ и КП отмечены более высокие значения провоспалительного цитокина ИЛ-8, также установлена достоверная взаимосвязь КП и ИЛ-8. Маркер повреждения легких SP-D не связан КП, поэтому повышение ИЛ-8, наиболее вероятно, имеет сосудистое происхождение. Полученные данные свидетельствуют о связи КП, гипок-

семии и системной воспалительной реакции. У пациентов с ХОБЛ и КП следует оценить показания к назначению антикоагулянтов.

5. Установлена достоверная взаимосвязь маркера повреждения сосудистого русла ФЛ-A2 с показателями, отражающими эндотелиальную дисфункцию (ТМ, PDGF-BB, VCAM-1, VEGF), системную воспалительную реакцию (ИЛ-8, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-10) и коагулопатию потребления (ИСБ-1). Основываясь на приведенных показателях из всех пациентов с ХОБЛ выделена группа (30,0%) у которой с высокой вероятностью предполагается повреждение сосудистого русла, обусловленное тромбовоспалением.

6. В группе пациентов с тромбовоспалением (30,0%) отмечены высокие значения про- и противовоспалительных показателей (ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ELANE, TGF- $\beta$ , ИЛ-10,  $\alpha$ 1-AT, TIMP-1), маркеров сосудистого повреждения и дисфункции эндотелия (ФЛ-A2, ТМ, VCAM-1, MMP-9, CD40L), маркера ангиогенеза VEGF. Повышенный уровень ELANE у данных пациентов свидетельствует о нейтрофильном характере воспаления. При этом гипоксемия не играет в процессе повреждения прямой провоцирующей роли. Клиническим подтверждением повреждения сосудистого русла являются признаки увеличения размеров восходящей аорты и высокое СДЛА на фоне повышенных значений маркера повреждения легких SP-D. Таким образом, данную группу пациентов с ХОБЛ следует рассматривать как угрожаемую по острым сердечно-сосудистым событиям. Такие пациенты требуют дополнительного лечения, направленного на проведение ангиопротекции, например, высокие дозы статинов, использование низких доз ривароксабана.

## REFERENCES

- Shapira-Rootman M., Beckerman M., Soimu U., Nachtigal A., Zeina A.R. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Radiol.*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 257–260.
- Bahloul M., Chaari A., Tounsi A., Baccouche N., Abid H., Chtara K., Ben Hamida C., Ghadhoune H., Dammak H., Chelly H., Bouaziz M. Incidence and impact outcome of pulmonary embolism in critically ill patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin. Respir. J.*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 270–277.
- Akpınar E.E., Hoşgün D., Akpınar S., Ataç G.K., Doğanay B., Gülhan M. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *J. Bras. Pneumol.* 2014, vol. 40, no. 1, pp. 38–45.
- Ristić L., Rančić M., Radović M., Cirić Z., Kutlešić Kurtović D. Pulmonary embolism in chronic hypoxemic patients with and without secondary polycythemia-analysis of risk factors in prospective clinical study. *Med Glas (Zenica)*, 2013, vol. 10, no. 2, pp. 258–265.
- Couturaud F., Bertolletti L., Pastre J., Roy P.-M., Le Mao R., Gagnadoux F., Paleiron N., Schmidt J., Sanchez O., De Magalhaes E., Kamara M., Hoffmann C., Bressollette L., Nonent M., Tromeur C., Salaun P.Y., Barillot S., Gatineau F., Mismetti P., Girard P., Lacut K., Lemarié C.A., Meyer G., Leroyer C. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA*, 2021, vol. 325, no. 1, pp. 59–68.
- Yang R., Liu G., Deng Ch. Pulmonary embolism with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis. Transl. Med.*, 2021, vol. 7, no. 3, pp. 149–156.

- Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A., Olson R.E. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiovasc. Med.*, 2007, vol. 8, no. 4, pp. 253–257.
- Castellana G., Intiglietta P., Dragonieri S., Carratu P., Buonamico P., Peragine M., Capozzolo A., Carone M., Carpagnano G.E., Resta O. Incidence of deep venous thrombosis in patients with both pulmonary embolism and COPD. *Acta Biomed.*, 2021, vol. 92, no. 3, pp. 210–221.
- Torres-Macho J., Mancebo-Plaza A.B., Crespo-Giménez A., Sanz de Barros M.R., Bibiano-Guillén C., Fallos-Martí R., Calderón-Parra J., de Miguel-Yanes J.M. Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 31, no. 12, pp. 1646–1650.
- Schneider C., Bothner U., Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol.* 2010, vol. 25, no. 4, pp. 253–260.
- Aksu K., Donmez A., Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr. Pharm. Des.*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 1478–1493.
- Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021, vol. 18, no. 9, pp. 666–682.
- Tomerak S., Khan S., Almasri M., Hussein R., Abdelati A., Aly A., Salameh M.A., Saed Aldien A., Naveed H., Elshazly M.B., Zakaria D. Systemic inflammation in COVID-19 patients may induce various types of venous and arterial thrombosis: A systematic review. *Scand. J. Immunol.* 2021, vol. 94, no. 5, pp. e13097.
- Karbach S., Lagrange J., Wenzel P. Thromboinflammation and Vascular Dysfunction. *Hamostaseologie*, 2019, vol. 39, no. 2, pp. 180–187.

15. Semple, J. W., Italiano, J. E. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 4, pp. 264–274.
16. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 34–45.
17. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 7, pp. 2331–2336.
18. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz Ch. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb. Haemost.*, 2019, no. 119, pp. 1274–1282.
19. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immuno-haemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. Review. *Ann. Intensive Care*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 117. doi.org/10.1186/s13613-017-0339-5.
20. Cate H., Guzik T.J., Eikelboom J. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment. *Cardiovascular Research*, 2021, vol. 117, no. 9, pp. 2030–2044.
21. Kossmann S., Lagrange J., Jäckel S., Jurk K., Ehlken M., Schönfelder T., Weihert Y., Knorr M., Brandt M., Xia N., Li H., Daiber A., Oelze M., Reinhardt C., Lackner K., Gruber A, Monia B., et al. Platelet-localized FXI promotes a vascular coagulation-inflammatory circuit in arterial hypertension. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9, no. 375, pp. eaah4923. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4923.
22. Børvik T., Brækkan S.K., Enga K., Schirmer H., Brodin E.E., Melbye H., Hansen J.B. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 473–481.
23. Agusti A., Vogelmeier C., Papi A. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : report. 2021, 152 p.*
24. Gupta N., Sahu A., Prabhakar A., Chatterjee T., Tyagi T., Kumari B., Khan N., Nair V., Bajaj N., Sharma M., Ashraf M.Z. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2017, vol. 114, no. 18, pp. 4763–4768.
25. Davidovskaya E.I., Zueva P.N., Manichev I.A., Shcherbickij V. G *Kompleksnoye issledovaniye respiratornoy funktsii legkih v klinicheskoy praktike* [Comprehensive study of respiratory lung function in clinical practice] : uchebno-metodicheskoye posobiye. Minsk, 2012. 78 p. (in Russian).
26. Ritikova N.S., Smirnova M.A., Ugolkova N.V. et al. *Katalog BioChimMak – gruppa kompaniy "BioChimMak"* [Catalog BioChimMack – BioChimMack Group of Companies]. 2007. 453 p. (in Russian).
27. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy hemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostasis disorders]. Tver: Triada, 2005, 227 p. (in Russian).
28. Simbirtsev A.S. *Cytokini v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka* [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. Sankt-Peterberg: Foliant, 2018, 512 p. (in Russian).
29. Lapitski D.V., Mitkovskaya N.P., Yermolkevich R.F., Ryapolov A.N., Pupkevich V.A., Chirikova T.V. *Sposob diagnostiki dihatelnoy nedostatochnosti* [A way to diagnose respiratory failure] : instrukciya po primeneniyu. Minsk, 2020, 8 p. (in Russian).
30. Rebrova O.Y. *Statisticheskij analiz medicinskih danih. Primeneniye prikladnih programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of Applied STATISTICA Programs]. Moskva: Media Sfera, 2002, ch. 11, pp. 157–184. (in Russian).
31. Halafyan A.A. *Statistika 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostey* [Mathematical statistics with elements of probability theory]. Moskva: Binom. 2010, 496 p. (in Russian).
32. Grigiryev S.G., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. Rol i mesto logicheskoy regressii i ROC-analisa v reshenii medicinskih diagnosticheskikh zadach [Role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems]. *Zhurnal infektologii*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 37–45. (in Russian).

Послупила 05.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1816>

# УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (Часть 2). ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕССЫ МЕТАБОЛИЗМА

О.В. Ласкина<sup>1</sup>, Г.А. Залеская<sup>2</sup>, Н.В. Машар<sup>1</sup>

Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>

Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси<sup>2</sup>

[laskina14@mail.ru](mailto:laskina14@mail.ru)

УДК 616.142-008.6-098:615.849.19:615.831

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ультрафиолетовая модификация крови, процессы метаболизма.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** О.В. Ласкина, Г.А. Залеская, Н.В. Машар. Ультрафиолетовая фотомодификация крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (Часть 2). Влияние на процессы метаболизма. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1816–1820.

**Цель.** Изучить процессы метаболизма в крови пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ), с последующим выявлением механизмов преобразования ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) в биологические реакции.

**Методы.** В процессе исследования забрано 90 образцов крови пациентов с ОКСбпСТ, в комплексное лечение которых включалась УФМК с забором крови из локтевой вены и воздействием излучения ртутной лампы (аппарат «Надежда»). Курс лечения составил 5 процедур, проводимых ежедневно. Изучены показатели спектрофотометрии, данные биохимического анализа крови (уровень электролитов, показатели ионов Ca<sup>2+</sup>, глюкозы, липидный спектр крови) до УФМК, непосредственно во время отдельных процедур и через 20–30 минут после окончания курса.

**Результаты.** На разных стадиях светового воздействия УФМК на пациентов с ОКСбпСТ проанализированы изменения характеристик оксигенации крови и содержания продуктов метаболизма. Выявлено, что поглощение ультрафиолетового излучения кровью приводит к ее фотомодификации, проявляющейся в изменениях парциального давления газов крови. УФМК влияет на кислородный обмен, изменяет доставку и потребление кислород

рода тканями, а также оказывает влияние на протекание метаболических процессов. УФМК относится к физиотерапевтическим методам, которые при правильной дозировке инициируют положительные изменения баланса между наработкой активных форм кислорода, выступающих в роли физиологически активных соединений, и их ингибированием антиоксидантными системами.

**Заключение.** Системное воздействие УФМК на организм проявляется во взаимосвязанных изменениях показателей оксигенации и различных характеристик метаболизма уже в течение первой, а затем каждой из последующих процедур. Наиболее выраженные положительные изменения характеристик оксигенации и содержания продуктов метаболизма происходили во время процедур. В конце курсов воздействия УФМК проявлялось в зависимости концентраций продуктов метаболизма от исходной концентрации и фотоиндуцированных изменений степени насыщения гемоглобина кислородом. Под влиянием УФМК концентрации снижались при повышенных исходных значениях и повышались при сниженных. Наличие связи между содержанием глюкозы, холестерина и степенью насыщения гемоглобина эритроцитов кислородом подтверждает определяющую роль кислородзависимых процессов в нормализации метаболических нарушений.

## ULTRAVIOLET BLOOD PHOTOMODIFICATION IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (Part 2). IMPACT ON METABOLIC PROCESSES

O.V. Laskina<sup>1</sup>, G.A. Zaleskaya<sup>2</sup>, N.V. Mashchar<sup>1</sup>

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

Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** non-ST-elevation acute coronary syndrome, ultraviolet blood modification, metabolic processes.

**FOR REFERENCES.** O.V. Laskina, G.A. Zaleskaya, N.V. Mashchar. Ultraviolet blood photomodification in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (Part 2). Impact on metabolic processes. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1816–1820.

**Aim.** To study metabolic processes in the blood of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), followed by the identification of mechanisms for converting ultraviolet blood modifications (UVBM) into biological reactions.

**Methods.** In the course of the study, 90 blood samples were taken from patients with NSTEMI-ACS, whose complex treatment included UVBM with blood collection from the ulnar vein and exposure to mercury lamp radiation ("Nadezhda" device). The course of treatment consisted of 5 procedures performed once a day. The parameters of spectrophotometry, biochemical blood analysis data (electrolyte levels, Ca<sup>2+</sup> ions, glucose, blood lipid spectrum) were studied before UVBM, directly during individual procedures and 20–30 minutes after the end of the course.

**Results.** Changes in the blood oxygenation parameters and the content of metabolic products were analyzed at different stages of UVBM light exposure in NSTEMI-ACS patients. It was revealed that the absorption of ultraviolet radiation by blood leads to its photomodification, manifested in changes in the partial pressure of blood gases. UVBM affects oxygen metabolism, changes the delivery and consumption of oxygen by tissues, and affects the course of metabolic pro-

cesses. UVBM refers to physiotherapeutic methods that, when properly dosed, initiate positive changes in the balance between the production of reactive oxygen species acting as physiologically active compounds and their inhibition by antioxidant systems.

**Conclusion.** The systemic effect of UVBM on the body is manifested in inter-related changes in oxygenation parameters and various metabolic characteristics already during the first and then each of the subsequent procedures. The most pronounced positive changes in the oxygenation parameters and the content of metabolic products were observed during the procedures. At the end of the courses, the effect of UVBM was manifested depending on the concentration of metabolic products compared to the baseline concentration and photoinduced changes in the degree of hemoglobin oxygen saturation. Under the influence of UVBM the concentration decreased at elevated baseline values and increased at reduced. The presence of an interconnection between glucose, cholesterol and the degree of saturation of erythrocyte hemoglobin with oxygen confirms the decisive role of oxygen-dependent processes in the normalization of metabolic disorders.

## Актуальность

Внедрение в клиническую практику методов лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) является актуальной задачей с учетом роста заболеваемости, высокими показателями смертности от ССЗ. Кардиологическая практика показала перспективность использования экстракорпорального ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) с последующим введением ее в организм для лечения ССЗ.

Модификация забранного из организма объема крови ультрафиолетовым (УФ) излучением ртутной лампы, впервые предложенное Knott в 30-е годы прошлого столетия для лечения инфекционных заболеваний, является одним из первых методов фототерапии [1, 2]. В дальнейшем варианты метода усовершенствовались и применялись для лечения различных патологических состояний, в том числе и ССЗ, в течение многих десятилетий и имели позитивный эффект в клинической практике [3, 4]. Так же широко использовалось ультрафиолетовое облучение небольшой порции крови с последующим введением ее в организм пациента.

Положительные результаты применения УФМК изложены в монографии, посвященной ультрафиолетовому облучению крови [3] и в сборнике трудов [4], посвященном пятидесятилетию применения данного метода. На настоящий момент отсутствует общепризнанный описанный механизм действия УФМК и научно-обоснованные критерии для оценки успешности применения данного метода.

По литературным данным выдвинуто предположение, что эффект УФ-излучения может быть связан с воздействием излучения на деформируемость мембран клеток крови, снижением агрегационных и улучшением реологических свойств, влиянием

на транспортные функции крови, повышением фагоцитарной активности клеток крови [5, 6]. Так же метод себя зарекомендовал для применения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [7].

Изучение закономерностей фотомодификации крови при УФМК имеет не только практическое, но и фундаментальное значение. Отработанные методы применения и накопленные результаты клинического использования данного метода позволяют использовать его так же для выявления особенностей воздействия на кровь некогерентных источников низкоинтенсивного оптического излучения.

**Цель исследования.** Изучить процессы метаболизма в крови пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), с последующим выявлением механизмов преобразования ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) в биологические реакции.

## Методы

Нами были изучены данные 50-и пациентов с ОКСбпST, из них 32 пациента с нестабильной стенокардией и 18 пациентов с острым субэндокардиальным инфарктом миокарда. Была выделена основная группа в составе 30 пациентов, группа сравнения № 1 в составе 20 пациентов. Группа сравнения № 2 включала в себя 10 доноров. Забрано 90 образцов крови у пациентов основной группы, в схему лечения которых включалась УФМК. Для проведения УФМК использовался аппарат «Надежда» с длиной волны 254 нм, использованной дозой излучения ртутной лампы 0.07 Дж/см<sup>2</sup>, при мощности 1.5 мВт/см<sup>2</sup>. Курс лечения пациентов был начат через двое суток после поступления в стационар и составил пять процедур, проводимых

ежедневно. Забрано 60 образцов крови в группе сравнения № 1 и 10 образцов крови доноров (группа сравнения № 2). Изучены показатели спектрофотометрии, данные биохимического анализа крови (уровень электролитов, показатели ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , глюкозы, липидный спектр крови) до УФМК, непосредственно во время отдельных процедур и через 20–30 минут после окончания курса. В группе сравнения № 1 заборы крови осуществлялись на вторые, третьи и восьмые сутки после поступления пациентов в стационар. Спектрофотометрия проведена на приборе ABL-800, при помощи которого определялась степень насыщения венозной крови кислородом ( $S_{\text{vO}_2}$ ) и содержание оксигемоглобина ( $F_{\text{v}(\text{HbO}_2)}$ ). При помощи пульсоксиметрии была оценена степень насыщения артериальной крови кислородом ( $S_{\text{aO}_2}$ ). Парциальное давление кислорода ( $p_{\text{vO}_2}$ ) и углекислого газа ( $p_{\text{vCO}_2}$ ) в венозной крови регистрировались при помощи газоанализатора. Концентрация холестерина и глюкозы определялась на биохимическом анализаторе ФП-901. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики (по t-критерию Стьюдента), корреляционного критерия Пирсона, программ Excel и Statistica 10.

### Результаты

Детальный анализ причин вариабельности концентраций продуктов метаболизма у пациентов на стандартизированные процедуры УФМК в большинстве исследований ранее не проводился. Однако некоторыми авторами отмечено, что их изменения для отдельных пациентов могут заметно различаться и даже иметь противоположную направленность [8–11].

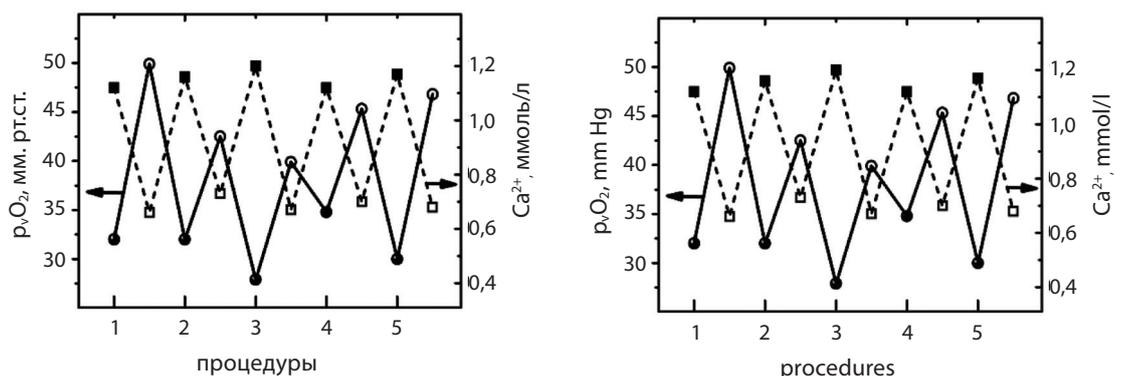
Количественный анализ содержания продуктов метаболизма до и после УФМК показал, что фотоиндуцированные изменения показателей оксигенации и продуктов метаболизма взаимосвязаны. В течение курсов УФМК для продуктов метаболизма также, как и для показателей оксигенации наблю-

дались периодические осцилляции концентраций, причем их изменения происходили уже в течение первой процедуры, как это иллюстрировано на примере глюкозы. Повышенные исходные концентрации глюкозы –  $C_{\text{глюк.}}$  понижались во время процедуры модификации крови, а затем увеличивались до исходных к началу следующего сеанса модификации. Для продуктов метаболизма наблюдалась тенденция к нормализации их содержания во время процедур УФМК. Нами так же были исследованы флуктуации содержания ионов кальция –  $\text{Ca}^{2+}$  в течение курса УФМК (рисунок 1), поскольку изменение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  изучалось в предыдущих работах [12, 13] в качестве механизма, запускающего лазерно-индуцированные процессы при лазерной фототерапии (ФТ). Физиологические изменения в организме при лазерной ФТ рассматривались как следствие «термодинамического запуска  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых процессов под действием низкоинтенсивного лазерного излучения» [14, 15].

Наиболее убедительно вывод о другой природе фотоиндуцированных изменений концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  подтверждается образованием волн  $\text{Ca}^{2+}$  при экстракорпоральной УФМК. Проточный метод модификации крови в кювете низкоинтенсивным УФ излучением исключает возможность нагрева крови. Анализ индивидуальных результатов в конце курса УФМК продемонстрировал, что у отдельных пациентов может наблюдаться как небольшое повышение, так и снижение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  под влиянием УФМК, также как для других продуктов метаболизма. По изученным литературным данным влияние активных форм кислорода (АФК) на кальцийзависимые процессы дает основание полагать, что появление волн кальция при ФТ является одним из следствий изменения количества кислорода, поступающего в клетки и процессов образования АФК [15]. Так, с повышением концентрации АФК, в частности супероксидного аниона, связывают рост внутриклеточной концентрации ионов кальция [15].

Рисунок 1. Осцилляции парциального давления кислорода в венозной крови ( $p_{\text{vO}_2}$ ) в течение курса ультрафиолетовой модификации крови (● – до процедуры, ○ – во время процедуры) и концентрации ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (пунктирная линия, ■ – до процедуры, □ – во время процедуры)

Figure 1. Oscillations in the venous partial pressure of oxygen ( $p_{\text{vO}_2}$ ) during the course of ultraviolet blood modification (● – before the procedure, ○ – during the procedure) and the concentration of calcium ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (dotted line, ■ – before the procedure, □ – during the procedure)



## Первичные молекулярные механизмы УФМК

Разработанный ранее и обоснованный нами в предыдущих публикациях [14] механизм действия ФТ позволяет объяснить разнонаправленное влияние УФМК на процессы, протекающие в организме пациентов. Активация организма представляется в виде следующих стадий: поглощение низкоинтенсивного оптического излучения гемоглобином эритроцитов; обратимая фотодиссоциация комплексов Hb с лигандами; изменение показателей оксигенации при отделении O<sub>2</sub>, влияющее на насыщение тканей кислородом; активация внутриклеточных процессов образования активных форм кислорода, выступающих в роли физиологически активных соединений. Известно, что изменение концентрации внутриклеточного кислорода обеспечивает регуляцию процессов образования АФК – высокореакционных, преимущественно радикальных кислородных соединений – супероксиданиона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, окиси азота и других, возникающих в живом организме в результате неполного восстановления молекулярного кислорода или изменения спина одного из электронов [15]. Реакция восстановления кислорода до оксида во-

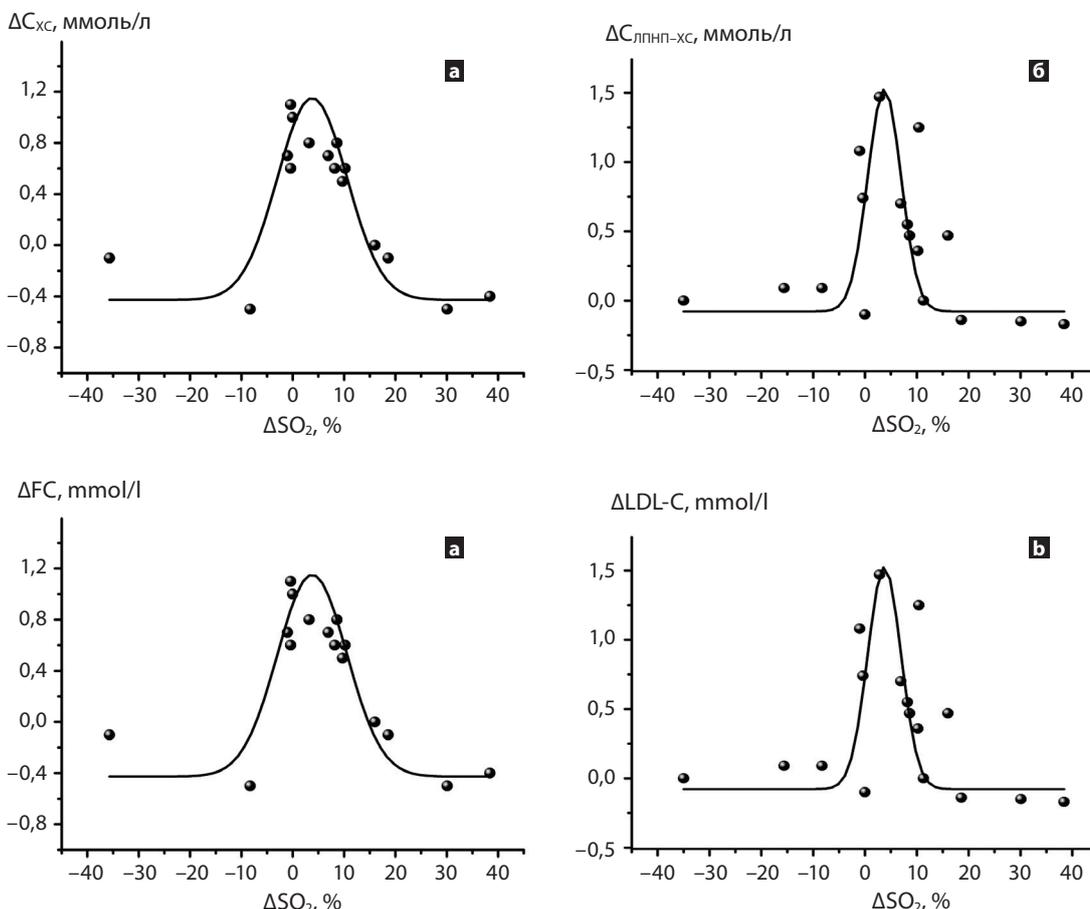
дорода, протекающая с образованием АФК, составляет основу биоэнергетики живого организма.

Одни и те же АФК способны участвовать как в повреждении клеток и тканей, так и в процессах внутри и в межклеточной регуляции, противодействующих деструктивному развитию свободнорадикальных реакций в организме [15]. Этим свойством АФК объясняется наличие оптимальных доз, ниже которых наблюдаются положительные клинические эффекты, а выше отрицательные вследствие истощения системы антиоксидантной защиты. Представленная на рисунке 2 зависимость общего холестерина  $\Delta C_{ХС}$  от  $\Delta S_{VO_2}$  является примером разнонаправленного воздействия УФМК: одни и те же дозы стимулировали у одних пациентов перекисную деградацию липидов, снижающую концентрацию холестерина в крови, а у других антиоксидантные системы крови подавляли этот процесс.

АФК при физиологически допустимых концентрациях играют роль сигнальных молекул и стимулируют в организме ряд полезных биологических реакций, могут быть объяснены некоторые из известных положительных эффектов УФМК: бактерицидные эффекты, активация ферментов, нормализация окислительно-восстановительных

Рисунок 2. Зависимости изменений концентрации общего холестерина ( $C_{ХС}$ ) – а) и холестерина липопротеинов низкой плотности ( $C_{ЛПНП-ХС}$ ) – б) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST от инициированных ультрафиолетовой модификацией крови (УФМК) изменений степени насыщения гемоглобина кислородом. Уменьшение концентраций  $C_{ХС}$  и  $C_{ЛПНП-ХС}$  под влиянием УФМК представлено как положительный результат

Figure 2. Dependences of changes in the concentration of a) total cholesterol (TC); and b) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation on changes in the degree of saturation of hemoglobin with oxygen initiated by ultraviolet blood modification (UVBM). The decrease in the concentrations of FC and LDL-C under the influence of UVBM is presented as a positive result



реакций и функционирования прооксидантных и антиоксидантных систем, влияние на кальций-зависимые процессы, иммуномодулирующее действие, увеличение интенсивности микроциркуляторного кровотока, улучшение липидного обмена, снижение уровня холестерина, стимуляция кроветворения и ряда других.

Отрицательные результаты лечения, получаемые для отдельных пациентов при применении различных вариантов ФТ, могут быть связаны с истощением системы антиоксидантной защиты вследствие передозировок УФ излучения. В таких случаях свободнорадикальные процессы развиваются в организме как деструктивные с участием высокотоксичных кислородных радикалов, участвующих в деструктивных патологических процессах.

### Заключение

Фотомодификация крови является основным фотопроцессом при воздействии на организм терапевтических доз УФМК. Оказывая влияние на кислородный обмен в организме, УФМК увеличивает кислородную емкость крови, изменяет как потребление кислорода тканями, так и поступление кислорода в клетки, способствует нормализации внутриклеточных процессов производства активных форм кислорода. УФМК является методом защиты и сдерживания свободнорадикальных реакций, позволяющим организму более успешно справляться с различ-

ными патологическими процессами, в том числе с ишемическими повреждениями тканей и органов при ОКСбпСТ.

Системное воздействие УФМК на организм проявляется во взаимосвязанных изменениях показателей оксигенации и различных характеристик метаболизма уже в течение первой, а затем каждой из последующих процедур. Наиболее выраженные положительные изменения характеристик оксигенации и содержания продуктов метаболизма происходили во время процедур. В конце курсов воздействие УФМК проявлялось в зависимости концентраций продуктов метаболизма от исходной концентрации и фотоиндуцированных изменений степени насыщения гемоглобина кислородом. Под влиянием УФМК концентрации снижались при повышенных исходных значениях и повышались при сниженных. Наличие связи между содержанием глюкозы, холестерина и степенью насыщения гемоглобина эритроцитов кислородом подтверждает определяющую роль кислородзависимых процессов в нормализации метаболических нарушений.

Установлено, что фотоиндуцированные изменения степени насыщения гемоглобина кислородом отражают индивидуальную чувствительность отдельных пациентов к воздействию УФМК на кровь, контроль изменений степени насыщения венозной крови кислородом может использоваться в качестве эффективного метода индивидуализации терапевтических доз УФ излучения.

### REFERENCES

- Knott E.K., Hancock V.K. Irradiated blood transfusion in treatment of infections. *Northwest Med*, 1934, vol. 33, pp. 200–204.
- Knott E.K. Development of ultraviolet blood irradiation. *Am J Surgery*, 1948, vol. 76, № 2, pp. 165–171.
- Karandashov V. I., Petukhov E. B. *Ultrafioletovoje obluchenie krvi* [UV blood irradiation] Moscow: Medicina, 1997. (in Russian).
- Ganelina I.E., Samojlova K.A. eds. *Mechanizmy vlijaniya obluchenija ultrafioletovymi luchami krvi na organism cheloveka* [Mechanism of the influence of blood irradiated with UV rays on organisms of humans and animals] Collection of scientific papers. Leningrad: Nauka, 1986. (in Russian).
- Hamblin M.R. Ultraviolet Irradiation of Blood: "The Cure That Time Forgot"? *Adv Exp Med Biol*, 2017, vol. 996, pp. 295–309. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_25.
- Wu X., Hu X., Hamblin M.R. Ultraviolet blood irradiation: Is it time to remember "the cure that time forgot"? *J Photochem Photobiol B*, 2016, vol. 157, pp. 89–96. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.007.
- Zaleskaya G.A., Laskina O.V. Regulatornoe vliyanie nizkointensivnogo opticheskogo izlucheniya na oksigenaziyu obluchaemoy krvi i metabolicheskie pro-zessy [Regulatory Effect of Low-Intensity Optical Radiation on Oxygenation of Blood Irradiated In Vivo and Metabolic Processes]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii*, 2016, vol. 83, no. 1, pp. 81–88. (in Russian).
- Zaleskaya G.A. On the individualization of therapeutic doses of optical radiation according to changes in the parameters of blood oxygenation. *Biohys*, 2015, vol. 59(3), pp. 534–541.
- Zaleskaya G.A., Laskina O.V., Mitkovskaya N.P., Kirkovskij V.V. (2011) Vlijanie ekstrakorporalnogo ultrafioletovogo obluchenija krvi na lipidnyj обмен [Effect of extracorporeal ultraviolet blood irradiation on lipid metabolism in patients with acute coronare syndrome]. *Biomedical radioelektronics*, vol. 12, pp. 3–10. (in Russian).
- Zaleskaya G.A., Laskina O.V., Mitkovskaya N.P., Kirkovskij V.V. Effect of extracorporeal ultraviolet blood irradiation on cholesterol contents in blood. *Appl Spectrosc*, 2012, vol. 79, no. 3, pp. 465–471.
- Zaleskaya G.A., Laskina O.V. The effect of blood irradiation in vivo by therapeutic doses of optical radiation on processes of metabolism. *Appl Spectrosc*, 2013, vol. 80, no. 1, pp. 108–113.
- Moskvin S.V., Bujlin V.A. *Osnovy lasernej terapii* [Basis of laser therapy]. Moscow, 2006. (in Russian).
- Moskvin S.V. *Laserная терапия в дерматологии: витилиго* [Laser therapy in dermatology: Vitiligo]. Moscow: NPLC «Техника», 2003. (in Russian).
- Zaleskaya G.A. *Fotomodifikacija krvi terapevticheskimi dozami opticheskogo izlucheniya* [Blood photomodification by therapeutic doses of optical radiation], Minsk: Bel. nauka, 2014. (in Russian).
- Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menstchikova E.B. *Okislitelnyj stress. Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [Oxidative stress. The biochemical and pathophysiological aspects], Moscow: MAIK «Наука/Интерпериодика», 2001. (in Russian).

Поступила: 20.07.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1821>

# ДИАГНОСТИКА БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

И.В. Патеюк<sup>1</sup>, Н.П. Митьковская<sup>2,3</sup>, Т.В. Русак<sup>3</sup>, Т.В. Статкевич<sup>2</sup>, Т.В. Горбат<sup>3</sup>, В.И. Терехов<sup>4</sup>, О.П. Семенюк<sup>4</sup>

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>

Учреждение образования Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко», Минск, Республика Беларусь<sup>4</sup>

E-mail: pat-iv@mail.ru

УДК 616.127-001-008.6-072

**Ключевые слова:** безболевая ишемия миокарда, дефект перфузии, абдоминальное ожирение, эпикардальная жировая ткань, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ).

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И.В. Патеюк, Н.П. Митьковская, Т.В. Русак, Т.В. Статкевич, Т.В. Горбат, В.И. Терехов, О.П. Семенюк. Диагностика безболевого ишемии миокарда и стратификация кардиоваскулярного риска по данным визуализирующих методов исследования у пациентов с различными вариантами распределения жировой ткани. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1821–1827.

**Цель.** Определить особенности нарушений перфузии миокарда у пациентов с выявленными при проведении суточного мониторинга ЭКГ эпизодами бессимптомной диагностически значимой депрессии сегмента ST при различных вариантах распределения жировой ткани.

**Материал и методы.** 80 пациентов с выявленными методом суточного мониторинга электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) эпизодами бессимптомной депрессии сегмента ST в зависимости от наличия у них абдоминального ожирения были распределены на две группы. Первую составили лица с абдоминальным ожирением (АО+), вторую – без АО (АО-). В зависимости от объема эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) пациенты группы АО+ были разделены на две подгруппы: (ЭО+) и (ЭО-). Пациентам проводили СМ-ЭКГ; мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с расчетом показателей ЭЖТ и кальциевого индекса (КИ); однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда с нагрузочной пробой. Для стратификации риска коронарных событий использовали определение суммарного стресс-счета (SSS).

**Результаты.** У пациентов группы АО+ по результатам СМ-ЭКГ суммарная длительность депрессии сегмента ST за сутки и количество эпизодов были больше, чем в группе АО-. При проведении ОФЭКТ дефекты

перфузии были обнаружены у 93,75% пациентов (в том числе, у 95,7% лиц группы АО+ и 90,9% пациентов группы АО-), достоверных различий показателей величины и площади дефекта перфузии в покое и после стресс-теста в группах АО+ и АО- не выявлено. В подгруппе пациентов ЭО+ преобладали более сложные виды нарушений ритма, значение КИ было выше, проведение стресс-ОФЭКТ способствовало индуцированному ухудшению перфузии миокарда, 21,7% лиц имели значение показателя SSS более 8, соответствующего умеренному риску развития инфаркта миокарда и сердечной смерти.

**Заключение.** При проведении ОФЭКТ миокарда дефекты перфузии верифицированы у 93,75% включенных в исследование пациентов. Достоверных межгрупповых различий показателей, характеризующих дефекты перфузии миокарда, в зависимости от наличия АО не установлено. У пациентов с ЭО в сравнении с пациентами без избыточного накопления ЭЖТ ишемия миокарда носила выраженный характер и сопровождалась более значимыми нарушениями ритма и проводимости; выраженными процессами атерокальциноза. Полученные данные свидетельствуют: эпикардальное ожирение является фактором, повышающим кардиоваскулярный риск у пациентов с безболевого ишемией миокарда.

# DIAGNOSIS OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AND CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION ACCORDING TO IMAGING METHODS IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF ADIPOSE TISSUE DISTRIBUTION

I. Patsiyuk<sup>1</sup>, N. Mitkovskaya<sup>2,3</sup>, T. Rusak<sup>3</sup>, T. Statkevich<sup>2</sup>, T. Gorbat<sup>3</sup>, V. Terechov<sup>4</sup>, O. Semenyuk<sup>4</sup>

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

4th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus<sup>4</sup>

**Key words:** *silent myocardial ischemia, perfusion defect, abdominal obesity, epicardial adipose tissue, single-photon emission computed tomography (SPECT).*

**FOR REFERENCES.** I. Patsiyuk, N. Mitkovskaya, T. Rusak, T. Statkevich, T. Gorbat, V. Terechov, O. Semenyuk. Diagnosis of silent myocardial ischemia and cardiovascular risk stratification according to imaging methods in patients with different variants of adipose tissue distribution. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1821–1827.

**Purpose.** To identify the peculiarities of perfusion disorders, and stratify cardiovascular risk in asymptomatic patients with different variants of adipose tissue distribution.

**Materials and methods.** Our research included 80 patients with episodes of asymptomatic diagnostically significant ST-segment depression detected during daily electrocardiogram monitoring (daily ECG). These patients were divided into two groups. The first group consisted of 47 patients with abdominal obesity (AO+), and the second group – without AO (AO-). The first group was further divided into two subgroups depending on the volume of epicardial adipose tissue (with and without epicardial obesity): (EO+) and (EO-). Daily ECG monitoring, multispiral computed tomography (MSCT) with calculation of indicators of epicardial adipose tissue and calcium score (CS), stress single-photon emission computed tomography (stress-SPECT) of the myocardium were held. Summed stress score (SSS) was used for cardiac risk stratification.

**Results.** Daily ECG monitoring revealed that the total duration of ST-segment depression per day and the number of episodes were greater in the AO+ group compared to the AO- group. Perfusion defects were found in 93.75% of patients

(including 95.7% in the AO+ group and 90.9% in the AO- group) during SPECT. There were no significant differences in the values and area of the perfusion defect at rest and after the stress test between the AO+ and AO- groups. In the subgroup of patients with EO+, more complex types of rhythm disturbances prevailed. The EO+ group exhibited higher values of CS, stress-SPECT showed induced deterioration of myocardial perfusion, and 21.7% of patients had an SSS score of more than 8, corresponding to a moderate risk of myocardial infarction and cardiac death.

**Conclusions.** SPECT of the myocardium verified perfusion defects in 93.75% of the patients included in the research. There were no significant intergroup differences in the parameters characterizing myocardial perfusion defects depending on the presence of AO. Myocardial ischemia was more pronounced among patients with EO and was accompanied by significant arrhythmias. The individuals with epicardial obesity exhibited more pronounced calcification of the coronary arteries compared to patients without epicardial obesity. The obtained data indicate that epicardial obesity is a factor that increases cardiovascular risk in patients with silent myocardial ischemia.

## Введение

Согласно эпидемиологическим данным, менее половины всех лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) осведомлены о наличии у них заболевания и получают соответствующую медицинскую помощь. У трети пациентов заболевание манифестирует в виде инфаркта миокарда, фатальных нарушений ритма или внезапной сердечной смерти, которым, согласно существующему предположению, предшествовала безболевая ишемия миокарда (ББИМ) [1, 2, 3]. Наличие ББИМ повышает риск коронарогенных осложнений в 5–7 раз, аритмий – в 2–3 раза, развития застойной сердечной недостаточности – в 1,5–

3 раза [1, 4, 5]. Эксперты Европейского общества кардиологов в рекомендациях ставят акцент на выраженность клинической симптоматики: бессимптомные пациенты представляют отдельную группу, что оправдано с позиции применяемых диагностических подходов, так как раннее выявление бессимптомной ишемии и ее лечение являются неотъемлемым компонентом предотвращения необратимого повреждения миокарда [6].

Несмотря на отработанные подходы к диагностике ИБС, трудности остаются при бессимптомном и атипичном течении. При этом удельный вес лиц с типичной стенокардией становится все меньше, составляя, согласно научным данным последних лет, только 15%

в общей когорте пациентов с поражением коронарных артерий [2, 6].

Чувствительность и специфичность традиционного критерия ишемии в виде изменений конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST) при проведении нагрузочной электрокардиографической (ЭКГ) пробы составили, согласно проведенных исследований, порядка 50–60%. Возможности ЭКГ-пробы с нагрузкой ниже по сравнению с визуализирующими стресс-методами, которые в последние годы укрепили свои позиции [6, 7 8, 9]. Выбор метода визуализации (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда или мультиспиральная компьютерная ангиография коронарных артерий) и стресс-агента (физическая нагрузка или фармацевтическая субстанция) зависит не только от доступности и технических характеристик методики, но и от поставленных целей и клинического статуса пациента. Метод ОФЭКТ миокарда служит для визуализации зон с нарушенным кровотоком, позволяет оценить дефект перфузии и провести стратификацию кардиоваскулярного риска [1, 8, 10].

Использование визуализирующих стресс-методов, не смотря на их диагностическую ценность, имеет ограничение ввиду экономической эффективности, поэтому приоритетным является выявление лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. К категории таких лиц можно отнести пациентов с ожирением. Ожирение – модифицируемый фактор, который ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти [11, 12, 13, 14]. Метаболическая гетерогенность ожирения определяется особенностями распределения жировой ткани в разных депо. В зависимости от преобладающего механизма воздействия выделяют два типа эктопических жировых депо: с системным эффектом (висцеральная жировая ткань), с преимущественно локальным влиянием (эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ)) [11, 13]. Висцеральный жир продуцирует биологически активные вещества, которые принимают участие в развитии метаболических нарушений и воспаления, процессов атерогенеза и тромбообразования [15]. Локальные воздействия избыточного количества ЭЖТ способствуют активации провоспалительных процессов и прогрессированию поражения коронарного русла; гипертрофии миокарда, фиброзу и апоптозу кардиомиоцитов, как следствие – ремоделированию миокарда и нарушению диастолической и систолической функции сердца [12, 14, 16, 17, 18]. Гиперпродукция свободных жирных кислот, препятствующих генерации и распространению электрического импульса по волокнам сердца, потенцирует развитие нарушений ритма и может быть причиной изменений ноцицептивной чувствительно-

сти [19]. Несмотря на накопленные клинические данные, в настоящее время количественно не определена величина ЭЖТ, которая свидетельствует о повышенном сердечно-сосудистом риске; обобщение накопленных данных ограничено разнородностью используемых методов визуализации и изучаемых групп пациентов.

## Цель

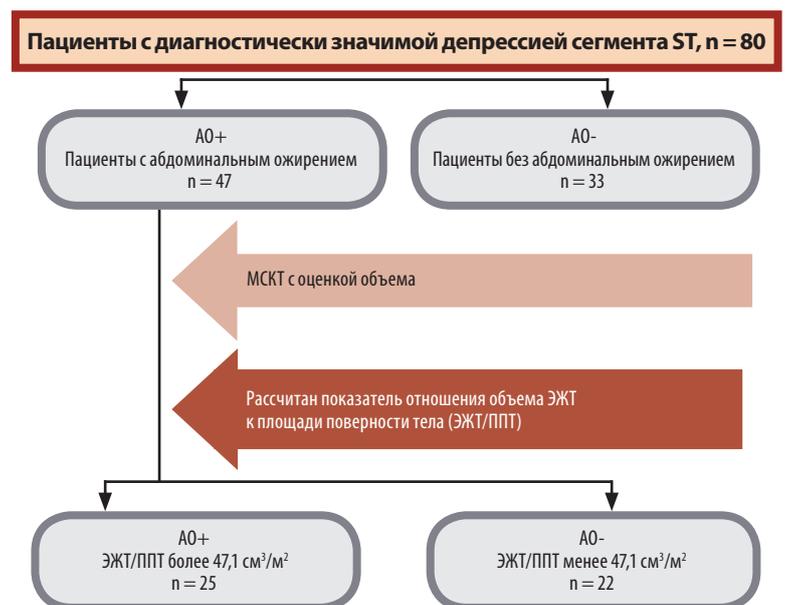
Определить особенности нарушений перфузии миокарда у пациентов с выявленными при проведении суточного мониторирования ЭКГ эпизодами бессимптомной диагностически значимой депрессии сегмента ST при различных вариантах распределения жировой ткани.

## Методы исследования

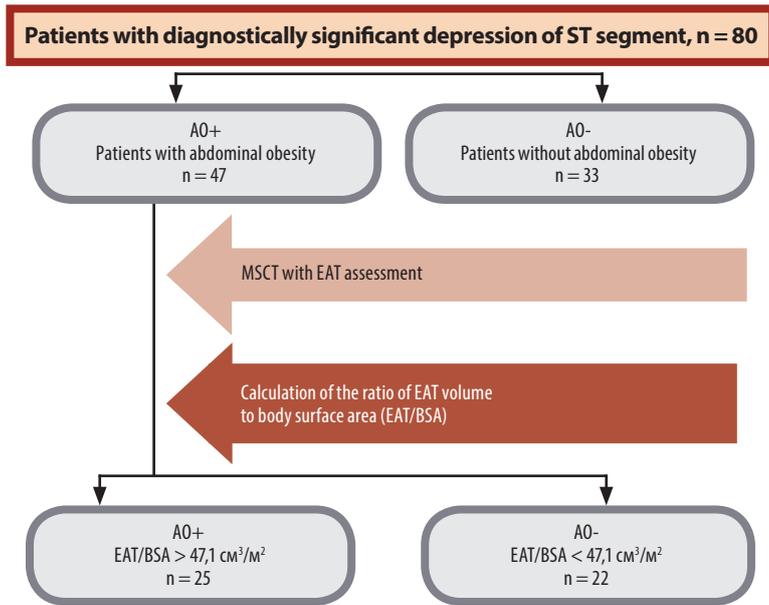
В проспективное когортное исследование включены 80 пациентов с выявленной методом суточного мониторирования ЭКГ диагностически значимой депрессией сегмента ST. Первую группу составили 47 пациентов (32 женщины и 15 мужчин) с абдоминальным ожирением (АО+). Во вторую группу (АО-) были включены 33 пациента, в том числе 23 женщины с окружностью талии (ОТ) менее 80 см у и 10 мужчин с ОТ менее 94 см (рисунок).

Между группами наблюдения не было достоверных различий показателей возрастного состава, наличия факторов риска развития ИБС (курение, низкая физическая активность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение)

Рисунок.  
Дизайн исследования



Примечания. АО – абдоминальное ожирение, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ППТ – площадь поверхности тела, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ЭО – эпикардальное ожирение.



Note. AO, abdominal obesity; EAT, epicardial adipose tissue; EO, epicardial obesity; MSCT, multispiral computed tomography; BSA, body surface area.

Figure.  
Clinical study design

анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, стресс, тревога, депрессия).

Пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), проведено измерение толщины и объема ЭЖТ. Также были рассчитаны индексированные показатели: отношения объема ЭЖТ к антропометрическим параметрам – площади поверхности тела (ППТ). 25 пациентов со значением показателя отношения объема ЭЖТ к ППТ более  $47,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$  составили первую подгруппу (ЭО+). Во вторую подгруппу (ЭО-) были включены 22 пациента со значением показателя менее  $47,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$  (рисунок).

Подгруппы наблюдения (ЭО+ и ЭО-) были сопоставимы по распределению по полу (18 женщин и 7 мужчин; 14 женщин и 8 мужчин – соответственно), показателям возрастного состава. Отсутствовали достоверные различия по наличию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития ИБС.

В качестве диагностически значимых при проведении суточного мониторинга ЭКГ (СМ-ЭКГ) расценивались эпизоды горизонтального или косонисходящего смещения сегмента ST ниже изолинии амплитудой более 1 мм и длительностью от точки j не менее 0,08 секунд, продолжительностью более 1 минуты. Отсутствие субъективных ощущений согласно дневнику пациента свидетельствовало о бессимптомном характере установленной диагностически значимой депрессии сегмента ST. Длительность диагностически значимой депрессии сегмента ST определяли как время от момента, когда смещение конечной части желудочкового комплекса достигло 1 мм до момента уменьшения амплитуды менее 1 мм.

ОФЭКТ проводилась по двухдневному протоколу в последовательности: REST (исследование в покое) – STRESS (в сочетании со стресс-агентом – дипиридамолом, который вызывает дилатацию артерий и коронарную гиперемия). В качестве радиофармацевтического препарата (РФП) при проведении ОФЭКТ миокарда использовался  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутил изонитрила.

Оценка коронарного кальция методом МСКТ рекомендована для уточнения категории сердечно-сосудистого риска и позволяет его реклассифицировать с учетом традиционных факторов риска. Общий индекс коронарного кальция (кальциевый индекс, КИ) вычисляли в полуавтоматическом режиме по двум методикам: A.S. Agatston (AJ-130, единиц) и Volume-130 ( $\text{см}^3$ ). Определение ЭЖТ производилось атоматически путем выделения и подсчета вокселей объема ткани с жировой плотностью от  $-190$  до  $-30$  единиц Хаунсфилда [9].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25;75%). Данные выборки с нормальным распределением представлены в виде среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). Нормальность распределения признаков исследована с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий количественных признаков оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения), t-Стьюдента (в случае нормального распределения признаков).

Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

По результатам СМ-ЭКГ диагностически значимые изменения сегмента ST имели достоверно более выраженный характер у пациентов с абдоминальным ожирением. Значение показателя суммарной длительности диагностически значимой депрессии сегмента ST за сутки было выше у пациентов группы АО+, чем в группе АО- (соответственно  $1450,0 \pm 110$  секунд,  $1110,0 \pm 81,0$  секунд,  $p < 0,05$ ). Количество эпизодов диагностически значимой депрессии сегмента ST за сутки составило 6 (4;10) эпизодов в группе АО+ и 4 (2;8) эпизодов у пациентов без абдоминального ожирения,  $p < 0,05$  (таблица 1).

Все пациенты в процессе проведения СМ-ЭКГ вели индивидуальный дневник, в котором фиксировали диагностически значимую информацию, в том числе – жалобы, дви-

гательный режим и физическую активность. После сопоставления результатов СМ-ЭКГ и зафиксированной в дневнике информации, установлено, что физическая нагрузка провоцировала диагностически значимую депрессию сегмента ST у пациентов обеих групп (АО+: 42% эпизодов; АО-: 53% эпизодов). Эмоциональный стресс в качестве возможной причины смещения конечной части желудочкового комплекса определен как у пациентов с абдоминальным ожирением, так и у лиц с нормальным значением окружности талии (АО+: 29% и АО-: 32% эпизодов). Доля эпизодов смещения сегмента ST, которые возникали спонтанно и не были связаны с воздействием провоцирующего фактора, была больше на 14% у пациентов с АО ( $p < 0,05$ ).

Методом ОФЭКТ были выявлены дефекты перфузии у 93,75% включенных в исследование пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST, в том числе, у 95,7% лиц группы АО+ и 90,9% пациентов группы без абдоминального ожирения (АО-). Для количественной характеристики зон с нарушенным коронарным кровотоком анализировали показатели: суммарную величину дефекта перфузии ( $\Sigma$ ВДП) и площадь перфузионного дефекта (СПД,  $\text{см}^2$ ). Значение показателя  $\Sigma$ ВДП в покое у пациентов группы АО+ составило 6,8 (2,0;9,5)% и 6,4 (3,0;8,9)% – у пациентов группы без абдоминального ожирения. Значение показателя СПД в покое – 7,2 (2,2;11,1)  $\text{см}^2$  и 6,2 (3,5;9,7)  $\text{см}^2$  у пациентов групп АО+ и АО- соответственно. Введение дипиридамола при проведении ОФЭКТ с нагрузкой способствовало ухудшению перфузии миокарда. У пациентов с абдоминальным ожирением значение показателей  $\Sigma$ ВДП и СПД увеличилось до 9,2 (3,3;18,0)% и 9,9 (3,7;19,0)  $\text{см}^2$  соответственно. У лиц с нормальным значением окружности талии стресс-индуцированные значения соответствующих показателей составили: 7,0 (3,5;10,0)% и 7,5 (3,8;10,3)  $\text{см}^2$  (таблица 1).

Для изучения влияния вариантов распределения жировой ткани на сердечно-сосудистый риск проведен анализ данных, полученных при обследовании пациентов с разным объемом ЭЖТ (подгруппы ЭО+ и ЭО-).

По данным СМ-ЭКГ у пациентов подгруппы ЭО+ количество желудочковых экстрасистол (44 (18;142)), аллоритмий (наджелудочковая бигеминия – 12 (8;38)) и эпизодов наджелудочковой тахикардии (3 (2;6)) было больше, чем у лиц ЭО- (значения соответствующих показателей у пациентов без эпикардального ожирения (ЭО): 24 (8;92); 2 (1;2) эпизода; 7 (7;23);  $p < 0,05$ ). В подгруппе ЭО+ нарушения внутрижелудочковой проводимости регистрировались чаще (16%), чем в подгруппе ЭО- (9% пациентов).

Кальциевый индекс (КИ), рассчитанный по методикам A.S. Agatston (AJ-130, единиц) и Volume-130 ( $\text{см}^3$ ), в подгруппе ЭО+ соста-

Таблица 1. Результаты обследования пациентов групп наблюдения

Показатель, Ме (25;75%)	Результаты СМ-ЭКГ			
	АО+, n = 47		АО-, n = 33	
Суммарная длительность диагностически значимой депрессии сегмента ST за сутки, секунд	1450,0±110		1110,0±81,0	
Количество эпизодов диагностически значимой депрессии сегмента ST за сутки, эпизодов	6 (4;10)		4 (2;8)	
Показатель, Ме (25;75%)	Результаты ОФЭКТ миокарда			
	REST		STRESS	
	АО+, n = 47	АО-, n = 33	АО+, n = 45	АО-, n = 30
$\Sigma$ ВДП, %	6,8 (2,0;9,5)	6,4 (3,0;8,9)	9,2 (3,3;18,0)	7,0 (3,5;10,0)
СПД, $\text{см}^2$	7,2 (2,2;11,1)	6,2 (3,5;9,7)	9,9 (3,7;19,0)	7,5 (3,8;10,3)

Примечания.  $\Sigma$ ВДП – суммарная величина дефекта перфузии; СПД – площадь перфузионного дефекта; REST – исследование в покое, STRESS – исследование с нагрузкой; \* – достоверность различия при  $p < 0,05$ .

Table 1. Results of examination of patients in the observation groups

Index, Me (25;75%)	Results of daily ECG-monitoring			
	АО+, n = 47		АО-, n = 33	
Total duration of the diagnostically significant ST-segment depression per day, sec	1450.0±110		1110.0±81.0	
Number of episodes of the diagnostically significant ST-segment depression per day, episodes	6 (4;10)		4 (2;8)	
Index, Me (25;75%)	The results of single photon emission computed tomography of the myocardium			
	SPECT at rest		Stress-SPECT	
	АО+, n = 47	АО-, n = 33	АО+, n = 45	АО-, n = 30
TPD, %	6.8 (2.0;9.5)	6.4 (3.0;8.9)	9.2 (3.3;18.0)	7.0 (3.5;10.0)
SPD, $\text{cm}^2$	7.2 (2.2;11.1)	6.2 (3.5;9.7)	9.9 (3.7;19.0)	7.5 (3.8;10.3)

Note. TPD, total perfusion defect; SPD, perfusion defect square area; \* – statistical significance at  $p < 0.05$ .

вил 173 (71;480) единиц и 180 (75;450)  $\text{см}^3$ , что достоверно выше показателей пациентов подгруппы ЭО- (12,1 (6,7;23) единиц, 18 (7,4;30)  $\text{см}^3$ ,  $p < 0,05$ ) (таблица 2).

КИ является предиктором ИБС, его значение коррелирует со степенью обструктивного поражения коронарных артерий.

Так, значение КИ, рассчитанного по методике A.S. Agatston, более 400 единиц ассоциируется с высокой вероятностью наличия гемодинамически значимого стеноза коро-

Таблица 2. Результаты визуализирующих методов исследования у пациентов в зависимости от распределения жировой ткани

Показатель	Результаты МСКТ			
	ЭО+		ЭО-	
n	Me (25;75%)	n	Me (25;75%)	
КИ	AJ-130, единиц	25	173 (71;480)*	22
	Volume-130, $\text{см}^3$		180 (75;450)*	18 (7,4;30)
Показатель	Результаты ОФЭКТ			
	ЭО+		ЭО-	
$\Sigma$ ВДП, %	ОФЭКТ в покое (REST)	25	6,2 (4,0;9)	22
	ОФЭКТ с нагрузкой (STRESS)	23	13,0 (9;21)*▼	22
			8,2 (3,3;11)	

Примечания. Достоверность различия при  $p < 0,05$ : \* – при сравнении с подгруппой ЭО-, ▼ – при сравнении в динамике.

Table 2. Results of imaging studies depending on the distribution of adipose tissue

Index		MSCT results			
		EO+		EO-	
n		Me (25;75%)	n	Me (25;75%)	
Calcium Score	AJ-130, units	25	173 (71; 480)*	22	12.1 (6.7; 23)
	Volume-130, cm <sup>3</sup>		180 (75; 450)*		18 (7.4; 30)
		SPECT results			
TPD, %	SPECT at rest	25	6.2 (4.0; 9)	22	5.5 (3.0; 9.5)
	Stress-SPECT	23	13.0 (9;21)*▼	22	8.2 (3.3; 11)

Note. Statistical significance at  $p < 0.05$ : \* – in comparison to subgroup EO-, ▼ – in comparison over time. MSCT, multispiral computed tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography; EO, epicardial obesity; TPD, total perfusion defect.

нарной артерии и более высоким риском коронарных событий. Удельный вес лиц с КИ более 400 единиц в подгруппе ЭО+ составил 20% (5 пациентов), в подгруппе пациентов ЭО- 4,5% (1 пациент),  $p < 0,05$ .

Значения показателя  $\Sigma$ ВДП при проведении исследования в покое (REST) в подгруппах ЭО+ и ЭО- составило соответственно 6,2 (4,0;9)% и 5,5 (3,0;9,5)%, достоверных различий не выявлено. У пациентов подгруппы ЭО+ после введения дипиридамола показатель  $\Sigma$ ВДП увеличился до 13,0 (9;21)%. Стресс-индуцированное ухудшение перфузии миокарда привело к формированию достоверных межгрупповых различий показателя, характеризующего распространенность зоны с нарушенной перфузией, у пациентов подгрупп с различным объемом ЭЖТ ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

## Обсуждение

Традиционно расцениваемая как признак ишемии миокарда, выявленная при проведении СМ-ЭКГ диагностически значимая девиация сегмента ST служит в настоящее время предметом дискуссии. С одной стороны, она не связана с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при проведении визуализирующих методов исследования не верифицируется как признак ишемии. С другой стороны, отрицательные результаты исследования не исключают наличие ишемической болезни сердца, что в итоге, ограничивает применение метода для выявления ишемии. Нагрузочная ЭКГ имеет невысокие чувствительность и специфичность, также ограничивающие применение метода для диагностики ИБС, кроме того, в структуре результатов теста у пациентов с ожирением имеется высокий удельный вес незавершенных проб, что обусловлено, вероятно, распространенной у этой категории лиц детренированностью. Поэтому высокую актуальность для диагностики ИБС приобрела возможность применения неинвазивного визуализирующего метода. Дефекты перфузии, согласно полученным при проведении ОФЭКТ миокарда результатам, обнаружены у 93,75% пациентов с диагностически значимой депрессией сегмента

ST, в том числе у 95,7% с абдоминальным ожирением и 90,9% пациентов с нормальным значением окружности талии.

Для лиц с ББИМ и АО в сравнении с пациентами с нормальным значением показателя окружности талии было характерно достоверное увеличение суммарной длительности (АО+: 1450,0±110 секунд, АО-: 1110,0±81,0 секунд) и количества эпизодов (АО+: 6 (4;10) эпизодов, АО-: 4 (2;8) эпизодов) бессимптомной депрессии конечной части желудочкового комплекса, которое не сопровождалось межгрупповыми различиями показателей, характеризующих перфузию миокарда ( $\Sigma$ ВДП, СПД) при проведении ОФЭКТ как в покое (REST), так и при нагрузке (STRESS).

Ишемия миокарда носила выраженный характер у пациентов с эпикардальным ожирением в сравнении с пациентами без избыточного накопления ЭЖТ: по данным ОФЭКТ больше значение показателя суммарной величины дефекта перфузии после введения стресс-агента; сопровождалась более значимыми нарушениями ритма и проводимости (зафиксировано при проведении СМ-ЭКГ большее количество аллоритмий, выявлены эпизоды наджелудочковой тахикардии, чаще регистрировались нарушения внутрижелудочковой проводимости), что может быть обусловлено локальным воздействием избыточного количества ЭЖТ, при которой нарушается генерация и распространение электрического импульса по волокнам сердца.

Неблагоприятный фенотип ожирения, когда наряду с системными неблагоприятными эффектами висцеральной жировой ткани реализованы локальные влияния ЭЖТ, способствующие активации провоспалительных процессов и прогрессированию поражения коронарного русла, реализован у пациентов подгруппы ЭО+ в виде более выраженного в сравнении с пациентами без избыточного накопления ЭЖТ кальциноза коронарных артерий (по данным МСКТ значение КИ соответствовало умеренной категории риска кардиоваскулярных осложнений и вероятно не obstructивному атеросклеротическому поражению коронарных артерий; больше удельный вес пациентов лиц со значением КИ более 400 единиц). В подгруппе пациентов без избыточного накопления ЭЖТ показатель КИ согласуется с низкой категорией риска кардиоваскулярных событий и низкой вероятностью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Показатель суммарного стресс-счета (summed stress score, SSS) рассчитывается при проведении ОФЭКТ миокарда с нагрузочной пробой как сумма баллов во всех сегментах и используется для стратификации сердечно-сосудистого риска. Значение показателя SSS менее 4 коррелирует с низкой вероятностью ИБС и возможного инфаркта миокарда (ИМ). При значении суммарного

стресс-счета в диапазоне от 4 до 8 – высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и низкий риск сердечной смерти. Значение показателя SSS более 8 ассоциировано с высокой вероятностью ИБС, умеренным риском развития ИМ и сердечной смерти [20]. Удельный вес пациентов со значением показателя SSS более 8 в подгруппе ЭО+ составила 21,7% (5 пациентов), в подгруппе ЭО- 9,1%. Таким образом, 21,7% лиц с ББИМ, имеющие сочетание абдоминального и эпикардиального ожирения, имели высокую вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти.

## Заключение

Дефекты перфузии миокарда согласно результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, обнаружены у 93,75% пациентов с диагностически значимой депрессией сегмента ST, в том числе у 95,7% с абдоминальным ожирением и 90,9% пациентов с нормальным значением окружности талии.

Для лиц с ББИМ и АО в сравнении с пациентами с нормальным значением показателя окружности талии было характерно достоверное увеличение суммарной длительности и количества эпизодов депрессии сегмента ST, которое не сопровождалось достоверными различиями показателей, характеризующих распространенность зоны с нарушен-

ной перфузией при проведении ОФЭКТ как в покое, так и при нагрузке.

У пациентов с ЭО в сравнении с пациентами без избыточного накопления ЭЖТ больше значение показателя суммарной величины дефекта перфузии после проведения фармакологической пробы, ишемия миокарда у них носила более выраженный характер и сопровождалась значимыми нарушениями ритма и проводимости; процессы кальциноза коронарных сосудов выражены больше (выявлены достоверно более высокие значения показателей кальциевого индекса, согласующиеся с увеличением сердечно-сосудистого риска; больше удельный вес лиц со значением КИ более 400 единиц).

Клинически значимым является факт: в группе пациентов с безболевым ишемией миокарда и верифицированным методом ОФЭКТ нарушением перфузии миокарда и избыточным накоплением эпикардиальной жировой ткани удельный вес лиц с умеренным риском развития острых сердечно-сосудистых событий (в том числе инфаркта миокарда и сердечной смерти – SSS более 8) составила 21,7%. Таким образом, эпикардиальное ожирение – фактор, который повышает кардиоваскулярный риск у пациентов с безболевым ишемией миокарда.

Источник финансирования: республиканский бюджет.

Конфликт интересов: отсутствует.

## REFERENCES

- Patejuk I.V., Terehov V.I., Iliina T.V., Podgolina E.A., Statkevich T.V., Mitkovskaya N.P. Serdechno-sosudistaya sistema u zhenshchin s bezbolevoj ishemiyej miokarda v postmenopauzalnem periode [Cardiovascular system in women with painless myocardial ischemia in the postmenopausal period]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2017, vol. 1(1), pp. 112-116. (in Russian).
- Rossi R., Talarico M., Pascale A., Pascale V., Minici R., Boriani G. Low Levels of Vitamin D and Silent Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes: Clinical Correlations and Prognostic Significance. *Diagnostics* 2022, vol. 12, pp. 2572. doi: 10.3390/diagnostics12112572.
- Pezel T., Hovasse T., Kinnel M. et al. Prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance in asymptomatic patients with known coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2021, vol. 23(1), pp. 19. doi: 10.1186/s12968-021-00721-8.
- Fearon W.F. The prognostic importance of silent ischemia. *Int J Cardiol*, 2019, vol. 291, pp. 27-28. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.050.
- Weir-McCall J.R., Hoole, S.P. Myocardial stress perfusion in asymptomatic patients: the silent ischemia makes the loudest sound. *Eur Radiol*, 2021, vol. 31, pp. 6169-6171. doi: 10.1007/s00330-021-08082-7.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019, ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Xiao-Rong Z., Hui-Rong Zh., Mei L., Zhen Z., Wei L., Jing L., et al. Risk of silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) among asymptomatic Chinese patients with type 2 diabetes. *Medicine*, 2019, vol. 98(20), pp. e15618. doi: 10.1097/MD.00000000000015618.
- Zacharias K., Ahmed A., Shah B., Gurunathan S., Young G., Acosta D. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, vol. 18(2), pp. 195-202. doi: 10.1093/ehjci/ewj049.
- Williams M.C., Hunter A., Shah ASV, Assi V., Lewis S., Smith J., et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67(15), pp. 1759-1768. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.026.
- Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L., Saraste A., Kolh P., Rutjeset A., et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in pa-

- tients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39(35), pp. 3322-3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
- Britton K.A., Fox C.S. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2011, vol. 124(24), pp. e837-e841. doi: 10.1161/circulationaha.111.077602.
- Lima M.M., Pareja J.C., Alegre S.M., Geloneze S.R., Kahn S.E., Astiarraga B.D. et al. Visceral fat resection in humans: Effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity*, 2013, vol. 21(3), pp. e182-e189. doi: 10.1002/oby.20030.
- Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 53(21), pp. 1925-1932. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
- Bubnova M.G. Rol ozhireniya i visceralnogo zhira serdca v zapuske serdechno-sosudistogo kontinuum. Klinicheskie efekty orlistata [The role of obesity and visceral fat of the heart in the launch of the cardiovascular continuum. Clinical effects of orlistat]. *RMJ*, 2014, vol. 22, no. 2, pp. 116-122. (in Russian).
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Ocenka chastoty vstrechaemosti i stepeni vyrazhennosti depressii u pacientov s ozhireniem 1 stepeni [Assessment of the incidence and severity of depression in patients with grade 1 obesity]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2018, vol. 2(1), pp. 169-174. (in Russian).
- Yamaguchi Y., Cavallero S., Patterson M., Shen H., Xu J., Kumar S.R. et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: A novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR $\gamma$  activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, vol. 112(7), pp. 2070-2075. doi: 10.1073/pnas.1417232112.
- Druzilov M.A., Beteleva J.E., Kuznetsova T.Y. Tolshchina epikardialnogo zhira - alternativa okruzhnosti talii kak samostoyatel'nyj ili vtoroj osnovnoj kriterij dlya diagnostiki metabolicheskogo sindroma? [Epicardial adipose tissue thickness - an alternative to waist circumference as a stand-alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics?] *Rus J Cardiol*, 2014, vol. 19, no. 3, pp. 76-81. (in Russian).
- Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Y.S. Epikardialnyj zhir: napadayushchij ili zapasnoj? [Epicardial fat: a striker or a spare?] *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 287-291. (in Russian).
- Kuznetsova T.J., Chumakova G.A., Druzilov M.A., Veselovskaja N.G. Rol kolichestvennoj ekhokardiograficheskoy ocenki epikardialnoj zhirovoj tkani u pacientov s ozhireniem v klinicheskoy praktike [Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity]. *Rus J Cardiol*, 2017, vol. 22, no. 4, pp. 81-87. doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.

Поступила: 13.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1828>

# ДОКЛИНИЧЕСКАЯ КАРДИТОКСИЧНОСТЬ ПРИ СИСТЕМНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Черняк<sup>1</sup>, Е.В. Ковш<sup>1</sup>, М.В. Черневская<sup>1</sup>, Т.В. Севрук<sup>1</sup>, Т.В. Горбат<sup>1</sup>, Л.В. Рачок<sup>2</sup>, Н.Н. Ахмед<sup>3</sup>, О.С. Павлова<sup>1</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск<sup>1</sup>

уо «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск<sup>2</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, Минск<sup>3</sup>

olga.s\_pavlova@yahoo.com

УДК 618.19-006.6-089.87:615.277.3-06:616.12

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, кардиотоксичность, рак молочной железы, глобальная продольная деформация, жесткость артерий, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, скорость распространения пульсовой волны, экстрацеллюлярный объем левого желудочка.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** С.В. Черняк, Е.В. Ковш, М.В. Черневская, Т.В. Севрук, Т.В. Горбат, Л.В. Рачок, Н.Н. Ахмед, О.С. Павлова. Доклиническая кардиотоксичность при системном лечении резектабельного рака молочной железы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, т. 7, № 1, с. 1828–1834.

Исследование онкологических пациентов с оценкой риска кардиотоксичности химиопрепаратов осуществлялось с использованием диагностических методов: эхокардиографии с оценкой глобальной деформации миокарда, магнитно-резонансной томографии сердца,

анализа сердечных биомаркеров и жесткости артерий. Применение указанных методов позволило выявить субклиническое поражение сердца и сосудов у пациентов при системном лечении пациентов с резектабельным раком молочной железы.

## PRECLINICAL CARDIOTOXICITY IN SYSTEMIC TREATMENT OF RESECTABLE BREAST CANCER

S.V. Chernyak<sup>1</sup>, Ye.V. Kovsh<sup>1</sup>, M.V. Chernevskaya<sup>1</sup>, T.V. Sevruck<sup>1</sup>, T.V. Gorbat<sup>1</sup>, L.V. Rachok<sup>2</sup>, N.N. Akhmed<sup>3</sup>, O.S. Pavlova<sup>1</sup>

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

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

**Key words:** myocardial infarction, heart failure, radiation diagnostic methods, index of microcirculatory resistance.

**FOR REFERENCES.** S.V. Chernyak, Ye.V. Kovsh, M.V. Chernevskaya, T.V. Sevruck, T.V. Gorbat, L.V. Rachok, N.N. Akhmed, O.S. Pavlova. Preclinical cardiotoxicity in systemic treatment of resectable breast cancer. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1828–1834.

Study of cancer patients and assessment of the cardiotoxicity risk of chemotoxic drugs has been performed using the following diagnostic methods: echocardiography with assessment of global myocardial deformation, cardiac magnetic resonance imaging, analysis

of cardiac biomarkers and arterial stiffness. Application of the mentioned methods allowed to detect subclinical heart and vascular lesions before the appearance of clinical symptoms in patients resectable breast cancer and systemic treatment.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания являются одними из основных причин заболеваемости и смертности во всех индустриально развитых странах, на их долю приходится не менее 70% летальных исходов во всем мире [1]. В последнее десятилетие огромные успехи, достигнутые в области создания новых про-

тивоопухолевых препаратов и методов лечения, привели к значительному прогрессу в увеличении продолжительности жизни онкологических пациентов. Успешное внедрение новых и эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов повышает выживаемость онкологических пациентов, но ассоциировано с появлением новых осложнений в виде кардиотоксичности [1, 2]. В долгосрочной перспективе многие пациенты

погибают не от основного заболевания, а от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в первую очередь хронической сердечной недостаточности, индуцированной противоопухолевой терапией [3]. В большинстве случаев это связано с несвоевременной диагностикой кардиотоксичности у данных пациентов на фоне полихимиотерапии. Поэтому основополагающей стратегией профилактики ССО является разработка высокочувствительных критериев кардиотоксичности, которые основаны на современных инструментальных методах визуализации миокарда и лабораторных маркерах поражения миокарда. На сегодняшний день нет достаточного количества доказательных исследований по способам диагностики и критериям кардиотоксичности, индуцированной противоопухолевым лечением.

При системном лечении рака молочной железы (РМЖ) с назначением цитостатической полихимиотерапии, включающей антрациклины, HER2-таргетные препараты, таксаны, алкилирующие агенты и антиметаболиты, высока вероятность развития у пациентов кардиотоксичности с развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности [4]. После окончания курсов полихимиотерапии сердечно-сосудистый риск остается угрозой на всю жизнь, особенно у молодых женщин с большей ожидаемой продолжительностью жизни [5].

В основе диагностики дисфункции левого желудочка (ЛЖ), связанной с противоопухолевой терапией, является использование методов, способных выявлять начальные отклонения от нормы, когда изменения в миокарде еще незначительны и, что самое важное, обратимы [6–8]. Применение электрокардиографии (ЭКГ) и традиционной эхокардиографии (ЭхоКГ) в настоящее время обладает недостаточной чувствительностью для ранней диагностики повреждения сердца. В настоящее время приоритетным направлением является оценка деформации миокарда левого желудочка по двумерному ЭхоКГ изображению (Speckle tracking), позволяющим оценить сократимость миокарда на самых ранних, доклинических стадиях кардиотоксичности. Для количественной оценки диффузного миокардиального фиброза метод T-1 и T-2 картирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца продемонстрировал возможность определения экстрацеллюлярного объема (ECV) ЛЖ для мониторинга доклинической кардиотоксичности антрациклинов у пациентов с РМЖ [9]. Влияние полихимиотерапии на состояние сосудов изучено недостаточно и пока не обоснованы стратегии мониторинга сосудистой токсичности у этих пациентов [10, 11]. Важно отметить, что артериальная жесткость все чаще

признается суррогатной конечной точкой ССЗ заболеваний и показателем осложнений, который следует учитывать. Результаты мета-анализа Parr SK и соавт. (2020) доказали целесообразность использования артериальной жесткости как части целевой стратегии визуализации сосудов для выявления раннего сердечно-сосудистого повреждения во время лечения и в отдаленном периоде у онкологических пациентов [11].

Таким образом, приоритетным направлением в профилактике ССО у пациентов, страдающих РМЖ, в настоящее время является раннее обнаружение признаков поражения сердечно-сосудистой системы на основе применения визуализирующих технологий, инструментальных методов и биомаркеров поражения миокарда.

**Цель данного исследования:** выявить наиболее информативные лабораторно-инструментальные критерии, ассоциированные с развитием доклинических проявлений кардиотоксичности при системном лечении пациентов с резектабельным раком молочной железы.

## Материал и методы исследования

Исследование зарегистрировано в международном регистре – [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID: NCT04588935).

## Материал исследования

В исследование включены 85 женщин с первично-резектабельным РМЖ I-III стадий с проведением неоадъювантной и/или адъювантной полихимиотерапии с применением лекарственных средств антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаба, алкилирующих агентов и антиметаболитов. Диагноз РМЖ был подтвержден гистологически.

## Методы исследования

Каждому пациенту до начала и после окончания трех курсов полихимиотерапии с применением лекарственных средств антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаба, алкилирующих агентов и антиметаболитов был проведен комплекс исследований, включающих электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой глобальной продольной систолической деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) по методике 2D Speckle tracking, МРТ сердца с гадолинием, измерение показателей сосудистой жесткости, биохимический анализ крови с определением высокочувствительного тропо-

нина I (hsTnI) и натрийуретического пептида N-концевого фрагмента (NT-proBNP).

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного класса «EPIC» с применением программы «AutoStrainLV» (Philips Ultrasound Inc., США) с М-модальным и двухмерным, цветным, доплеровским исследованиями и недопплеровской оценкой деформации миокарда методом 2D Speckle tracking. Глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ осуществлялось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ).

МРТ сердца проводилось на аппарате Magnetom Aera 1,5T в стандартных проекциях по длинной и короткой оси (HASTE, Cine, пре- и постконтрастное T1, T2-картирование (T1, T2-Mapping), отсроченное контрастное усиление. Определение ECV ЛЖ проводилось с учетом данных гематокрита на момент исследования.

Оценка артериальной жесткости магистральных и периферических сосудов прово-

дилась методами аппланационной и объемной тонометрии с помощью «Sphygmocor» (AtcorMedical, Inc., Австралия) и VaSera (VS-1500) (Fucuda Denshi, Япония). Определялись следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), центральное аортальное давление (ЦАД), центральное пульсовое давление (ЦПД), давление и индекс аугментации, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и биологический возраст магистральных артерий.

Лабораторное исследование (общий и биохимический анализы крови), содержание в крови высокочувствительного hsTnI, NTproBNP проводилось на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Данные статистического анализа клинической характеристики групп пациентов представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (SD), при распределении количественных данных отличных от нормального результаты представлены в виде медианы (ME) и 25–75 перцентилей (25%; 75%). При сравнении групп использовались парный t-критерий Стьюдента, критерий Пирсона хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам с непараметрическим распределением проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Таблица 1.  
Клиническая характеристика исследуемых женщин с РМЖ

Показатель	Общая группа (n = 85)
Возраст, годы	54,2±8,51
Систолическое АД, мм рт.ст.	126,6±14,74
Диастолическое АД, мм рт.ст.	79,8±8,64
Частота сердечных сокращений, уд. мин	78,9±1,1
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	28,6±7,14
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2 (4,7; 6,3)
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 (4,8; 6,1)
Креатинин (мкмоль/л)	76,3 (64,5; 83,5)
Сердечно-сосудистый риск	
Низкий (n, %)	63 (74,1)
Умеренный (n, %)	22 (25,9)
Артериальная гипертензия	
I степени (n, %)	19 (22,4)
II степени (n, %)	10 (11,8)

Table 1.  
Clinical characteristics of the examined women with resectable breast cancer

Characteristics	General group (n = 85)
Age, years	54.2±8.51
Systolic blood pressure, mm Hg	126.6±14.74
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.8±8.64
Heart rate, bpm	78.9±1.1
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.6±7.14
Total cholesterol (mmol/l)	5.2 (4.7; 6.3)
Glucose (mmol/l)	5.5 (4.8; 6.1)
Creatinine (μmol/l)	76.3 (64.5; 83.5)
Cardiovascular risk	
Low (n, %)	63 (74.1)
Moderate (n, %)	22 (25.9)
Arterial hypertension	
I degree (n, %)	19 (22.4)
II degree (n, %)	10 (11.8)

## Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка исходных клинико-лабораторных и инструментальных показателей состояния сердечно-сосудистой системы и через 3–6 курсов полихимиотерапии у пациентов с первично-резектабельным РМЖ. Исходная клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в таблице 1.

Пациенты относились к промежуточной или высокой группам риска возврата болезни, всем им на дооперационном этапе либо, после хирургического лечения проводилась цитостатическая системная терапия. Применялись лекарственные средства антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубицин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), алкилирующих препаратов (циклофосфамид) и антиметаболитов (метотрексат, 5-фторурацил) и моноклональных антител (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2). Подробные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика курсов полихимиотерапии, проводимых у пациентов с РМЖ

Химиотерапия	Количество курсов
CAF – циклофосамид+доксорубин+5-фторурацил	8
T – паклитаксел (доцетаксел)	17
TC – доцетаксел+циклофосфамид	5
CMF – циклофосфамид+метотрексат+5-фторурацил	7
T-маб – трастузумаб	15
EC – циклофосфамид+эпирубицин	20
AC – доксорубин + циклофосфамид	66

Table 2. Characteristics of polychemotherapy courses in patients with resectable breast cancer

Chemotherapy	Number of courses
CAF – cyclophosphamide+doxorubicin+5-fluorouracil	8
T – paclitaxel (docetaxel)	17
TC – docetaxel+cyclophosphamide	5
CMF – cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil	7
T-mab – trastuzumab	15
EC – cyclophosphamide+epirubicin	20
AC – doxorubicin+cyclophosphamide	66

Оценивая результаты данных апplanationционной и объемной тонометрии на фоне проведенных курсов ПХТ, было выявлено достоверное увеличение центрального систолического аортального давления (ЦПАД), возраста сосудистой стенки, скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (таблица 3).

При выполнении ЭхоКГ проанализированы показатели, отражающие параметры систолической и диастолической функции ЛЖ (таблица 4).

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей апplanationционной и объемной тонометрии у пациентов с РМЖ

Показатель	Значение показателя		
	Исходно	На фоне ПХТ	p
ЦПАД, мм рт.ст.	114,5±14,11	123,2±15,84	0,032
ЦПД, мм рт.ст.	39,9±8,34	46,3±10,48	0,057
Давление аугментации, мм рт.ст.	9,89±1,12	10,1±4,108	0,141
Индекс аугментации, %	20,3±5,92	21,3±7,22	0,368
СРПВ, м/с	8,8±1,04	10,1±1,72	0,012
Возраст сосудистой стенки, годы	44,7±12,41	59,8±15,96	0,001
СЛСИ (справа)	7,3±0,86	8,6±0,87	0,031
СЛСИ (слева)	7,5±0,78	9,1±0,75	0,019
ЛПИ (справа)	1,1±0,08	1,1±0,07	0,847
ЛПИ (слева)	1,1±0,06	1,1±0,05	0,773

Characteristics	Values		
	Baseline	During PCT	p
CAP, mm Hg	114.5±14.11	123.2±15.84	0.032
CPP, mm Hg	39.9±8.34	46.3±10.48	0.057
Augmentation pressure, mm Hg	9.89±1.12	10.1±4.18	0.141
Augmentation index, %	20.3±5.92	21.3±7.22	0.368
PWV, m/s	8.8±1.04	10.1±1.72	0.012
Vascular age, years	44.7±12.41	59.8±15.96	0.001
CAVI (right)	7.3±0.86	8.6±0.87	0.031
CAVI (left)	7.5±0.78	9.1±0.75	0.019
ABI (right)	1.1±0.08	1.1±0.07	0.847
ABI (left)	1.1±0.06	1.1±0.05	0.773

ABI, ankle-brachial index; CAP, central aortic pressure; CAVI, cardio-ankle vascular index; CPP, central pulse pressure; PCT, palliative chemotherapy; PWV, pulse wave velocity.

Table 3. Comparative characteristics of applanation and volumetric tonometry in patients with resectable breast cancer

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с РМЖ

Показатель	Значение показателя		
	Исходно	На фоне ПХТ	p
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм	9,1±1,08	10,1±1,08	0,172
Толщина МЖП в диастолу, мм	10,3±1,35	10,4±1,35	0,754
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	46,5±6,11	44,7±6,11	0,256
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	29,8±5,41	28,4±5,41	0,138
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	85,1±14,48	88,3±14,48	0,217
Индекс объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	57,6±7,36	58,1±7,86	0,351
Септальное e', см/с	9,7±3,21	9,9±2,79	0,762
Септальное a', см/с	10,0±2,36	9,8±2,72	0,623
Латеральное e', см/с	11,8±4,19	12,6±4,28	0,341
Латеральное a', см/с	10,33±3,79	11,02±3,66	0,171
E/e'	8,1±3,16	8,3±3,29	0,572
E, м/с	0,8±0,14	0,8±0,17	0,817
A, м/с	0,6±0,17	0,6±0,13	0,851
E/A	1,4±0,42	1,4±0,69	0,062
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	118,3±35,71	119,7±25,17	0,023
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	36,3±19,33	37,1±16,33	0,841
Ударный объем, мл	83,1±27,52	81,6±21,42	0,571
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	66,1±8,11	62,3±7,14	0,037

Table 4. Comparative characteristics of Echo parameters in patients with resectable breast cancer

Parameters	Values		
	Baseline	During PCT	p
LV posterior diastolic wall thickness, mm	9.1±1.08	10.1±1.08	0.172
IVS diastolic thickness, mm	10.3±1.35	10.4±1.35	0.754
LV end-diastolic dimension, mm	46.5±6.11	44.7±6.11	0.256
LV end-systolic dimension, mm	29.8±5.41	28.4±5.41	0.138
LV myocardial mass index, g/m <sup>2</sup>	85.1±14.48	88.3±14.48	0.217
LV volume index, ml/m <sup>2</sup>	57.6±7.36	58.1±7.86	0.351
Septal e', cm/sec	9.7±3.21	9.9±2.79	0.762
Septal a', cm/sec	10.0±2.36	9.8±2.72	0.623
Lateral e', cm/sec	11.8±4.19	12.6±4.28	0.341
Lateral a', cm/sec	10.33±3.79	11.02±3.66	0.171
E/e'	8.1±3.16	8.3±3.29	0.572
E, m/sec	0.8±0.14	0.8±0.17	0.817
A, m/sec	0.6±0.17	0.6±0.13	0.851
E/A	1.4±0.42	1.4±0.69	0.062
LV end-diastolic volume, ml	118.3±35.71	119.7±25.17	0.023
LV end-systolic volume, ml	36.3±19.33	37.1±16.33	0.841
Stroke volume, ml	83.1±27.52	81.6±21.42	0.571
LV ejection fraction in B-mode, %	67.1±6.11	62.1±5.14	0.037

IVS, interventricular septum; LV, left ventricle; PCT, palliative chemotherapy.

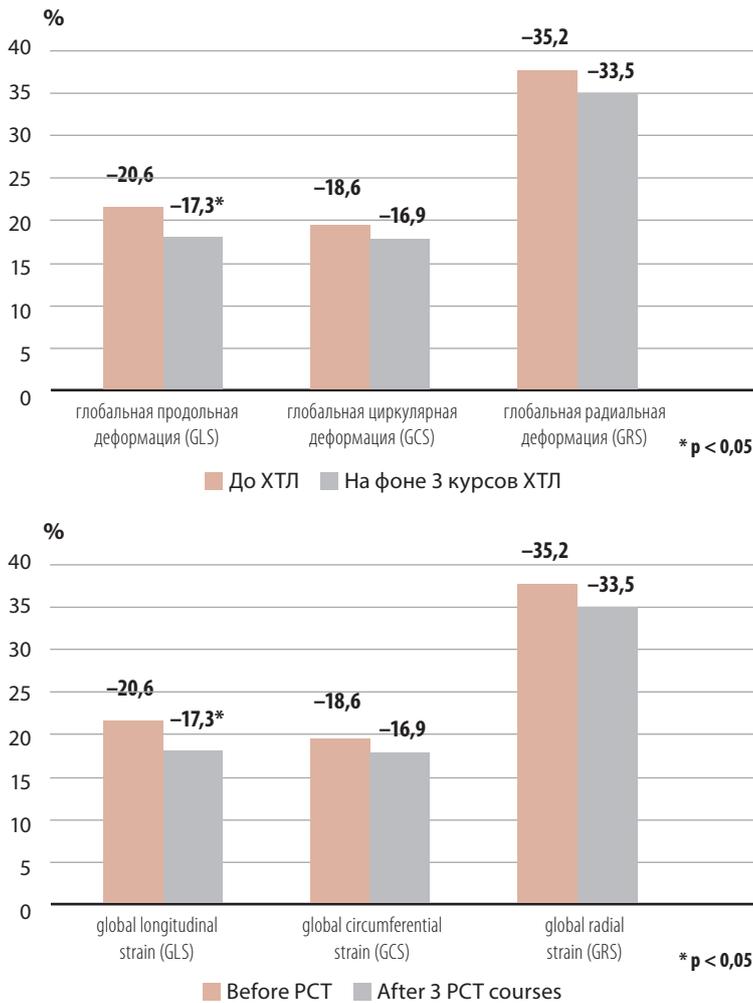


Рисунок 1. Динамика показателей глобальной деформации миокарда левого желудочка на фоне полихимиотерапии у пациентов с раком молочной железы

Figure 1. Dynamics of global myocardial strain of the left ventricle during polychemotherapy in patients with breast cancer

При сравнении результатов ЭхоКГ у обследуемых пациентов было выявлено, что показатели систолической и диастолической функции ЛЖ исходно и на фоне химиотерапии находились в пределах нормативных значений. Признаки ГЛЖ и ремоделирования ЛЖ отсутствовали. После химиотерапии у пациентов с РМЖ отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, однако, эти изменения находились в пределах нормальных значений. Только у 5 (6,0%) пациентов было зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ на более 10% от исходного уровня.

Среди показателей глобальной деформации миокарда ЛЖ на фоне 3-х курсов ПХТ, показатели GLS изменился с -20,6[-23,4; -18,9] до -17,3% [-20,1; -14,9] ( $p = 0,039$ ), GCS с -18,6 [-20,9; -17,1] до -16,9% [-18,7; -15,2] ( $p = 0,133$ ) и GRS с 35,2 [-37,5; -32,9] до 33,5% [-33,9; -29,3] ( $p = 0,076$ ) у пациентов с РМЖ.

Корреляционный анализ между показателем глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) и ФВ ЛЖ у пациентов с РМЖ на фоне химиотерапии показал значимую умеренную отрицательную связь ( $r = -0,64$ ;  $p = 0,019$ ) (таблица 5).

Таблица 5. Корреляционная связь показателей деформации миокарда левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме с ФВ ЛЖ у пациентов с РМЖ

Показатели	Пациенты с РМЖ	
	r	p
GLS, %	-0,64	0,019
GCS, %	-0,28	0,153
GRS, %	0,13	0,465

Table 5. Correlation between left ventricular myocardial deformation parameters according to two-dimensional speckle-tracking echocardiography and LVEF in patients with resectable breast cancer

Parameters	Patients with resectable breast cancer	
	r	p
GLS, %	-0.64	0.019
GCS, %	-0.28	0.153
GRS, %	0.13	0.465

GLS, global longitudinal strain; GCS, global circumferential strain; GRS, global radial strain.

Корреляционный анализ между показателем глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) и СРПВ у пациентов с РМЖ после проведенной ХТЛ показал статистически значимую положительную связь ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,041$ ).

Проведен ROC-анализ для установления порогового уровня GLS ЛЖ как признака развития субклинической кардиотоксичности, который составил  $\geq -14,6\%$  с чувствительностью 79,6% и специфичностью 81,2% (площадь под кривой 0,82; 95% ДИ 0,733-0,951;  $p < 0,05$ ) (рисунок 2).

Снижение GLS на 14,6 % и более от исходного уровня отмечалось у 6 (55,0%) пациентов с АГ и у 12 пациентов (31,0%) с нормотонзией.

Исходно показатель экстрацеллюлярного объема (ECV) ЛЖ находился в пределах пороговых значений ( $< 28,0\%$ ) и составил  $26,1 \pm 4,91\%$ . Сравнивая результаты данных до и после проведенных курсов химиотерапии, при исследовании МРТ сердца было установлено: увеличение ECV у 27 пациентов (62,7%), появление участков интрамиокардиального фиброза миокарда ЛЖ у 5 (11,6 %) пациентов.

Сравнительная характеристика показателей ECV ЛЖ у пациентов с первично-резектабельным РМЖ представлены в таблице 6.

У пациентов с первично-резектабельным РМЖ исходно показатели общего и биохимического анализов крови, значения hsTnI и концентрация NT-proBNP находились в пределах референтных значений (таблица 7).

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей экстрацеллюлярного объема ЛЖ у пациентов с РМЖ

Показатель	Сегмент	Исходно	На фоне ПХТ	p
ECV, %	1	28,0±4,23	33,0±3,59	0,017
	2	26,0±2,54	35,0±2,92	0,014
	3	25,0±3,45	37,0±4,81	0,002
	4	27,0±4,26	31,0±4,28	0,058
	5	25,0±3,37	32,0±6,14	0,047
	6	26,0±4,75	34,0±3,85	0,023
	7	26,0±3,04	36,0±4,26	0,007
	8	25,0±3,48	34,0±4,97	0,028
	9	25,0±4,96	35,0±2,53	0,023
	10	25,0±5,64	36,0±6,22	0,011
	11	24,0±3,93	35,0±4,73	0,002
	12	27,0±4,32	37,0±4,56	0,058
	13	28,0±4,95	38,0±3,97	0,047
	14	26,0±4,52	37,0±5,05	0,023
	15	27,0±4,16	36,0±3,24	0,007
	16	28,0±5,33	36,0±8,09	0,028
общий	26,1±4,91	34,6±6,08	0,024	

Table 6. Comparative characteristics of LV extracellular volume (ECV) in patients with resectable breast cancer

Parameters	Segment	Baseline	During PCT	p
ECV, %	1	28.0±4.23	33.0±3.59	0.017
	2	26.0±2.54	35.0±2.92	0.014
	3	25.0±3.45	37.0±4.81	0.002
	4	27.0±4.26	31.0±4.28	0.058
	5	25.0±3.37	32.0±6.14	0.047
	6	26.0±4.75	34.0±3.85	0.023
	7	26.0±3.04	36.0±4.26	0.007
	8	25.0±3.48	34.0±4.97	0.028
	9	25.0±4.96	35.0±2.53	0.023
	10	25.0±5.64	36.0±6.22	0.011
	11	24.0±3.93	35.0±4.73	0.002
	12	27.0±4.32	37.0±4.56	0.058
	13	28.0±4.95	38.0±3.97	0.047
	14	26.0±4.52	37.0±5.05	0.023
	15	27.0±4.16	36.0±3.24	0.007
	16	28.0±5.33	36.0±8.09	0.028
total	26.1±4.91	34.6±6.08	0.024	

Таблица 7. Сравнительная характеристика показателей высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP у пациентов с РМЖ

Показатели	Значение показателя		P
	Исходно (n = 62)	На фоне ПХТ (n = 62)	
вч Тропонин I, нг/мл	26,3 (11,7; 39,7)	38,5 (21,6; 58,4)	0,003
NT-proBNP, пг/мл	83,9 (61,7; 110,1)	129,4 (127,5; 151)	0,016

Table 7. Comparative characteristics of highly sensitive troponin I and NT-proBNP in patients with resectable breast cancer

Parameters	Values		P
	Baseline (n = 62)	During PCT (n = 62)	
hs-troponin I, ng/ml	26.3 (11.7; 39.7)	38.5 (21.6; 58.4)	0.003
NT-proBNP, pg/ml	83.9 (61.7; 110.1)	129.4 (127.5; 151)	0.016

PCT, palliative chemotherapy.

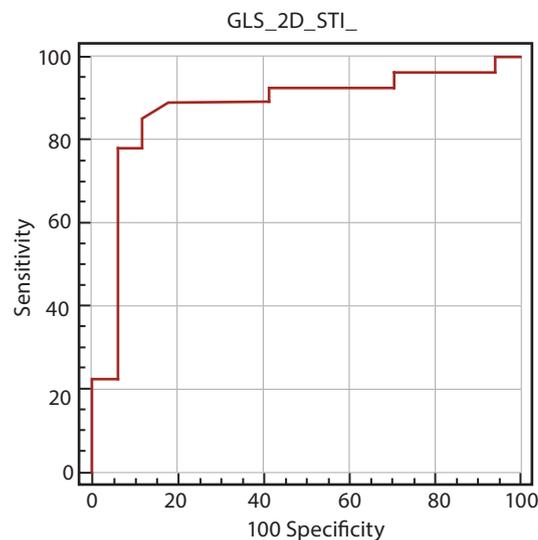
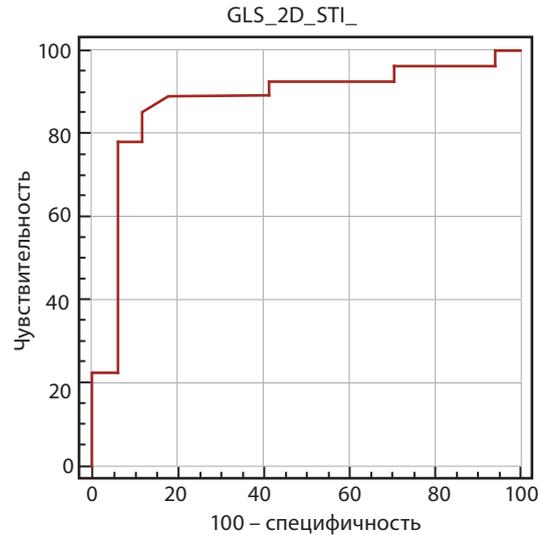


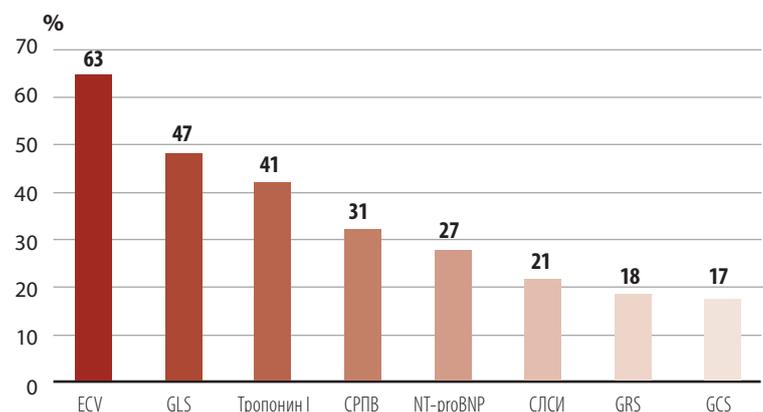
Рисунок 2. Диагностическая значимость показателя GLS ЛЖ как маркера кардиотоксичности у пациентов с РМЖ

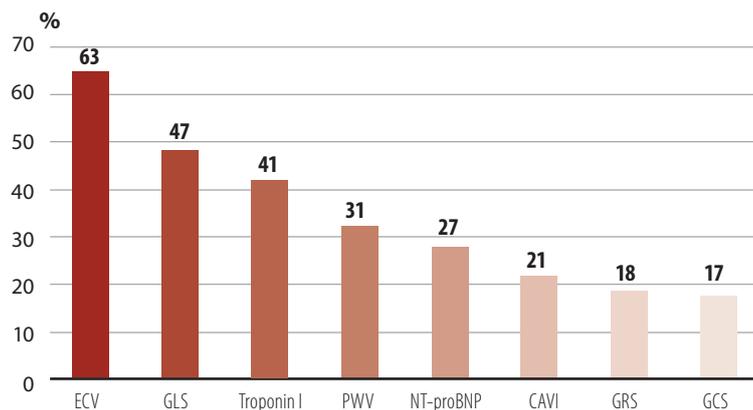
Figure 2. Diagnostic significance of the GLS as a marker of cardiotoxicity in patients with resectable breast cancer

На фоне химиотерапии у пациентов с РМЖ отмечалось повышение вч. тропонина I в крови выше нормативных значений (> 29 нг/л), который составил 38,5 (21,6; 48,4) пг/мл.

Следует отметить, что после химиотерапии наблюдалось также повышение в крови концентрации NT-proBNP до 129,4 (127,5; 130) пг/мл.

Рисунок 3. Частота встречаемости ранних проявлений кардиотоксичности на фоне полихимиотерапии у пациентов с РМЖ





**Figure 3.**  
The frequency of occurrence of cardiotoxicity early manifestations during polychemotherapy in patients with resectable breast cancer

Таким образом, анализ полученных результатов после 3 курсов полихимиотерапии позволил определить частоту встречаемости ранних проявлений кардиотоксичности у пациентов с первично-резектабельным РМЖ I–III ст. (рисунок 3).

У пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска с резектабельным РМЖ I–III стадии через 3–6 курсов поли-

химиотерапии наиболее частыми проявлениями ранней кардиотоксичности являлись увеличение среднего ECV ЛЖ, снижение GLS ЛЖ, повышение hsTnI в крови, а также увеличение СРПВ, NT-proBNP в крови и СЛСИ, снижение GRS и GCS ЛЖ.

## Заключение

Выполнение настоящего исследования, основанного на применении визуализирующих технологий, современных методов определения жесткости артерий и высокочувствительных биомаркеров крови, позволило определить наиболее часто встречающиеся доклинические признаки кардиотоксичности у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска при системном лечении резектабельного РМЖ.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

- Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vitsenja M.V., Giljarov M.Ju., Martynjuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaja M.G., Potievskaja V.I., Trofimova O.P., Fedotkina Ju.A. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniju serdechno-sosudistyh oslozhenij pri protivopuholevoj terapii [Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment]. *Eurasian heart journal*, 2022, vol. 37, no. 1. doi: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79 (in Russian).
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thavendirathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(41), pp. 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*, 2020, vol. 31, no. 2, pp. 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Papageorgiou C., Andrikopoulou A., Dimopoulos M.A., Zagouri F. Cardiovascular toxicity of breast cancer treatment: an update. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, vol. 88(1), pp. 15-24. doi: 10.1007/s00280-021-04254-w.
- Ram P., Tiu A., Lo K. B., Parikh K., Shah M. Trends in the prevalence of malignancy among patients admitted with acute heart failure and associated outcomes: a nationwide population-based study. *Heart Failure Reviews*, 2019, vol. 24, no. 6, pp. 989-995. doi: 10.1007/s10741-019-09808-y.
- Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prat*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
- Fei H.W., Ali M.T., Tan T.C., et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*, 2016, vol. 33, no. 4, pp. 519-26. doi:10.1111/echo.13168.
- Calle M.C., Sandhu N.P., Xia H., et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 2018, vol. 18. doi:10.1186/s12885-018-4935-z.
- Tu C., Shen H., Liu R., Wang X., Li X., Yuan X., Chen Q., Wang Y., Ran Z., Lan X., Zhang X., Lin M., Zhang J. Myocardial extracellular volume derived from contrast-enhanced chest computed tomography for longitudinal evaluation of cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with anthracyclines. *Insights Imaging*, 2022, vol. 13(1), pp. 85. doi: 10.1186/s13244-022-01224-5.
- Souza C.A., Simões R., Borges K.B.G., Oliveira A.N., Zogeib J.B., Alves B., Malachias MVB, Drummond-Lage A.P., Rezende B.A. Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study. *Arq Bras Cardiol*, 2018, vol. 111, no. 5, pp.721-728. doi: 10.5935/abc.20180168.
- Parr SK, Liang J, Schadler KL, Gilchrist SC, Steele CC, Ade CJ. Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2020, vol. 9(14), e015598. doi: 10.1161/JAHA.119.015598.

Поступила: 30.01.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1835>

# СРЕДНЕСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМИОПАТИЕЙ

О.Г. Шатова, Т.Л. Денисевич, Е.К. Курлянская, О.Л. Полонецкий, Т.В. Осмоловская

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь  
bai1982@mail.ru

УДК 616.127-005.8-089-06:616.124.2-008

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, митральная недостаточность, система MitraClip.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** О.Г. Шатова, Т.Л. Денисевич, Е.К. Курлянская, О.Л. Полонецкий, Т.В. Осмоловская. Среднесрочные и отдаленные результаты интервенционного лечения функциональной митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1835–1844.

В статье представлены результаты лечения пациентов с кардиомиопатией и выраженной функциональной митральной недостаточностью через 6, 12 и 24 месяцев после имплантации устройства MitraClip. Показано, что к 6 месяцу после интервенционного вмешательства на фоне улучшения функции митрального клапана наблюдался регресс ремоделирования левых камер сердца, а также положительная динамика фракции выброса правого желудочка и давления в легочной артерии. Достигнутый

эффект улучшения внутрисердечной гемодинамики сохранялся к 12 месяцу после клипирования митрального клапана. После 12 месяцев выявлены признаки ремоделирования левого желудочка без значимых изменений клапанных характеристик и параметров левого предсердия. В периоды первых 6 месяцев и 6–12 месяцев после установки MitraClip увеличивалась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода с сохранением высоких значений данных показателей к 24 месяцу наблюдения.

## MID-TERM AND LONG-TERM OUTCOMES OF FUNCTIONAL MITRAL INSUFFICIENCY INTERVENTIONAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHY

O. Shatova, T. Denisevich, E. Kurlyanskaya, O. Poloneckij, T. Asmalouskaya

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

**Key words:** cardiomyopathy, mitral insufficiency, MitraClip device.

**FOR REFERENCES.** O. Shatova, T. Denisevich, E. Kurlyanskaya, O. Poloneckij, T. Asmalouskaya. Mid-term and long-term outcomes of functional mitral insufficiency interventional treatment in patients with cardiomyopathy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1835–1844.

The article presents the outcomes of treatment of patients with cardiomyopathy and pronounced functional mitral insufficiency 6, 12 and 24 months after MitraClip device implantation. We observed that 6 months after the intervention, there was regression of left heart chamber remodeling, as well as positive dynamics of right ventricular ejection fraction and pulmonary artery pressure against the background of mitral valve improvement. The achieved

effect of improved intracardiac hemodynamics persisted in 12 months after mitral valve clipping. After 12 months, there were signs of left ventricular remodeling without significant changes in valve characteristics and left atrial parameters. During the first 6 to 12 months after MitraClip implantation, the distance walked in the 6-minute walk test and peak oxygen consumption increased, with retention of high values of these indicators in 24 months of follow-up.

## Введение

Вторичная, или функциональная митральная недостаточность (МН), часто возникающая в результате патологического ремоделирования миокарда, является наиболее распространенным приобретенным пороком сердца. В свою очередь, тяжелая МН приводит к прогрессированию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и застойной сердечной недостаточности. Хирургическое устранение или уменьшение МН может предотвратить прогрессирование левожелудочковой недостаточности и улучшить качество жизни пациентов. Однако в связи с высоким хирургическим риском и большим числом рецидива МН после пластики митрального клапана (МК) тактика ведения таких пациентов до сих пор дискуссионна. В соответствии с Рекомендациями ESC/EACTS по лечению клапанной болезни сердца (2017 г.) альтернативным методом коррекции МН у пациентов высокого хирургического риска являются методы интервенционного воздействия на МК (класс рекомендаций 2Б) [1]. Согласно текущим рекомендациям АНА/ACC 2020 г., при тяжелой вторичной МН, III–IV ФК по NYHA, высоком операционном риске и подходящей анатомии МК целесообразно выполнять интервенционную реконструкцию МК (класс рекомендаций 2А).

Наиболее распространенной интервенционной системой для реконструкции МК методом «край-в-край» является MitraClip. Все рекомендации по применению данного устройства основаны на результатах рандомизированных мультицентровых исследований: EVEREST [2, 3, 4], COAPT [5] и MITRA-FR [6]. Вопросы клипирования МК изучаются и в рамках обсервационных исследований [7, 8, 9, 10, 11]. Несмотря на показанную в ряде работ меньшую эффективность в коррекции МН чрезкожной реконструкции МК по сравнению со стандартным хирургическим вмешательством, эндоваскулярное лечение сопровождалось меньшей частотой развития нежелательных явлений, то есть являлось более безопасным. Тем не менее, вопросы показаний и противопоказаний к транскатетерной реконструкции МК, а также стабильности ее результатов в среднесрочном и отдаленном послеоперационном периодах до сих пор остаются открытыми.

**Цель исследования:** изучить динамику эхокардиографических, клинико-функциональных и клинико-лабораторных показателей в среднесрочном и отдаленном периодах после эндоваскулярного лечения функциональной митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 44 пациента с ишемической кардиомиопатией (КМП),

фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 35%, митральной недостаточностью 3–4 ст., отсутствием выраженной трикуспидальной недостаточности. Все пациенты относились к функциональному классу III–IV по NYHA. Эндоваскулярное лечение МН выполнено методом имплантации системы MitraClip.

Оптимальная медикаментозная терапия проводилась в соответствии с клиническим протоколом и включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, при необходимости – сердечные гликозиды и антиаритмики III класса (амиодарон).

До, через 6, 12 и 24 месяцев после эндоваскулярного лечения МН выполнены трансэхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы, спирометрическая проба, определение концентрации NT-proBNP в крови. Определяли следующие параметры ЭхоКГ: показатели состояния МК, объем митральной регургитации (МР), передне-задний размер левого предсердия (ЛП), поперечный размер ЛП (ЛП1), продольный размер ЛП (ЛП2), конечно диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, продольный размер ЛЖ в диастолу, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, поперечный и продольный размеры правого предсердия (ПП1 и ПП2) и правого желудочка (ПЖ1 и ПЖ2), объем ПП, индекс объема ПП, ФВ ПЖ, давление в легочной артерии (ДЛА). Выполняли расчет диастолического индекса сферичности (ИСд) и интегрального диастолического индекса ремоделирования (ИДИР) ЛЖ.

Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Динамику количественных показателей оценивали с помощью рангового критерия Фридмана (Friedman ANOVA  $\chi^2$ ). Парно связанные значения сравнивали с применением парного T-критерия Вилкоксона. Размер эффекта ( $r_w$ ) для оценки относительной величины различия переменных до и после лечения рассчитывали по методу Д. Керби (2014 г.). Полученный размер эффекта интерпретировали по критериям, предложенным Д. Коэном (1988):  $r_w < 0,50$  – малый (слабый) эффект,  $r_w = 0,50–0,79$  – средний эффект,  $r_w \geq 0,80$  – большой (сильный) эффект. Для изучения взаимосвязи количественных переменных использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Величина критического уровня значимости ( $p$ ) для критерия Фридмана и коэффициентов корреляции принималась равной 0,050. Для устранения ошибки первого рода при сравнении медианных значений в различные сроки наблюдения была введена поправка Бонферрони, согласно которой нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p \leq 0,01$ .

## Результаты исследования

При анализе параметров, характеризующих состояние митрального клапана в течение 24 месяцев после имплантации системы MitraClip, выявлено изменение объема МР (ANOVA  $\chi^2 = 59,4$ ,  $p < 0,001$ ) и связанных с ним показателей: Vena contracta (ANOVA  $\chi^2 = 41,64$ ,  $p < 0,001$ ), глубины коаптации (ANOVA  $\chi^2 = 31,9$ ,  $p < 0,001$ ), ERO (ANOVA  $\chi^2 = 49,3$ ,  $p < 0,001$ ) (таблица 1). Статистически значимое умень-

шение медиан объема МР ( $p < 0,001$ ), Vena contracta ( $p < 0,001$ ), глубины коаптации ( $p = 0,003$ ) и ERO ( $p < 0,001$ ) зафиксировано уже к 6 месяцу после эндоваскулярного лечения МН. После 6 месяцев указанные параметры МК не изменялись, но наблюдалась тенденция к увеличению значений объема МР. На протяжении всего периода после установки MitraClip медианы показателей состояния МК были значительно меньше таковых до интвенционного вмешательства ( $p < 0,01$ ).

Показатель	До ЭЛ	После ЭЛ			р по $\chi^2$ Фридмана	р по Т- критерию Вилкоксона	Спарклайн
		6 мес	12 мес	24 мес			
Объем МР, мл	42 (36; 48)	12 (10; 20)	15 (10; 25)	21 (12; 27)	<b>&lt; 0,001</b>	$P_{0-6} < 0,001$ $P_{0-12} < 0,001$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,063$ $P_{6-24} = 0,089$ $P_{12-24} = 0,068$	
Перешеек регургитации (Vena contracta), мм	7 (6; 8)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	<b>&lt; 0,001</b>	$P_{0-6} < 0,001$ $P_{0-12} < 0,001$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,055$ $P_{6-24} = 0,051$ $P_{12-24} = 0,060$	
Глубина коаптации, мм	8 (7; 9)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (6; 7)	<b>&lt; 0,001</b>	$P_{0-6} = 0,003$ $P_{0-12} = 0,006$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,969$ $P_{6-24} = 0,193$ $P_{12-24} = 0,114$	
ERO, см <sup>2</sup>	0,26 (0,20; 0,31)	0,10 (0; 0,10)	0,10 (0,05; 0,15)	0,10 (0,05; 0,16)	<b>&lt; 0,001</b>	$P_{0-6} < 0,001$ $P_{0-12} < 0,001$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,055$ $P_{6-24} = 0,134$ $P_{12-24} = 0,155$	

ERO, эффективное регургитационное отверстие; ЭЛ, эндоваскулярное лечение; МР, митральная регургитация.

Parameters	Before ET	After ET			P Friedman $\chi^2$ test	P Wilcoxon T-test	Sparkline
		6 months	12 months	24 months			
MR volume, mL	42 (36; 48)	12 (10; 20)	15 (10; 25)	21 (12; 27)	<b>&lt; 0.001</b>	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.063$ $P_{6-24} = 0.089$ $P_{12-24} = 0.068$	
Vena contracta, mm	7 (6; 8)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	<b>&lt; 0.001</b>	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.055$ $P_{6-24} = 0.051$ $P_{12-24} = 0.060$	
Coaptation depth, mm	8 (7; 9)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (6; 7)	<b>&lt; 0.001</b>	$P_{0-6} = 0.003$ $P_{0-12} = 0.006$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.969$ $P_{6-24} = 0.193$ $P_{12-24} = 0.114$	
ERO, cm <sup>2</sup>	0.26 (0.20; 0.31)	0.10 (0; 0.10)	0.10 (0.05; 0.15)	0.10 (0.05; 0.16)	<b>&lt; 0.001</b>	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.055$ $P_{6-24} = 0.134$ $P_{12-24} = 0.155$	

ERO, effective regurgitant orifice; ET, endovascular treatment; MR, mitral regurgitation.

Таблица 1. Динамика показателей эхокардиографии, характеризующих состояние митрального клапана, после эндоваскулярного лечения МН у пациентов с кардиомиопатией (Me (LQ; UQ))

Table 1. Dynamics of echocardiographic parameters, describing the state of the mitral valve after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy (Me (LQ; UQ))

Изучение эхокардиографических характеристик ЛП после ЭЛ показало статистически значимую положительную динамику поперечного размера (ANOVA  $c^2 = 16,0,4$ ,  $p = 0,001$ ), объема (ANOVA  $c^2 = 18,6$ ,  $p = 0,001$ ) и индекса объема ЛП (ANOVA  $c^2 = 18,5$ ,  $p < 0,001$ ) (таблица 2). Уменьшение медианных значений ЛП1 ( $p < 0,001$ ), объема ЛП ( $p < 0,001$ ) и индекса объема ЛП ( $p < 0,001$ ) наблюдалось уже к 6 месяцу после клипирования МК. В период от 6 до 24 месяцев не отмечено существенных изменений данных показателей. Величины указанных характеристик ЛП на всех этапах обследования были тесно взаимосвязаны, о чем свидетельствовали коэффициенты корреляции Спирмена  $r_s \geq 0,80$ . Значения параметров ЛП во все сроки обследования после установки MitraClip были меньше, чем до интервенционного вмешательства. Объем ЛП является одним из косвенных показателей выраженности митральной недостаточности, так как хроническая недоста-

точность МК приводит к растяжению ЛП, степень которого зависит от тяжести и длительности существования МН [12]. Кроме того, расширенное ЛП приводит к изменению натяжения створок МК [13]. Данный феномен J.J. Silbiger объясняет тесным взаимодействием задней стенки ЛП и фиброзного кольца МК [14]. В нашем исследовании корреляция объема ЛП с диаметром кольца МК ( $r_s = 0,70$ ,  $p < 0,001$ ), объемом МР ( $r_s = 0,47$ ,  $p = 0,002$ ), Vena contracta ( $r_s = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), ERO ( $r_s = 0,43$ ,  $p = 0,005$ ) и площадью натяжения створок МК ( $r_s = 0,49$ ,  $p = 0,006$ ) была более тесной, чем с КДО ЛЖ ( $r_s = 0,34$ ,  $p = 0,027$ ) и КСО ЛЖ ( $r_s = 0,34$ ,  $p = 0,024$ ). Признаки регресса ремоделирования ЛП в среднесрочном периоде и отсутствие его патологических изменений в отдаленном периоде после имплантации системы MitraClip является прогностически благоприятным, так как ремоделирование ЛП является предиктором возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с КМП [15].

Таблица 2. Динамика эхокардиографических характеристик ЛП после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией (Me (LQ; UQ))

Показатель	До ЭЛ	После ЭЛ			р по $\chi^2$ Фридмана	р по Т- критерию Вилкоксона	Спарклайн
		6 мес	12 мес	24 мес			
ЛП передне-задний размер, мм	50 (46; 56)	49 (46; 53)	50 (46; 53)	51 (46; 56)	0,275	$P_{0-6} = 0,073$ $P_{0-12} = 0,060$ $P_{0-24} = 0,847$ $P_{6-12} = 0,653$ $P_{6-24} = 0,084$ $P_{12-24} = 0,070$	
ЛП1, мм	50 (47; 57)	47 (45; 52)	47 (44; 52)	49 (44; 52)	<b>0,001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0,001}$ $P_{6-12} = 0,323$ $P_{6-24} = 0,963$ $P_{12-24} = 0,490$	
ЛП2, мм	66 (61; 71)	67 (61; 71)	67 (62; 70)	67 (67; 72)	0,137	$P_{0-6} = 0,896$ $P_{0-12} = 0,358$ $P_{0-24} = 0,897$ $P_{6-12} = 0,085$ $P_{6-24} = 0,648$ $P_{12-24} = 0,108$	
Объем ЛП, мл	117 (102; 162)	107 (93; 145)	115 (93; 140)	115 (100; 145)	<b>0,001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-12} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0,002}$ $P_{6-12} = 0,109$ $P_{6-24} = 0,904$ $P_{12-24} = 0,268$	
Индекс объема ЛП	62 (50; 80)	57 (46; 72)	59 (48; 69)	59 (48; 70)	<b>&lt; 0,001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-12} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0,001}$ $P_{6-12} = 0,233$ $P_{6-24} = 0,831$ $P_{12-24} = 0,408$	

ЭЛ, эндоваскулярное лечение; ЛП, левое предсердие.

Table 2. Dynamics of LA echocardiographic parameters after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy (Me (LQ; UQ))

Parameters	Before ET	After ET			Friedman $\chi^2$ test	p Wilcoxon T-test	Sparkline
		6 months	12 months	24 months			
LA antero-posterior dimension, mm	50 (46; 56)	49 (46; 53)	50 (46; 53)	51 (46; 56)	0.275	$P_{0-6} = 0.073$ $P_{0-12} = 0.060$ $P_{0-24} = 0.847$ $P_{6-12} = 0.653$ $P_{6-24} = 0.084$ $P_{12-24} = 0.070$	

End of table 2

Parameters	Before ET	After ET			Friedman $\chi^2$ test	p	Wilcoxon T-test	Sparkline
		6 months	12 months	24 months				
LA1, mm	50 (47; 57)	47 (45; 52)	47 (44; 52)	49 (44; 52)	<b>0.001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0.001}$ $P_{0-12} = \mathbf{0.001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0.001}$ $P_{6-12} = 0.323$ $P_{6-24} = 0.963$ $P_{12-24} = 0.490$		
LA2, mm	66 (61; 71)	67 (61; 71)	67 (62; 70)	67 (67; 72)	0.137	$P_{0-6} = 0.896$ $P_{0-12} = 0.358$ $P_{0-24} = 0.897$ $P_{6-12} = 0.085$ $P_{6-24} = 0.648$ $P_{12-24} = 0.108$		
LA volume, mL	117 (102; 162)	107 (93; 145)	115 (93; 140)	115 (100; 145)	<b>0.001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0.001}$ $P_{0-12} < \mathbf{0.001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0.002}$ $P_{6-12} = 0.109$ $P_{6-24} = 0.904$ $P_{12-24} = 0.268$		
LA volume index	62 (50; 80)	57 (46; 72)	59 (48; 69)	59 (48; 70)	<b>&lt; 0.001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0.001}$ $P_{0-12} < \mathbf{0.001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0.001}$ $P_{6-12} = 0.233$ $P_{6-24} = 0.831$ $P_{12-24} = 0.408$		

ET, endovascular treatment; LA, left atrium.

После эндоваскулярной реконструкции МК отмечены изменения планиметрических и объемных показателей ЛЖ: КДР (ANOVA  $c^2 = 9,7$ ,  $p = 0,022$ ), КСР (ANOVA  $c^2 = 13,7$ ,  $p = 0,003$ ), КДО (ANOVA  $c^2 = 12,3$ ,  $p = 0,007$ ) и КСО (ANOVA  $c^2 = 9,4$ ,  $p = 0,025$ ) (таблица 3). Значимых отклонений от исходных значений ФВ ЛЖ не обнаружено (ANOVA  $c^2 = 4,9$ ,  $p = 0,110$ ), но прослеживалась тенденция к ее увеличению в течение всего периода исследования после клипирования МК. Спарклайны, представленные в таблице 3, демонстрируют, что все перечисленные параметры ЛЖ характеризовались однонаправленной динамикой: медианные значения статистически значимо уменьшались к 6 месяцу после установки системы MitraClip с сохранением достигнутого эффекта обратного ремоделирования ЛЖ до 12 месяцев. Но в период с 12

до 24 месяцев выявлена тенденция к увеличению размеров ЛЖ и достоверное увеличение его объемных показателей (КДО ( $p = 0,010$ ) и КСО ( $p = 0,005$ )), в результате чего различия медиан показателей ЛЖ до и после установки митральных клипс, выявленные в сроки обследования 6 и 12 месяцев, нивелировались к 24 месяцу послеоперационного наблюдения. Следует отметить, что, несмотря на указанные признаки прогрессирования ремоделирования ЛЖ, большинства параметров МК и ЛП в период от 12 до 24 месяцев не изменялись и оставались меньше стартовых значений (таблицы 1 и 2). Корреляционный анализ показал связь КДО ЛЖ с рядом характеристик МК: тесную – с площадью натяжения створок МК ( $r_s = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ) и умеренную – с объемом МР ( $r_s = 0,36$ ,  $p = 0,042$ ) и с диаметром кольца МК ( $r_s = 0,43$ ,  $p = 0,004$ ).

Показатель	До ЭЛ	После ЭЛ			p по $\chi^2$ Фридмана	p по Т-критерию Вилкоксона	Спарклайн
		6 мес	12 мес	24 мес			
Продольный размер ЛЖ в диастолу, мм	94 (88; 104)	96 (88; 104)	94 (89; 104)	94 (90; 104)	0,119	$P_{0-6} = 0,507$ $P_{0-12} = 0,776$ $P_{0-24} = 0,585$ $P_{6-12} = 0,224$ $P_{6-24} = 0,097$ $P_{12-24} = 0,415$	
КДР ЛЖ, мм	74 (68; 78)	72 (65; 77)	72 (65; 76)	75 (67; 79)	0,022	$P_{0-6} = \mathbf{0,005}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,004}$ $P_{0-24} = 0,115$ $P_{6-12} = 0,094$ $P_{6-24} = 0,087$ $P_{12-24} = 0,085$	

Таблица 3. Динамика эхокардиографических показателей левых камер сердца после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией (Me (LQ; UQ))

Окончание табл. 3

КСР ЛЖ, мм	63 (54; 66)	60 (53; 66)	60 (54; 64)	68 (56; 70)	<b>0,003</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,005}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = 0,078$ $P_{6-12} = 0,055$ $P_{6-24} = 0,094$ $P_{12-24} = 0,081$	
КДО ЛЖ, мл	252 (212; 294)	243 (196; 300)	245 (198; 272)	251 (212; 318)	<b>0,007</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,010}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,004}$ $P_{0-24} = 0,137$ $P_{6-12} = 0,487$ $P_{6-24} = 0,046$ $P_{12-24} = \mathbf{0,010}$	
КСО ЛЖ, мл	174 (138; 225)	166 (132; 198)	163 (136; 214)	180 (150; 236)	<b>0,025</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,002}$ $P_{0-12} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = 0,048$ $P_{6-12} = 0,626$ $P_{6-24} = 0,063$ $P_{12-24} = \mathbf{0,005}$	
ФВ ЛЖ, %	31 (28; 35)	32 (29; 37)	33 (27; 36)	34 (27; 36)	0,110	$P_{0-6} = 0,047$ $P_{0-12} = 0,164$ $P_{0-24} = 0,099$ $P_{6-12} = 0,435$ $P_{6-24} = 0,058$ $P_{12-24} = 0,023$	

КДР, конечный диастолический размер; КСР, конечный систолический размер; КДО, конечный диастолический объем; КСО, конечный систолический объем; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка.

Table 3. Dynamics of echocardiographic parameters of left heart chambers after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy (Me (LQ; UQ))

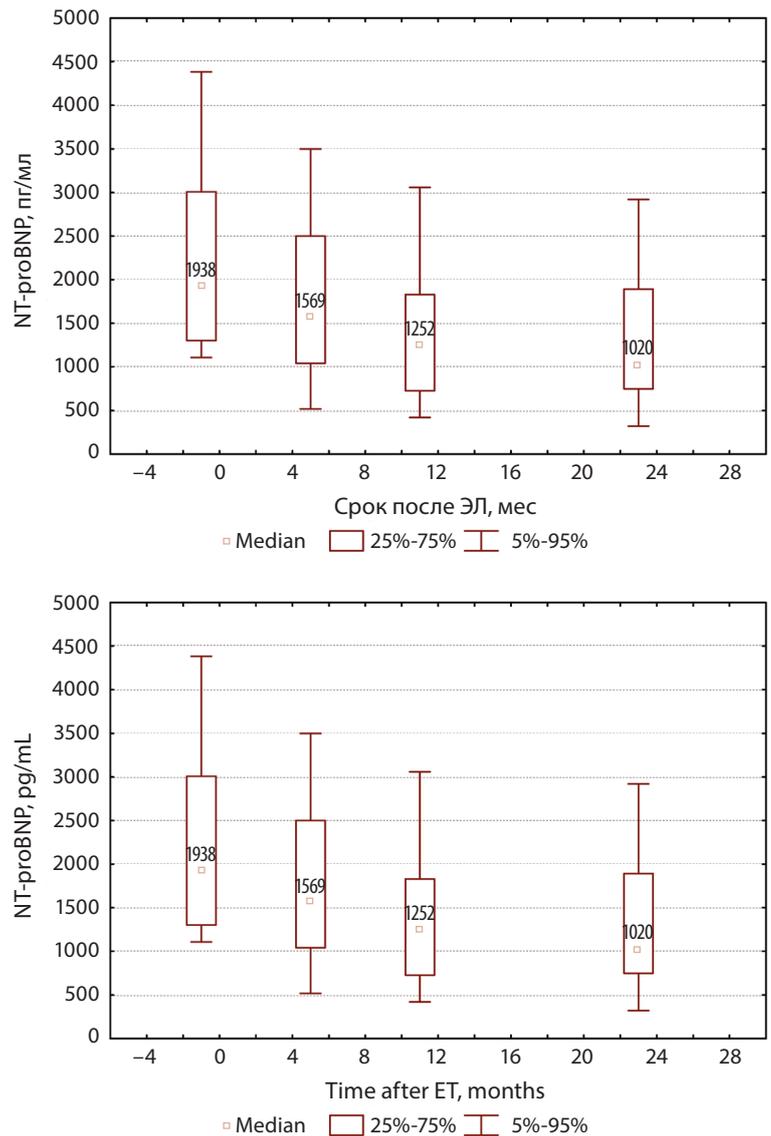
Parameters	Before ET	After ET			Friedman $\chi^2$ test	p	Sparkline
		6 months	12 months	24 months			
LV longitudinal diastolic dimension, mm	94 (88; 104)	96 (88; 104)	94 (89; 104)	94 (90; 104)	0,119	$P_{0-6} = 0,507$ $P_{0-12} = 0,776$ $P_{0-24} = 0,585$ $P_{6-12} = 0,224$ $P_{6-24} = 0,097$ $P_{12-24} = 0,415$	
LV EDD, mm	74 (68; 78)	72 (65; 77)	72 (65; 76)	75 (67; 79)	<b>0,022</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,005}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,004}$ $P_{0-24} = 0,115$ $P_{6-12} = 0,094$ $P_{6-24} = 0,087$ $P_{12-24} = 0,085$	
LV ESD, mm	63 (54; 66)	60 (53; 66)	60 (54; 64)	68 (56; 70)	<b>0,003</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,005}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = 0,078$ $P_{6-12} = 0,055$ $P_{6-24} = 0,094$ $P_{12-24} = 0,081$	
LV EDV, mL	252 (212; 294)	243 (196; 300)	245 (198; 272)	251 (212; 318)	<b>0,007</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,010}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,004}$ $P_{0-24} = 0,137$ $P_{6-12} = 0,487$ $P_{6-24} = 0,046$ $P_{12-24} = \mathbf{0,010}$	
LV ESV, mL	174 (138; 225)	166 (132; 198)	163 (136; 214)	180 (150; 236)	<b>0,025</b>	$P_{0-6} = \mathbf{0,002}$ $P_{0-12} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = 0,048$ $P_{6-12} = 0,626$ $P_{6-24} = 0,063$ $P_{12-24} = \mathbf{0,005}$	
LVEF, %	31 (28; 35)	32 (29; 37)	33 (27; 36)	34 (27; 36)	0,110	$P_{0-6} = 0,047$ $P_{0-12} = 0,164$ $P_{0-24} = 0,099$ $P_{6-12} = 0,435$ $P_{6-24} = 0,058$ $P_{12-24} = 0,023$	

EDD, end-diastolic dimension; ESD, end-systolic dimension; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Не получено значимых отличий предоперационных значений и значений после интервенционного лечения МН показателей геометрического ремоделирования ЛЖ: ИСд (ANOVA  $c^2 = 6,9, p = 0,073$ ), ИСд базальный (ANOVA  $c^2 = 6,7, p = 0,074$ ), ИСд средний (ANOVA  $c^2 = 2,4, p = 0,872$ ), ИСд верхний (ANOVA  $c^2 = 3,0, p = 0,637$ ), ИДИР (ANOVA  $c^2 = 3,7, p = 0,295$ ).

Анализ уровня NT-proBNP (ANOVA  $c^2 = 43,2, p < 0,001$ ) показал устойчивое снижение концентрации данного кардиомаркера в течение 12 месяцев после ЭЛ: с 1938 (1303; 3000) пг/мл до 1569 (1013; 2500) пг/мл через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ), до 1252 (727; 1830) пг/мл в период 6-12 месяцев ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1). В интервале с 12 до 24 месяцев не выявлено изменений концентрации NT-proBNP ( $p = 0,842$ ). К 6, 12 и 24 месяцам медианные значения данного показателя были значительно меньше, чем до ЭЛ (соответственно  $p = 0,001, p = 0,002$  и  $p = 0,010$ ). Известно, что активное высвобождение BNP из кардиомиоцитов обусловлено механическими (дилатация желудочков, повышение конечно-диастолического давления в желудочках сердца, формирование легочной гипертензии) и нейрогуморальными (ренин, норадреналин, ангиотензин-2) стимулами [16]. Установлено, что существенное повышение уровня BNP тесно связано с прогрессированием сердечной недостаточности, поэтому является одним из предикторов неблагоприятного прогноза заболевания [16].

Уменьшение размеров и объемов левых камер сердца после клипирования МК сопровождалось положительной динамикой ДЛА (ANOVA  $c^2 = 25,7, p < 0,001$ ) и ФВ ПЖ (ANOVA  $c^2 = 20,3, p = 0,009$ ). Статистически значимое снижение ДЛА ( $p < 0,001$ ) и увеличение ФВ ПЖ ( $p = 0,006$ ) выявлено через 6 месяцев (рисунок 2). Достигнутые изменения сохранялись и к 12 месяцу наблюдения (соответственно  $p < 0,001$  и  $p = 0,008$ ). На этапах обследования через 6 и 12 месяцев после ЭЛ медианы ДЛА были ниже ( $p < 0,001$ ), а ФВ ПЖ выше ( $p = 0,006$  и  $p = 0,008$  соответственно) дооперационных. Однако, к 24 месяцу значения данных показателей приближались к исходным. Не претерпевали достоверных изменений размеры правого предсердия и правого желудочка, а также показатели объема ПП. У пациентов с КМП, осложненной тяжелой МН, наряду с ремоделированием левых камер сердца нередко выявляются симптомы недостаточности правых отделов сердца. Левожелудочковая недостаточность может провоцировать правожелудочковую посредством следующих механизмов: сужение и пролиферативные изменения в мелких легочных артериях вследствие хронического повышения давления в ЛП; увеличение постнагрузки через повышение венозного легочного и артериального легочного давления;

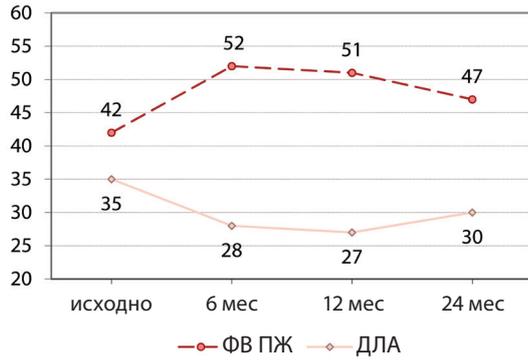


распространение кардиомиопатических изменений на оба желудочка сердца; снижение систолического давления наполнения в коронарном бассейне правого желудочка; дисфункция межжелудочковой перегородки [17]. Одним из механизмов развития недостаточности ПЖ является «рестрикционно-дилатационный синдром». Это своеобразный «порочный круг», когда повышение давления и/или объема в малом круге кровообращения (в результате дисфункции ЛЖ) приводит к дисфункции ПЖ, что посредством межжелудочкового взаимодействия еще более усугубляет левожелудочковую недостаточность [18]. В подтверждение сказанному нами получены сильные взаимосвязи поперечных размеров ПП и ПЖ с поперечным размером ЛП (соответственно  $r_s = 0,72$  и  $r_s = 0,70$  при  $p < 0,001$ ), а также умеренные корреляции ФВ ПЖ с КДО ЛЖ ( $r_s = -0,39, p = 0,009$ ) и ДЛА с объемом ЛП ( $r_s = 0,40, p = 0,008$ ).

Рисунок 1. Концентрация NT-proBNP в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией

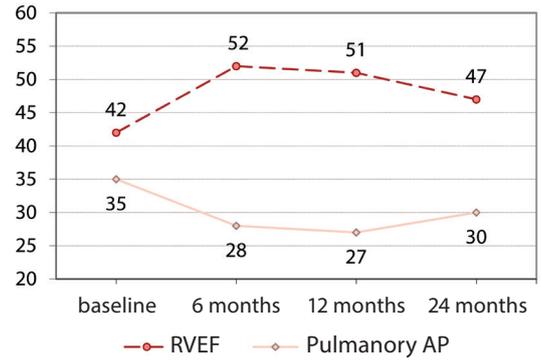
Figure 1. NT-proBNP concentration at different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy

Рисунок 2. Динамика значений ФВ ПЖ (%) и ДЛА (мм.рт.ст.) в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией



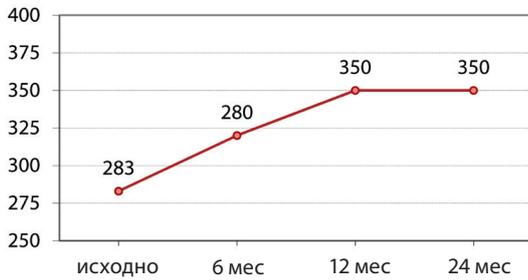
\* – различия исходных значений (p < 0,010)

Figure 2. Dynamics of RVEF (%) and pulmonary artery pressure (mm Hg) values in different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy



\* – differences in baseline values (p < 0.010)

После имплантации системы MitraClip увеличивались показатели теста 6-минутной ходьбы (ANOVA  $\chi^2 = 49,4$ , p < 0,001) и спироВЭП (ANOVA  $\chi^2 = 15,1$ , p = 0,002). Результаты клинко-функциональных тестов, выполненных после малоинвазивного лечения МН, продемонстрировали устойчивую положительную динамику в первые 12 месяцев послеоперационного наблюдения. Пройденная за 6 минут дистанция увеличивалась в периоды 6 месяцев (с 283 (250; 300) м до 320 (300; 350) м, p < 0,001) и с 6 до 12 месяцев (до 380 (320; 390) м, p = 0,007) после клипирования МК (рисунок 3).

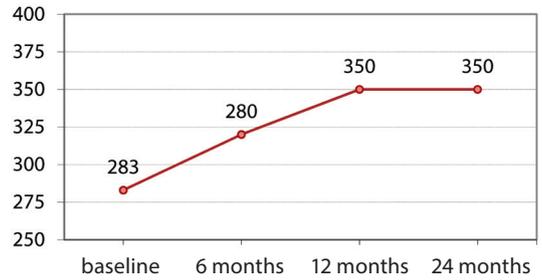


\* – различия исходных значений (p < 0,001)

Рисунок 3. Динамика значений теста 6-минутной ходьбы (м) в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией

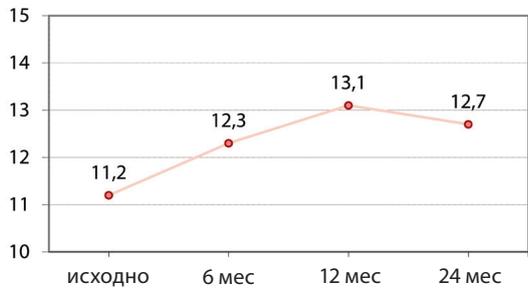
Аналогично изменялся после установки митральных клипс и показатель пикового потребления кислорода: увеличивался в первые 6 месяцев с 11,2 (9,8; 12,2) мл/кг/мин до 12,3 (10,8; 13,0) мл/кг/мин (p < 0,001) и с 6 до 12 месяцев – до 13,1 (11,0; 14,5) мл/кг/мин (p = 0,009) (рисунок 4).

Анализ значений размера эффекта, отражающего величину различий до и после эндоваскулярного лечения МН, показал, что у пациентов с КМП через 6 месяцев после клипирования МК большим размером эффекта ( $r_w \geq 0,80$ ) характеризовались следующие показатели: все изучаемые параметры,



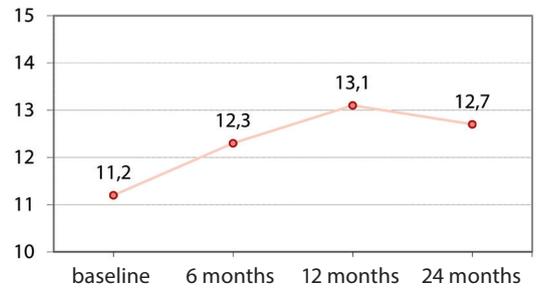
\* – differences in baseline values (p < 0.001)

Figure 3. Dynamics of 6-minute walk test values (m) in different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy



\* – различия исходных значений (p < 0,010)

Рисунок 4. Динамика значений пикового потребления кислорода (мл/кг/мин) в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией



\* – differences in baseline values (p < 0.010)

Figure 4. Dynamics of peak oxygen consumption values (mL/kg/min) in different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy

отражающие состояние МК, пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода (таблица 4). Средний (заметный) эффект ( $r_w = 0,50-0,79$ ) к 6 месяцу после интервенционной реконструкции МК получен по планиметрическим (КДР и КСР) и объёмным (КДО и КСО) показателям ЛЖ, концентрации NT-proBNP, поперечному размеру, объёму и индексу объёма ЛП, ФВ ПЖ и ДЛА. Достигнутые к 6 месяцу эффекты сохранялись до 12 месяцев после установки системы MitraClip.

По ряду изучаемых параметров отмечены признаки «ускользания» эффекта эндоваскулярного лечения МН после 12 месяцев, о чем свидетельствовало уменьшение значения  $r_w$  объёма МР с большого ( $r_w = 1,0$ ) до среднего ( $r_w = 0,67$ ) и малый размер эффекта для показателей состояния ЛЖ (КДР ( $r_w = 0,49$ ), КСР ( $r_w = 0,46$ ), КДО ( $r_w = 0,44$ ), КСО ( $r_w = 0,49$ ), NT-proBNP ( $r_w = 0,49$ )) и правых отделов сердца (ФВ ПЖ ( $r_w = 0,34$ ) и ДЛА ( $r_w = 0,45$ )) к 24 месяцу наблюдения.

## Заключение

У пациентов с КМП улучшение состояния МК к 6 месяцу после имплантации системы MitraClip сопровождалось регрессом ремоделирования левых камер сердца и положительной динамикой ФВ ПЖ и ДЛА. Достигнутый эффект улучшения внутрисердечной гемодинамики сохранялся к 12 месяцу после клипирования МК. После 12 месяцев выявлены признаки ремоделирования ЛЖ без значимых изменений параметров МК и ЛП.

Транскатетерная реконструкция МК благоприятно влияла на клинично-функциональный показатели у пациентов с КМП: в периоды первых 6 месяцев и 6–12 месяцев после интервенционного лечения увеличивалась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода с сохранением высоких значений данных показателей к 24 месяцу наблюдения.

Наибольший размер эффекта клипирования МК достигнут по параметрам МК ( $r_w \geq 0,80$ ), показателям, характеризующим состояние ЛП ( $r_w = 0,50-0,79$ ) и результатам клинично-функциональных тестов (теста 6-минутной ходьбы ( $r_w = 0,98$ ) и пикового потребления кислорода ( $r_w = 0,96$ )). Через 24 после интервенционного лечения МН отмечены признаки «ускользания» эффекта обратного ремоделирования ЛЖ ( $r_w < 0,50$ ).

## REFERENCES

- Baumgartner H., Praz F., Milojevic M., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp de Cardiol*, 2017, vol. 71(2), pp. 110.

Таблица 4. Перечень показателей эффективности лечения в среднесрочном и отдаленном периодах наблюдения после эндоваскулярного лечения функциональной МН у пациентов с кардиомиопатией

	Показатель 6 месяцев	Размер эффекта (rw)		
		12 месяцев	24 месяца	
Эхокардио- графический	Объем митральной регургитации, мл	1,0***	0,89***	0,67**
	Vena contracta, мм	1,0***	0,85***	0,98***
	Глубина коаптации, мм	0,87***	0,85***	0,87***
	ERO, см <sup>2</sup>	0,89***	0,86***	0,88***
	КДР ЛЖ, мм	0,69**	0,66**	0,49*
	КСР ЛЖ, мм	0,69**	0,72**	0,46*
	КДО, мл	0,53**	0,55**	0,44*
	КСО, мл	0,64**	0,65**	0,49*
	Поперечный размер ЛП, мм	0,76**	0,70**	0,74**
	Объем ЛП, мл	0,75**	0,74**	0,66**
	Индекс объема ЛП	0,79**	0,77**	0,72**
	ФВ ПЖ, %	0,71**	0,70**	0,34*
	ДЛА, мм рт. ст.	0,72**	0,84***	0,45*
Клинично- функциональный	Тест шестиминутной ходьбы, м	0,98***	0,93***	0,97***
	Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин	0,96***	0,99***	0,83***
Лабораторный	NT-proBNP, пг/мл	0,79**	0,80***	0,49*

Примечания:

- 1\* – малый размер эффекта,  
2\*\* – средний размер эффекта,  
3\*\*\* – большой размер эффекта.

Table 4. List of treatment efficacy indicators in the mid-term and long-term follow-up periods after endovascular treatment of functional mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy

	Indicators 6 months	Effect size (rw)		
		12 months	24 months	
Echocardiographic	Mitral regurgitation volume, mL	1.0***	0.89***	0.67**
	Vena contracta, mm	1.0***	0.85***	0.98***
	Coaptation depth, mm	0.87***	0.85***	0.87***
	ERO, sm <sup>2</sup>	0.89***	0.86***	0.88***
	LV EDD, mm	0.69**	0.66**	0.49*
	LV ESD, mm	0.69**	0.72**	0.46*
	EDV, mL	0.53**	0.55**	0.44*
	ESV, mL	0.64**	0.65**	0.49*
	LA longitudinal dimension, mm	0.76**	0.70**	0.74**
	LA volume, mL	0.75**	0.74**	0.66**
	LA volume index	0.79**	0.77**	0.72**
	RVEF, %	0.71**	0.70**	0.34*
	Pulmonary artery pressure, mm Hg.	0.72**	0.84***	0.45*
Clinical and Functional	Six-minute walk test, m	0.98***	0.93***	0.97***
	Peak oxygen consumption, mL/kg/min	0.96***	0.99***	0.83***
Laboratory	NT-proBNP, pg/mL	0.79**	0.80***	0.49*

Note:

- 1\* – small effect size,  
2\*\* – medium effect size,  
3\*\*\* – large effect size.

- Feldman T., Kar S., Rinaldi M., Fail P., Hermiller J., Smalling R., Whitlow P.L., Gray W., Low R., Herrmann H.C., Lim S., Foster E., Glower D., EVEREST Investigators. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009, vol. 54(8), pp. 686–694. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.077.
- Feldman T., Kar S., Elmariah S., Smart S.C., Trento A., Siegel R.J., Apruzzese P., Fail P., Rinaldi M.J., Smalling R.W., Hermiller J.B., Heimansohn D., Gray W.A., Grayburn P.A.,

- Mack M.J., Lim D.S., Ailawadi G., Herrmann H.C., Acker M.A., Silvestry F.E., Foster E., Wang A., Glower D.D., Mauri L., EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 66(25), pp. 2844–2854. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.28.
4. Glower D.D., Kar S., Trento A., Lim D.S., Bajwa T., Quesada R., Whitlow P.L., Rinaldi M.J., Grayburn P., Mack M.J., Mauri L., McCarthy P.M., Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64(2), pp. 172–181. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.062.
  5. Stone G.W., Lindenfeld J., Abraham W.T., Kar S., Lim D.S., Mishell J.M., Whisenant B., Grayburn P.A., Rinaldi M., Kapadia S.R., Rajagopal V., Sarembock I.J., Brieke A., Marx S.O., Cohen D.J., Weissman N.J., Mack M.J., COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2018, vol. 379(24), pp. 2307–2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
  6. Obadia J.-F., Messika-Zeitoun D., Leurent G., Lung B., Bonnet G., Piriou N., Lefèvre T., Piot C., Rouleau F., Carrié D., Nejari M., Ohlmann P., Leclercq F., Saint Etienne C., Teiger E., Leroux L., Karam N., Michel N., Gilard M., Donal E., Trochu J.-N., Cormier B., Armoiry X., Boutitie F., Maucoort-Boulch D., Barnel C., Samson G., Guerin P., Vahanian A., Mewton N., MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2018, vol. 379(24), pp. 2297–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
  7. Adamo M., Godino C., Giannini C., Scotti A., Liga R., Currello S., Fiorina C., Chiari E., Chizzola G., Abbenante A., Visco E., Branca L., Fiorelli F., Agricola E., Stella S., Lombardi C., Colombo A., Petronio A.S., Metra M., Ettore F. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail*, 2019, vol. 21(2), pp. 196–204. doi: 10.1002/ehfj.1343.
  8. Geis N.A., Puls M., Lubos E., Zuern C.S., Franke J., Schueler R., von Bardeleben R.S., Boekstegers P., Ouarrak T., Zahn R., Ince H., Senges J., Katus H.A., Bekerredjian R. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, 2018, vol. 20(3), pp. 598–608. doi: 10.1002/ehfj.910.
  9. Neuss M., Schau T., Schoepp M., Seifert M., Holschermann F., Meyhofer J., Butter C. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2013, vol. 15(7), pp. 786–795. doi: 10.1093/eurjhf/hfs214.
  10. Swaans M.J., Bakker A.L.M., Alipour A., Post M.C., Kelder J.C., de Kroon T.L., Eefting F.D., Rensing B.J.W.M., Van der Heyden J.A.S. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, vol. 7(8), pp. 875–881. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.171.
  11. Velazquez E.J., Samad Z., Al-Khalidi H.R., Sangli C., Grayburn P.A., Massaro J.M., Stevens S.R., Feldman T.E., Krucoff M.W. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: a propensity-matched comparison. *Am Heart J*, 2015, vol. 170(5), pp. 1050–1059.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.004.
  12. Bokeriya L.A., Goluhova E.Z., Kochladze N.G., Aleksandrova S.A., Makarenko V.N., Serov R.A. Prognosticheskoe i klinicheskoe znachenie markerov remodelirovaniya predserdij pri fibrillyacii predserdij [Prognostic and clinical significance of atrial remodeling markers in atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*, 2004, no. 1, pp. 71–77. (in Russian).
  13. Silbiger, J.J. Novel pathogenetic mechanisms and structural adaptations in ischemic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, vol. 26(10), pp. 1107–1117. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.003.
  14. Silbiger, J.J. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J*, 2012, vol. 164(2), pp. 163–176. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.014.
  15. Andrianova A.M., Saidova M.A. Ishemicheskaya mitralnaya nedostatocnost': sovremennye kriterii ocenki po dannym transtorakalnoj ekhokardiografii [Ischemic mitral regurgitation: modern criteria of evaluation using transthoracic echocardiography]. *Lechebnoe delo (Moscow)*, 2015, no. 3, pp. 93–102. (in Russian).
  16. Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. Novye markery serdечноj nedostatocnosti: znachenie dlya diagnostiki i prognozirovaniya NT-proBNP i interlejkinovyh receptorov – chlenov semejstva ST2 [New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2]. *Kompleks. problemy serdечно-sosudistyh zabojevanij*, 2018, vol. 7(1), 94–101. (in Russian).
  17. Wood P. An appreciation of mitral stenosis – I. Clinical features. *Br Med J*, 1954, vol. 1(4870), pp. 1113–1124. doi: 10.1136/bmj.1.4870.1051
  18. Antunes M.J., Barlow J.B. Management of tricuspid valve regurgitation. *Heart*, 2007, vol. 93(2), pp. 271–276. doi: 10.1136/hrt.2006.095281.

Поступила: 05.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1845>

# ВЛИЯНИЕ ГИБЕРНИРОВАННОГО МИОКАРДА НА ПОСТИШЕМИЧЕСКУЮ ДИСФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ РЕПЕРФУЗИИ. Часть 1

Н.А. Шибeko, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, Ю.А. Белинская

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь  
matsuranat@mail.ru

УДК 616.127-005.8-089-06:616.124.2-008

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гибернирующий миокард, коронарное шунтирование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.А. Шибeko, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, Ю.А. Белинская. Влияние гибернированного миокарда на постисшемическую дисфункцию левого желудочка после хирургической коронарной реперфузии. Часть 1. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1845–1851.

На сегодняшний день хирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения являются наиболее эффективным методом лечения, который обеспечивает благоприятные отдаленные результаты, прогноз и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Поэтому основной вопрос кардиологов и кардиохирургов заключается в прогнозе функционального восстановления левого желудочка после реваскуляризации, так как стратегия лечения определяется оценкой рисков операционной летальности и периоперационных осложнений.

Для оценки влияния гибернирующего миокарда на результаты хирургического лечения выполнено проспективное исследование,

в которое включено 57 пациентов с ИБС и предстоящим коронарным шунтированием, пластикой или протезированием митрального клапана. Всем пациентам выполнялась стресс – магнитно-резонансная томография, с помощью которой оценивались как структурные, так и функциональные изменения, а также определялся функциональный резерв миокарда. Полученные данные позволяют объективно оценить операционный риск при кардиохирургических вмешательствах для предотвращения жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений и повышения эффективности хирургического лечения у лиц с ИБС.

## EFFECT OF HIBERNATING MYOCARDIUM ON POSTISCHEMIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AFTER SURGICAL CORONARY REPERFUSION. Part 1

N. Shybeko, L. Gelis, T. Rusak, Yu. Belinskaya

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

**Key words:** coronary heart disease, hibernating myocardium, coronary bypass grafting.

**FOR REFERENCES.** N. Shybeko, L. Gelis, T. Rusak, Yu. Belinskaya. Effect of hibernating myocardium on postischemic left ventricular dysfunction after surgical coronary reperfusion. Part 1. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1845–1851.

So far, surgical interventions with artificial circulation remain the most effective treatment method providing favorable long-term outcomes, prognosis and quality of life in patients with coronary heart disease (CHD). Therefore, the main issue of cardiologists and cardiac surgeons is the prognosis of functional recovery of the left ventricle after revascularization, as the treatment strategy is determined by the risk assessment of surgical mortality and perioperative complications.

In order to detect hibernating myocardium, we performed a prospective study including 57 patients with CHD and upcoming coronary bypass

grafting, mitral valve plasty or prosthesis. All patients underwent stress magnetic resonance imaging, which allowed noninvasive assessment of both structural and functional changes, as well as determination of myocardial functional reserve. The obtained data will allow us to objectively assess the surgical risk during cardiac surgical interventions, which is very important for the prevention of life-threatening cardiovascular complications, as well as increasing the efficiency of surgical treatment in patients with CHD.

## Введение

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении болезней системы кровообращения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеет высокий удельный вес в структуре заболеваемости и смертности населения не только в Республике Беларусь, но и во всем мире. На сегодняшний день хирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения являются наиболее эффективными методом лечения, который обеспечивает благоприятные отдаленные результаты, прогноз и качество жизни пациентов [1, 2, 3].

Одним из наиболее значимых факторов операционного риска является фракция выброса левого желудочка (ЛЖ). Так, операционный риск у пациентов с выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса ЛЖ < 35 %) намного выше, чем у лиц с сохранной сократительной способностью миокарда, поэтому важнейшим этапом предоперационного обследования является определение жизнеспособности миокарда [4, 5, 6].

«Гибернация миокарда» – это компенсаторно-приспособительный процесс к хроническому дефициту кислорода на фоне длительной ишемии миокарда. В гибернирующем миокарде имеется прямая взаимосвязь между миокардиальным кровотоком и сократительной функцией. Как долго миокард может оставаться жизнеспособным на фоне длительного снижения кровотока остается неизвестным [7]. В ряде исследований было показано, что прогноз у пациентов с ишемической дисфункцией во многом зависит от величины объема жизнеспособного миокарда. Кроме этого, пациенты с дисфункциональным, но жизнеспособным миокардом лучше переносят хирургическое вмешательство, с меньшим количеством осложнений и более коротким периодом реабилитации. При этом отдаленный прогноз операций реваскуляризации лучше только в случае выявления перед операцией сократительного резерва.

В этой связи особую роль играет гибернированный миокард, как фактор прогноза результатов коронарного шунтирования у пациентов с ишемической дисфункцией левого желудочка. Следовательно, ранняя диагностика и своевременное влияние на обратимую дисфункцию миокарда является перспективным направлением в лечении ИБС. В этой связи актуальной является идентификация жизнеспособного миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая дает возможность неинвазивно оценить не только структурные и функциональные изменения, но и определить функциональный резерв миокарда [8].

Кроме этого, актуальной проблемой в кардиохирургии, является проблема верификации

реперфузионных повреждений ишемизированного миокарда после реваскуляризации [9]. Выраженность реперфузионной сократительной дисфункции миокарда определяется продолжительностью ишемического периода, тяжестью (полная или неполная) ишемии, степенью восстановления кровотока после хирургического вмешательства, скоростью восстановления коронарной перфузии, объемом ишемизированного миокарда и нестабильностью гемодинамических нарушений.

В связи с этим, сохраняется актуальной дооперационная количественная оценка распространенности и тяжести ишемического повреждения миокарда с помощью МРТ [10], которая позволит с большей точностью оценивать контрактильную функцию гибернирующего миокарда, играющего важнейшую роль в развитии кардиохирургических осложнений.

## Материал и методы

В проспективное исследование включено 57 пациентов с ИБС и предстоящим хирургическим лечением в условиях искусственного кровообращения. Кардиохирургические вмешательства выполнены по стандартной методике из срединной стернотомии в условиях нормотермии 34–36 °С искусственным кровообращением или на работающем сердце. При проведении операций на «сухом» сердце применялся комплексный метод защиты миокарда на основе крови.

Всем пациентам исходно проводились общепринятые клинично-инструментальные и лабораторные обследования, включавшие в себя сбор анамнестических данных, физикальные исследования, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), а также коронароангиографию (КАГ). Оценивались характер и степень поражения коронарного русла по шкале Syntax. Комплекс клинично-лабораторных исследований проводился исходно, а также на 1 и 7 сутки после оперативного лечения.

Для оценки кровотока в коронарных шунтах (артериальных и венозных) использовалось ультразвуковое доплерографическое исследование (флоуметрия), при котором оценивались средняя скорость кровотока по шунтам, пульсовой индекс.

Ишемическая дисфункция миокарда оценивалась с помощью чреспищеводного эхокардиографического (ЧП-ЭХО) исследования, которое выполнялось исходно и интраоперационно.

Для визуальной оценки дисфункционального миокарда всем пациентам исходно выполняли МРТ сердца. Исследование осуществлялось на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera

с индукцией магнитного поля 1.5 Т, снабженном системой синхронизации сканирования с ЭКГ. Протокол сканирования включал импульсные последовательности: HASTE для оценки анатомии сердца, кино-MPT (Cine) для оценки функциональных параметров сердца. В качестве контрастирующего агента применялся Gd-содержащий контрастный препарат в дозе 0,2-0,3 ммоль/кг со скоростью потока 5 мл/с. Толщина срезов 6–8 мм. Для визуализации сердца использовались стандартные сердечные проекции: 4-х и 2-х камерная проекция по длинной оси левого желудочка, по короткой оси, в плоскости выходного тракта ЛЖ в течение одной задержки дыхания на фазе вдоха. Все выявленные изменения фиксировались по сегментам с использованием 17-сегментной схемы «бычий глаз» с расчетом индекса нарушения региональной сократимости. Индекс рассчитывался как отношение суммы баллов нарушения локальной сократимости каждого сегмента левого желудочка к количеству анализируемых сегментов: нормокинез – 1 балл; гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла, дискинез – 4 балла. Учитывая тот факт, что толщина зоны контрастирования напрямую зависит от глубины поражения миокарда, оценивался индекс трансмуральности, который характеризует отношение толщины слоя поврежденного миокарда к толщине миокарда в целом.

Далее пациенту выполнялось стресс-MPT (внутривенно вводили малые дозы добутамина (5–10 мг/кг/мин) с целью выявления гибернирующего миокарда. Жизнеспособными считали те сегменты, где визуализировалось улучшение показателя локальной сократимости на 1 балл и более, а также регистрировался прирост фракции выброса ЛЖ. Пробу считали отрицательной, если отсутствовал прирост систолического утолщения миокарда.

MPT с гадолинием выполнялось повторно на 7-е сутки после оперативного лечения для визуализации реперфузионных повреждений миокарда.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA 10.0 for Windows.

## Результаты

57 пациентам было выполнено оперативное вмешательство: коронарное шунтирование – 34 пациента (59,6%) и у 23 (40,4%) пациентов в дополнение к реваскуляризации миокарда выполнена пластика или протезирование митрального клапана. Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 38 (66,7%) пациентов,

у которых по данным стресс-MPT был выявлен жизнеспособный (гибернирующий) миокард, 2-ю группу составили 19 (33,3%) человек с отрицательной фармакологической пробой, что указывает на преобладание фиброза миокарда.

Исходно группы сопоставимы по возрасту и полу. Так, средний возраст пациентов 1-ой группы составил ( $56,8 \pm 6,7$ ) лет и ( $58,7 \pm 5,5$ ) лет во 2-ой группе ( $p > 0,05$ ). Кроме этого, группы были сопоставимы по функциональным классам (ФК) стенокардии и сердечной недостаточности (ФК NYHA), а также по фракции выброса ЛЖ. Достоверные различия были установлены по анамнестическим данным (артериальная гипертензия и количество перенесенных инфарктов миокарда).

Кроме клинично-анамнестических признаков, исходно оценивалась ангиографическая характеристика пациентов. При анализе КАГ гемодинамически значимыми считались стенозы коронарных артерий (КА) более 75%, стеноз ствола левой коронарной

Таблица 1. Клинично-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия жизнеспособного миокарда

Показатель	1-ая группа пациентов (пациенты с жизнеспособным миокардом) (n = 38)	2-ая группа пациентов (пациенты с неидентифицированным жизнеспособным миокардом) (n = 19)
Средний возраст, лет	$56,8 \pm 6,7$	$58,7 \pm 5,5$
ФК стенокардии напряжения	$2,35 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,7$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (29%)	4 (63,2%)*
ФК NYHA	$2,4 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,5$
Фракция выброса левого желудочка, %	$36,8 \pm 8,5$	$38,0 \pm 9,3$
Сахарный диабет, n (%)	9 (23,7%)	5 (26,3%)
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (39,5%)	16 (84,2%)*
ХПН, n (%)	5 (13,2%)	3 (15,8%)

Примечание – \* Достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Table 1. Clinical and anamnestic parameters of patients according to the presence of viable myocardium

Parameters	Group 1 (patients with viable myocardium) (n = 38)	Group 2 (patients with negative viability assessment) (n = 19)
Mean age, years	$56.8 \pm 6.7$	$58.7 \pm 5.5$
Stable angina FC	$2.35 \pm 0.8$	$2.3 \pm 0.7$
History of MI, n (%)	11 (29%)	4 (63.2%)*
NYHA FC	$2.4 \pm 0.7$	$2.5 \pm 0.5$
Left ventricular ejection fraction, %	$36.8 \pm 8.5$	$38.0 \pm 9.3$
Diabetes mellitus, n (%)	9 (23.7%)	5 (26.3%)
Arterial hypertension, n (%)	15 (39.5%)	16 (84.2%)*
Chronic kidney disease, n (%)	5 (13.2%)	3 (15.8%)

Note \* – statistical significance between groups ( $p < 0.05$ ). FC, functional class; MI, myocardial infarction.

Таблица 2. Исходная ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия жизнеспособного миокарда

Показатель	1-ая группа пациентов (пациенты с жизнеспособным миокардом) (n = 38)	2-ая группа пациентов (пациенты с неидентифицированным жизнеспособным миокардом) (n = 19)
СПАС, %	102,6 ± 12,5	109,8 ± 9,6
Среднее количество пораженных артерий	3,08 ± 1,02	3,1 ± 0,9
Характеристика поражения коронарного русла, n (%)		
1-сосудистое	4 (10,6%)	2 (10,5%)
2-сосудистое	8 (21%)	4 (21,1%)
3-сосудистое	17 (44,7%)	9 (47,3%)
4-сосудистое и более	9 (23,7%)	4 (21,1%)
EuroSCORE II, %	5,2 ± 1,4	5,5 ± 2,2
SYNTAX Score, балл	16,8 ± 3,6	28,4 ± 2,4*

Примечание – \* Достоверность различий между группами (p < 0,05).

Table 2. Baseline angiographic parameters of patients according to the presence of viable myocardium

Parameters	Group 1 (patients with viable myocardium) (n = 38)	Group 2 (patients with negative viability assessment) (n = 19)
Total coronary artery lesion, %	102.6 ± 12.5	109.8 ± 9.6
Average number of damaged arteries	3.08 ± 1.02	3.1 ± 0.9
Characteristics of coronary lesion, n (%)		
1 vessel	4 (10.6%)	2 (10.5%)
2 vessels	8 (21%)	4 (21.1%)
3 vessels	17 (44.7%)	9 (47.3%)
4 or more vessels	9 (23.7%)	4 (21.1%)
EuroSCORE II, %	5.2 ± 1.4	5.5 ± 2.2
SYNTAX Score, points	16.8 ± 3.6	28.4 ± 2.4*

Note \* – statistical significance between groups (p < 0.05).

Таблица 3. Исходные показатели эхокардиографии в зависимости от наличия жизнеспособного миокарда

Показатель	1-ая группа пациентов (пациенты с жизнеспособным миокардом) (n = 38)	2-ая группа пациентов (пациенты с неидентифицированным жизнеспособным миокардом) (n = 19)
Конечно-систолический объем, мл	138,4 ± 55,4	141,6 ± 61,8
Конечно-систолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	71,9 ± 28,4	73,1 ± 30,2
Конечно-диастолический объем, мл	218,8 ± 59,1	223,1 ± 56,0
Конечно-диастолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	110,8 ± 33,4	113,6 ± 32,8
Конечно-диастолический диаметр, мм	65,6 ± 7,4	68,8 ± 5,6
Конечно-систолический диаметр, мм	54,8 ± 6,5	58,2 ± 6,8
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	121,8 ± 15,0	146,4 ± 12,0
Индекс относительной толщины стенки ЛЖ	0,34 ± 0,08	0,76 ± 0,08
Фракция выброса левого желудочка, %	36,8 ± 8,5	38,0 ± 9,3
Индекс локальной сократимости, баллы	1,88 ± 0,4	1,89 ± 0,2

Примечание – \* Достоверность различий между группами (p < 0,05).

артерии (ЛКА) более 50%. Признаки стенозирующего атеросклероза коронарных артерий были выявлены в обеих группах. Количество пораженных артерий и суммарное поражение коронарных артерий (СПАС), а также прогнозируемый операционный риск по шкале EuroSCORE II достоверных различий не имели. Достоверная разница была установлена только по количеству баллов SYNTAX Score (таблица 2), что обусловлено тем, что шкала SYNTAX учитывает не только анатомическое и сегментарное поражение коронарных артерий, но и диаметр, длину стенозов, наличие кальцификации и тромбоза, а также извитость и диаметром коронарных артерий < 2 мм.

Для оценки исходного функционального состояния ЛЖ всем пациентам исходно выполнялась эхокардиография. В основном исходные эхокардиографические показатели не имели достоверного различия в группах, за исключением показателей концентрического ремоделирования миокарда. Пациенты с отсутствием жизнеспособного миокарда имели более высокие показатели индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 146,4 ± 12,0 г/м<sup>2</sup> и относительной толщины стенки ЛЖ – 0,76 ± 0,08 в сравнение с пациентами у которых не выявили жизнеспособный миокард (121,8 ± 15,0 г/м<sup>2</sup> и 0,34 ± 0,08 соответственно, p < 0,05) (таблица 3).

Характерные для кардиохирургических пациентов гипертрофия миокарда и поражение коронарных артерий в результате исходного патологического процесса повышают чувствительность миокарда к ишемическим и реперфузионным повреждениям. В гипертрофированных желудочках повышен трансмуральный градиент, утолщение стенок желудочков механически усложняет реперфузию, что предрасполагает к ишемическому повреждению субэндокардиального слоя. Поэтому артериальная гипертензия с выраженной гипертрофией ЛЖ и коморбидными состояниями является дополнительным фактором развития необратимых ишемически-реперфузионных повреждений при кардиохирургических вмешательствах. Особенно чувствителен к ишемии миокард у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, декомпенсированными пороками сердца и нестабильной гемодинамикой.

Кроме этого, всем пациентам первым этапом исходно выполнялось МРТ-сердца с гадолинием, где определялся общий процент фиброза миокарда по индексу трансмуральности (отношение толщины слоя поврежденного миокарда к толщине миокарда в целом) (рисунок). Затем вторым этапом вводился добутамин для определения гиперинформированного (жизнеспособного) миокарда.

Так, основная половина пациентов с жизнеспособным миокардом имели общий процент фиброза до 25% ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе без жизнеспособного миокарда преобладал процент фиброза  $> 50\%$  ( $p < 0,05$ ), фиброз миокарда от 25% до 50% встречался как при наличии гибернирующего миокарда, так и без него. Поэтому далее для выявления связи между процентом фиброза и наличием жизнеспособного миокарда был проведен корреляционный анализ (таблица 4).

Таблица 4. Взаимосвязь индекса трансмуральности миокарда с наличием гибернирующего миокарда (по данным МРТ и стресс-МРТ)

Индекс трансмуральности	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
До 25%	0,78	0,02
25–50%	0,58	$< 0,05$
Более 50%	0,37	$< 0,05$

Table 4. Correlation of myocardial transmural index with the presence of hibernating myocardium (based on MRI and stress-MRI data)

Transmurality index	Spearman, Kendall correlation (r)	p
$< 25$	0.78	0.02
25–50	0.58	$< 0.05$
$> 50$	0.37	$< 0.05$

При анализе данной взаимосвязи установлена сильная корреляционная связь между гибернирующим миокардом и количеством общего фиброза до 25% ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,02$ ), а также умеренная – с фиброзом 25%-50% ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), что позволяет предполагать, что миокард в данной группе является частично жизнеспособным, однако при этом остается спорным вопрос об эффективности хирургического лечения у данной категории пациентов.

По операционным характеристикам пациенты обеих групп достоверно не различались (таблица 5), соответственно их влияния на постишемическую дисфункцию миокарда установлено не было у данной категории пациентов.

При анализе показателей интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии во всех группах зарегистрирована постишемическая дисфункция ЛЖ, которая проявлялась увеличением объемов и размеров ЛЖ, индекса локальной сократимости (ИЛС), снижением фракции выброса ЛЖ, однако достоверность была установлена только в группе пациентов с отрицательной добутаминовой пробой, при которой не был выявлен жизнеспособный миокард (таблица 6),

Table 3. Baseline echocardiographic parameters according to the presence of viable myocardium

Parameters	Group 1 (patients with viable myocardium) (n = 38)	Group 2 (patients with negative viability assessment) (n = 19)
End-systolic volume, ml	138.4 ± 55.4	141.6 ± 61.8
End-systolic index, ml/m <sup>2</sup>	71.9 ± 28.4	73.1 ± 30.2
End-diastolic volume, ml	218.8 ± 59.1	223.1 ± 56.0
End-diastolic index, ml/m <sup>2</sup>	110.8 ± 33.4	113.6 ± 32.8
End-diastolic dimension, mm	65.6 ± 7.4	68.8 ± 5.6
End-systolic dimension, mm	54.8 ± 6.5	58.2 ± 6.8
LV MMI, g/m <sup>2</sup>	121.8 ± 15.0	146.4 ± 12.0
LV RWT	0.34 ± 0.08	0.76 ± 0.08
LVEF, %	36.8 ± 8.5	38.0 ± 9.3
Regional contractility index, points	1.88 ± 0.4	1.89 ± 0.2

Note \* – statistical significance between groups ( $p < 0.05$ ). LV MMI, left ventricular myocardial mass index; LV RWT, left ventricular relative wall thickness; LVEF, left ventricular ejection fraction.

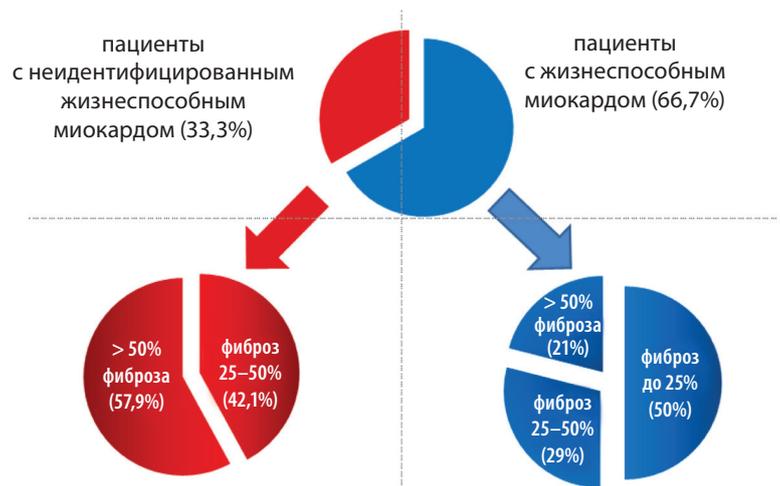


Рисунок. Исходные данные МРТ

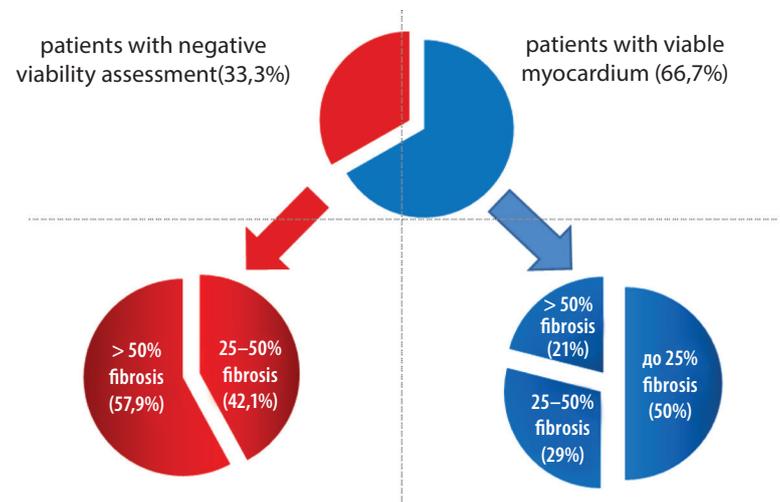


Figure. Baseline MRI data

Таблица 5. Интраоперационная характеристика пациентов

Показатель	1-ая группа пациентов (пациенты с жизнеспособным миокардом) (n = 38)	2-ая группа пациентов (пациенты с неидентифицированным жизнеспособным миокардом) (n = 19)
Полнота реваскуляризации, %	92,8	94,4
Время ишемии миокарда, мин	142,6 ± 26,0	138,5 ± 22,4
Время искусственного кровообращения, мин	164,2 ± 23,2	166,5 ± 28,4
Среднее число дистальных анастомозов	2,72 ± 1,02	2,79 ± 0,9
Скорость кровотока по шунтам, мл/мин	33 ± 5	36 ± 4
Пульсовой индекс	4,7 ± 0,7	4,9 ± 0,6

Примечание – \* Достоверность различий между группами (p < 0,05).

Table 5. Intraoperative parameters of patients

Parameters	Group 1 (patients with viable myocardium) (n = 38)	Group 2 (patients with negative viability assessment) (n=19)
Revascularization completeness, %	92.8	94.4
Myocardial ischemia time, min	142.6 ± 26.0	138.5 ± 22.4
Artificial circulation time, min	164.2 ± 23.2	166.5 ± 28.4
Average number of distal anastomoses	2.72 ± 1.02	2.79 ± 0.9
Blood flow rate by shunt, ml/min	33 ± 5	36 ± 4
Pulsation index	4.7 ± 0.7	4.9 ± 0.6

Note \* – statistical significance between groups (p < 0.05).

т.е. развитие дисфункции миокарда зависит не только от объема исходного фиброза миокарда, но и от площади гиберации.

Кроме этого, постишемическая дисфункция миокарда ЛЖ была зарегистрирована после хирургического лечения как в 1-ой, так и во 2-ой группе пациентов, которая проявилась в раннем послеоперационном периоде острой сердечной недостаточностью (ОСН), потребовавшей установки экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), жизнеугрожающими нарушениями ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), приведшая в некоторых случаях к летальному исходу (таблица 7). При этом и нарушения ритма, и ОСН достоверно чаще регистрировались в группе без выявленного жизнеспособного миокарда (p < 0,05), в этой же группе достоверно выше была периоперационная летальность (p < 0,05).

Кроме этого, у одного пациента из 1-ой группы развился периоперационный инфаркт миокарда вследствие тромбоза шунта.

Таким образом, наиболее частым осложнением при хирургическом лечении ИБС у пациентов с неидентифицированным жизнеспособным миокардом является ОСН, которая приводит к увеличению периоперационной летальности.

Таблица 6. Показатели чреспищеводной эхокардиографии в зависимости от наличия жизнеспособного миокарда

Показатель	1-ая группа пациентов (пациенты с жизнеспособным миокардом) (n = 38)		2-ая группа пациентов (пациенты с неидентифицированным жизнеспособным миокардом) (n = 19)	
	Исходно	Интра-операционно	Исходно	Интра-операционно
Конечно-систолический объем, мл	136,7 ± 55,4	139,8 ± 58,24	138,2 ± 58,8	159,6 ± 61,6*
Конечно-систолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	65,8 ± 31,4	67,4 ± 29,3	64,3 ± 27,2	74,2 ± 28,5*
Конечно- диастолический объем, мл	198,8 ± 59,3	204,5 ± 37,0	197,9 ± 61,0	223,8 ± 64,0*
Конечно- диастолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	105,4 ± 34,4	107,6 ± 38,5	103,6 ± 31,7	112,8 ± 34,7*
Фракция выброса ЛЖ, %	36,5 ± 9,5	34,7 ± 6,5	37,7 ± 10,0	29,0 ± 8,8*
Индекс локальной сократимости, баллы, баллы	1,83 ± 0,5	1,85 ± 0,1	1,85 ± 0,4	2,12 ± 0,2*

Примечание – \* Достоверность различий между группами (p < 0,05).

Table 6. Transesophageal echocardiography parameters according to the presence of viable myocardium

Parameters	Group 1 (patients with viable myocardium) (n = 38)		Group 2 (patients with negative viability assessment) (n=19)	
	Baseline	Intraoperative	Baseline	Intraoperative
End-systolic volume, ml	136.7 ± 55.4	139.8 ± 58.24	138.2 ± 58.8	159.6 ± 61.6*
End-systolic index, ml/m <sup>2</sup>	65.8 ± 31.4	67.4 ± 29.3	64.3 ± 27.2	74.2 ± 28.5*
End-diastolic volume, ml	198.8 ± 59.3	204.5 ± 37.0	197.9 ± 61.0	223.8 ± 64.0*
End-diastolic index, ml/m <sup>2</sup>	105.4 ± 34.4	107.6 ± 38.5	103.6 ± 31.7	112.8 ± 34.7*
LVEF, %	36.5 ± 9.5	34.7 ± 6.5	37.7 ± 10.0	29.0 ± 8.8*
Regional contractility index, points	1.83 ± 0.5	1.85 ± 0.1	1.85 ± 0.4	2.12 ± 0.2*

Note \* – statistical significance between groups (p < 0.05).

## Заклучение

1. Дооперационными факторами, связанным с наличием гибернирующего миокарда, являются количество баллов по шкале SYNTAX Score, эхокардиографические показатели (индекс массы миокарда левого желудочка и относительной толщины стенки левого желудочка) ( $p < 0,05$ ).

2. Установлена тесная взаимосвязь между гибернирующим миокардом и количеством фиброза (при фиброзе до 25% – сильная корреляционная связь ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,02$ ), умеренная – с фиброзом 25%-50% ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ )).

3. Наличие жизнеспособного миокарда связано с меньшим количеством сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений ( $p < 0,05$ ).

4. Дооперационная оценка жизнеспособного миокарда необходима при стратификации операционного риска у лиц с ИБС, что важно для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и повышения эффективности хирургического лечения у лиц с ишемической болезнью сердца.

5. Для прогноза необходимо рассчитывать не только процент фиброза, но и объем жизнеспособного миокарда в целом, что позволит расширить показания к реваскуляризации миокарда в группе пациентов с фиброзом 25%-50%.

## REFERENCES

- Bokerija, L.A., Gudkova R.G. Itogi nauchnyh issledovanij po probleme serdechno-sosudistoj hirurgii v 2008g [Results of scientific research on the problem of cardiovascular surgery in 2008]. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 2009, no. 6, pp. 14-8. (in Russian).
- Bokerija, L.A., Gudkova R.G. Serdechno-sosudistaja hirurgija – 2014; Bolezni i vrozhdenne anomalii sistemy krovoobrashhenija [Cardiovascular surgery – 2014; Diseases and congenital anomalies of the circulatory system]. Moscow: Nauchnyj centr serdechno-sosudistoj hirurgii RAMN, 2015, 225 p. (in Russian).
- Booth J., Clayton T., Pepper J., Nugara F., Flather M., Sigwart U., Stables R.H.; SoS Investigators. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation*, 2008, vol. 118, no. 4, pp. 381-388. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739144.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihyanopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Shumovec V.V., Shket A.P., Grinchuk I.I., Uss N.L., Sevrak T.V., Ostrovskij Ju.P. Rol' narushenij lokal'noj sokratimosti miokarda levogo zheludochka u pacientov s umerennoj ishemicheskoj mitral'noj nedostatochnostju [The role of disorders

Таблица 7. Послеоперационные осложнения в зависимости от наличия жизнеспособного миокарда

Осложнение	1-ая группа пациентов (пациенты с жизнеспособным миокардом) (n = 38)	2-ая группа пациентов (пациенты с неидентифицированным жизнеспособным миокардом) (n = 19)
ОСН, n (%)	4 (10,5%)	10 (52,6%)*
Из них:		
инотропная поддержка более 24 ч, n	4	10
установка ЭКМО, n (%)	0	2
Жизнеугрожающие нарушения ритма, n (%)	7 (18,4%)	9 (47,4%)*
Летальность, n (%)	0	2 (10,5%)*

Примечание – \* Достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Table 7. Postoperative complications according to the presence of viable myocardium

Complications	Group 1 (patients with viable myocardium) (n = 38)	Group 2 (patients with negative viability assessment) (n = 19)
Acute heart failure, n (%)	4 (10.5%)	10 (52.6%)*
Of which:		
inotropic support > 24 h, n	4	10
ECMO setup, n (%)	0	2
Life-threatening rhythm disturbances, n (%)	7 (18.4%)	9 (47.4%)*
Mortality, n (%)	0	2 (10.5%)*

Note \* – statistical significance between groups ( $p < 0.05$ ).

of local contractility of the myocardium of the left ventricle in patients with moderate ischemic mitral insufficiency]. *Kardiologija v Belarusi*, 2017, vol. 9, no. 6, pp. 1127-1116. (in Russian).

- Bokerija L.A., Aslanidi I.P., Shurupova I.V., Muhortova O.V., Derevjanko E.P., Merzljakov V.Ju., Kljuchnikov I.V., Goluhova E.Z., Nikitina T.G. Gibernirovannyj miokard kak faktor prognoza blizhajshih rezul'tatov koronarnogo shuntirovanija u bol'nyh s ishemicheskoj disfunkciej levogo zheludochka [Hibernated myocardium as a prognostic factor for immediate results of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic dysfunction of left ventricle]. *Klinicheskaja fiziologija krovoobrashhenija*, 2011, no. 1, pp. 31-39. (in Russian).
- Tang W.H., Francis G.S. The Year in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 50, no. 24, pp. 2344-2351. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.015.
- Kramer C.M., Barkhausen J., Flamm S.D., Kim R.J., Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 91-101. doi: 10.1186/1532-429X-15-91.
- Shibeko N.A., Gelis L.G., Rusak T.V. Diagnosticheskie priznaki reperfuzyonno-go povrezhdenija miokarda pri koronarnom shuntirovanii [Diagnostic signs of myocardial reperfusion injury after coronary artery bypass grafting]. *Neotlozhnaja kardiologija i kardiavaskuljarnye riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1167-1171. doi: 10.51922/2616633X.2021.5.2.1167. (in Russian).
- Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A., Shibeko N.A. MRT-diagnostika ishemicheskogo i reperfuzyonno-go povrezhdenija miokarda u lic s ostrym koronarnym sindromom [MRI-diagnostics of myocardial ischemic and reperfusion injury in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologija v Belarusi*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 6-21. doi: 10.34883/PL.2020.12.1.001. (in Russian).

Поступила: 11.03.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1852>

# ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА МАЛОГО СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова, М.И. Бушкевич, Н.С. Петрович

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск  
doc\_pomka@mail.ru

УДК 616.12-089-005.2-039.71:612.13

**Ключевые слова:** кардиохирургия, механическая поддержка кровообращения, искусственное кровообращение, посткардиотомный синдром малого сердечного выброса.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова, М.И. Бушкевич, Н.С. Петрович. Частота, факторы риска и предикторы развития синдрома малого сердечного выброса после операций на открытом сердце. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1852–1858.

**Цель.** Изучить частоту и определить предикторы развития посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса после операций в условиях искусственного кровообращения.

**Методы.** Проведено ретроспективное, наблюдательное исследование по типу «случай-контроль» в РНПЦ «Кардиология» за период 2015–2017 гг. В исследование включено 1540 пациентов, которым были выполнены операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. Из них у 46 пациентов интраоперационно и в ранний послеоперационный период развился посткардиотомный синдром малого сердечного выброса (ПСМСВ), рефрактерный к медикаментозной терапии, в связи с чем была подключена механическая поддержка кровообращения (исследуемая группа), группу сравнения составили 1494 пациента.

**Результаты.** Частота развития ПСМСВ после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения составила 2,98%. Пре-

дикторами развития ПСМСВ являются: повторная операция на сердце ОШ = 3,65 (95% ДИ 1,40–9,51), выполнение операции в острый период (30 дней) инфаркта миокарда ОШ = 7,20 (95% ДИ 2,25–23,01), класс сердечной недостаточности по NYHA III/IV, ОШ = 2,38 (95% ДИ 1,30–4,37) и дооперационный индекс локальной сократимости более 1,81, ОШ = 2,92 (95% ДИ 1,50–5,68).

**Заключение.** Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса по-прежнему остается большой проблемой в кардиохирургии. Несмотря на современные методы защиты миокарда и механической поддержки кровообращения (МПК), госпитальная летальность остается крайне высокой и достигает 60–80%. Прогнозирование на основании предиктивных моделей позволит своевременно выбрать необходимый вид МПК, снизить частоту развития полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов хирургического лечения.

## INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME AFTER OPEN HEART SURGERY

R. Yarosh, L. Shestakova, M. Bushkevich, N. Petrovich

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

**Key words:** cardiac surgery, mechanical circulatory support, cardiopulmonary bypass, postcardiotomy low cardiac output syndrome.

**FOR REFERENCES.** R. Yarosh, L. Shestakova, M. Bushkevich, N. Petrovich. Incidence and risk factors for low cardiac output syndrome after open heart surgery. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1852–1858.

**Purpose.** To study the incidence and to determine predictors of postcardiotomy low cardiac output syndrome after open-heart surgery.

**Methods.** A retrospective, observational case-control study was conducted at the Republican Scientific and Practical Center of Cardiology for the period 2015–2017. The study included 1,540 patients who underwent open-heart surgery. Intraoperatively and in early postoperative period, 46 patients developed postcardiotomy low cardiac output syndrome (PCLCOS) refractory to drug therapy, followed by mechanical circulatory support (the study group), the comparison group consisted of 1,494 patients.

**Results.** The incidence of PCLCOS was 2.98%. The predictors of PCLCOS included the following: reoperation OR = 3.65 (95% CI 1.40–9.51), myocardial

infarction (30 days) before operation OR = 7.20 (95% CI 2.25–23.01), heart failure NYHA class III/IV OR = 2.38 (95% CI 1.30–4.37), and preoperative local contractility index more than 1.81, OR = 2.92 (95% CI 1.50–5.68).

**Conclusion.** Postcardiotomy low cardiac output syndrome is still a big issue in cardiac surgery. Despite modern methods of myocardial protection and mechanical circulatory support (MCS), hospital mortality remains extremely high, up to 80%. Prognosis based on predictive models will allow timely selection of the required type of MCS, reducing the incidence of multiple organ failure, and, as a result, adverse outcomes of surgical treatment.

## Введение

Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса (ПСМСВ) является потенциальным осложнением у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце. Существует множество синонимов данной патологии: посткардиотомная сердечная недостаточность, острая кардиоваскулярная дисфункция, посткардиотомный шок, послеоперационная дисфункция миокарда [1]. Встречаемость данного синдрома, по данным разных авторов, варьирует в диапазоне 3–45% и зависит от критериев определения данного состояния [1–3]. На основании консенсуса организаций и сообществ: EACTS, ELSO, STS, AATS, посткардиотомный синдром малого сердечного выброса был определен как отсутствие возможности отлучить пациента от искусственного кровообращения или развитие стойкого кардиогенного шока, при условии использования кардиотонических и вазопрессорных препаратов в максимальных дозировках [4]. Даже при современном уровне технологий в кардиохирургии, летальность при ПСМСВ остается крайне высокой и достигает 60–80% [5, 6].

**Цель.** Изучить частоту развития синдрома малого сердечного выброса после операций на открытом сердце и выявить предикторы его развития.

## Материалы и методы

В РНПЦ «Кардиология» за 2015–2017 гг. в условиях искусственного кровообращения было выполнено 1731 операций. Из них из исследования были исключены следующие типы операции: ортотопическая трансплантация сердца – 72, иссечение выходного тракта левого желудочка – 23, протезирование дуги аорты – 24, удаление опухолей сердца – 16, имплантация длительного обхода левого желудочка – 10, изолированная пластика дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки – 44, пластика трехстворчатого клапана – 2. Таким образом, в исследование включено 1540 пациента, которым были выполнены операции на открытом сердце. В ранний послеоперационный период и интраоперационно у 46 пациентов развился посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, рефрактерный к медикаментозной терапии. Пациентам с ПСМСВ была подключена механическая поддержка кровообращения (исследуемая группа), в группу сравнения вошли 1494 пациента.

Критерии определения посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса были следующие [7]:

1. Подключение механической поддержки кровообращения (МПК): экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), внутриаортальной баллонной контрапуль-

сации (ВАБК), обхода левого/правого желудочка вследствие невозможности отлучения пациента от искусственного кровообращения.

2. Инфузия более двух инотропных препаратов в средних терапевтических дозах (добутамин > 5 мкг/кг/мин, адреналин > 0,05 мкг/кг/мин, милринон > 0,3 мкг/кг/мин и норадреналин > 0,04 мкг/кг/мин) для достижения систолического артериального давления (АД) более 90 мм рт. ст., среднего АД более 60 мм рт. ст. в условиях нормоволемии.

Острый инфаркт миокарда верифицировался на основании одного из следующих критериев: новые значительные изменения сегмента ST-T или новая блокада левой ножки пучка Гиса; клинические симптомы ишемии; появление новых зон нарушенной сократимости миокарда; появление патологического зубца Q; выявление на ангиографии интракоронарного тромбоза.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате «Vivid Five» по стандартной методике. Оценка объемов и фракции выброса левого желудочка производилась методом Симпсона в Б-режиме.

Анализ полученных результатов проведен при помощи программ: IBM SPSS Statistics (IBM Company, версия 23), STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5), MedCalc (MedCalc Software, версия 20), Microsoft Office Excel 2016. Представление данных с нормальным распределением как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение, достоверность проверялась при помощи критерия t-Стьюдента. Данные с ненормальным распределением, описывались с помощью медианы (Me), а также 25% и 75% перцентилей. Непараметрический анализ качественных признаков выполнен при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона. Предикторы были определены на основании логистической регрессии. Достоверными различия считались с  $p < 0,05$  (5%).

## Результаты

В РНПЦ Кардиология за период 2015–2017 гг. проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 1540 пациента. Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса развился у 2,98% пациентов ( $n = 46$ ) – исследуемая группа (ИГ). Группу контроля составили 1494 пациента. Механическая поддержка кровообращения была подключена всем пациентам в исследуемой группе, ввиду отсутствия возможности отлучения пациента от искусственного кровообращения: внутриаортальная баллонная контрапульсация – 67,4% ( $n = 31$ ), экстракорпоральная мембранная оксигенация – 17,4% ( $n = 8$ ), комбинация методов механической поддержки кровообращения понадобилась – 15,2% ( $n = 7$ ). Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика групп

Параметр	Исследуемая группа ПСМСВ	Контрольная группа	Значимость
Количество наблюдений	46	1494	–
Пол (м)	35 (76,1%)	1053 (70,4%)	0,51
Возраст	61 [56; 69]	62,5 [54; 67]	0,17
S, поверхности тела	1,98 ± 0,15	2,10 ± 0,23	0,05
Артериальная гипертензия	32 (69,6%)	1133 (75,8%)	0,38
Сахарный диабет	7 (15,2%)	281 (18,8%)	0,70
Хроническая болезнь почек	7 (15,2%)	103 (6,9%)	0,04
Легочная гипертензия	19 (41,3%)	269 (18%)	0,01
Фибрилляция предсердий	16 (34,8%)	400 (26,8%)	0,23
ЖЭС	4 (8,7%)	173 (11,6%)	0,8
Инфекционный эндокардит	4 (8,7%)	56 (3,7%)	0,1
ХОБЛ	2 (4,3%)	47 (3,1%)	0,66
ИКМП	14 (30,4%)	110 (7,4%)	0,01
Экстракардиальная патология сосудов	10 (21,7%)	200 (13,4%)	0,12
Повторная операция на сердце	6 (13%)	58 (3,9%)	0,01
ОИМ в течении 30 дней до операции	6 (13%)	18 (1,2%)	0,01
Класс по NYHA III/IV	34 (79,1%)	668 (45,7%)	0,01
ФВ ЛЖ, %	39,5[30; 53]	53[44; 60]	0,01
ИЛС	1,97 [1,25; 2,38]	1,25 [1; 1,69]	0,01

Примечание: ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, NYHA Class – класс хронической сердечной недостаточности, S – площадь поверхности тела, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (Б – режим); ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИЛС – индекс локальной сократимости.

Table 1. Clinical and demographic characteristics

Characteristics	PCLCOS study group	Comparison group	p-value
No. of cases	46	1494	–
Sex (male)	35 (76.1%)	1053 (70.4%)	0.51
Age	61 [56; 69]	62.5 [54; 67]	0.17
S, body surface	1.98 ± 0.15	2.10 ± 0.23	0.05
Arterial hypertension	32 (69.6%)	1133 (75.8%)	0.38
Diabetes mellitus	7 (15.2%)	281 (18.8%)	0.70
Chronic kidney disease	7 (15.2%)	103 (6.9%)	0.04
Pulmonary hypertension	19 (41.3%)	269 (18%)	0.01
Atrial fibrillation	16 (34.8%)	400 (26.8%)	0.23
Ventricular extrasystole	4 (8.7%)	173 (11.6%)	0.8
Endocarditis	4 (8.7%)	56 (3.7%)	0.1
COPD	2 (4.3%)	47 (3.1%)	0.66
Ischemic cardiomyopathy	14 (30.4%)	110 (7.4%)	0.01
Reoperation	6 (13%)	58 (3.9%)	0.01
AMI 30 day before operation	6 (13%)	18 (1.2%)	0.01
Extracardiac pathology	10 (21.7%)	200 (13.4%)	0.12
NYHA Class III/IV	34 (79.1%)	668 (45.7%)	0.01
LVEF, %	39.5[30; 53]	53[44; 60]	0.01
LCI	1.97 [1.25; 2.38]	1.25 [1; 1.69]	0.01

Note: PCLCOS, postcardiotomy low cardiac output syndrome; NYHA Class, New York Heart Association classification; S, body surface; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricle ejection fraction (B – mode); AMI, acute myocardial infarction; LCI, local contractility index.

Пациенты в исследуемой группе в дооперационном периоде имели высокий процент коморбидных состояний и осложнений основного заболевания по сравнению с контрольной группой: хроническая болезнь почек (15,2% и 6,9% соответственно,  $p = 0,04$ ), выраженная (более 50 мм рт. ст.) легочная гипертензия (41,3% и 18%,  $p = 0,01$ ), ишемическая кардиомиопатия (30,4% и 7,4%,

$p = 0,01$ ), III и IV класс ХСН по NYHA (79,1% и 45,7%,  $p = 0,01$ ), сниженная фракция выброса левого желудочка ( $42 \pm 10\%$  и  $56 \pm 11\%$ ,  $p = 0,01$ ). Было выявлено, что пациенты с ПСМСВ перенесли инфаркт миокарда в 30-дневный период до операции (13% и 1,2%,  $p = 0,01$ ), а также имели ранее выполненные операции на сердце (13% и 3,9% пациентам,  $p = 0,01$ ).

При анализе видов оперативного вмешательства выявлено, что аортокоронарное шунтирование в комбинации с пластикой/протезированием митрального клапана чаще встречалось в исследуемой группе – 39,1%, по сравнению с контрольной группой – 9,6%,  $p = 0,01$  (таблица 2).

Таблица 2. Вид оперативного вмешательства

Операция	Исследуемая группа ПСМСВ	Контрольная группа	Значимость
АК	3 (6,5%)	166 (11,1%)	0,47
АКШ	9 (19,6%)	488 (32,7%)	0,08
МК	1 (2,2%)	87 (5,8%)	0,51
Более 2-х клапанов	7 (15,2%)	385 (25,8%)	0,12
АКШ + МК	18 (39,1%)	143 (9,6%)	0,01
АКШ + АК	4 (8,7%)	77 (5,2%)	0,30
АКШ + Аорта + кл.	2 (4,3%)	50 (3,3%)	0,66

Примечание: ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, АК – аортальный клапан, АКШ – аортокоронарное шунтирование, МК – митральный клапан.

Table 2. Types of heart intervention

Intervention	PCLCOS study group	Comparison group	p-value
Aortic valve	3 (6.5%)	166 (11.1%)	0.47
CABG	9 (19.6%)	488 (32.7%)	0.08
Mitral valve	1 (2.2%)	87 (5.8%)	0.51
2 or more valves	7 (15.2%)	385 (25.8%)	0.12
CABG + mitral valve	18 (39.1%)	143 (9.6%)	0.01
CABG + aortic valve	4 (8.7%)	77 (5.2%)	0.30
CABG + ascending aorta + valve	2 (4.3%)	50 (3.3%)	0.66

Note: PCLCOS, postcardiotomy low cardiac output syndrome; CABG, coronary artery bypass grafting.

На основании анализа интраоперационного периода было выявлено, что длительность операции достоверно значимо была выше в группе ПСМСВ  $Me\ 420\ [340; 780]$  мин. по сравнению с группой контроля  $Me\ 300\ [260; 360]$  минут,  $p = 0,01$ . При этом время искусственного кровообращения (ИК)  $Me\ 177,5\ [149,8; 244,7]$  мин., как и время ишемии миокарда (ИМ)  $Me\ 121,5\ [97; 159]$  мин. значительно больше в исследуемой группе по сравнению с группой контроля  $Me\ 118\ [93,3; 148]$  мин. и  $Me\ 85\ [65; 110]$  минут соответственно,  $p = 0,01$ . Было выявлено, что при длительности ИК в диапазоне 143–183 мин отношение шансов развити ПСМСВ составляет  $ОШ = 4,65\ (95\% \text{ ДИ } 2,09–10,36)$ ,  $p = 0,01$ , а более 183 мин. –  $ОШ = 14,67\ (95\% \text{ ДИ } 6,92–31,09)$ ,  $p = 0,01$ . Схожая тенденция наблюдалась и при анализе длительности ишемии миокар-

да: при времени ишемии миокарда в диапазоне 94–141 мин. ОШ = 4,07 (95% ДИ 1,81–9,14),  $p = 0,01$ , а более 141 мин. ОШ = 11,25 (95% ДИ 4,88–25,95),  $p = 0,01$ . В связи с выявлением резидуальных дефектов после основного этапа хирургической операции: остаточная значимая регургитация, наличие высокого градиента на клапанном аппарате, выявленном на основании интраоперационной чрезпищеводной эхокардиографии, а также при наличии изменений от исходных значений электрокардиограммы – аорта повторно пережималась и проводилась кардиоплегия для выполнения полной хирургической коррекции. Необходимость в повторном пережатии аорты достоверно чаще наблюдалось в исследуемой группе – 13% случаев по сравнению с контрольной группой – 2,5%,  $p = 0,01$ . Отношение шансов развития ПСМСВ при повторном пережатии аорты составляет ОШ = 5,90 (95% ДИ 2,36–14,79),  $p = 0,01$ .

По данным ROC-анализа определены значения «cut-off» индекса локальной сократимости: ИЛС = 1,81 (Sn 52,2% Sp 79,8%, AUC = 0,674,  $p = 0,001$ ) и фракции выброса левого желудочка ФВ ЛЖ = 40% (Sn 54,2%

Sp 81,1%, AUC = 0,697,  $p = 0,001$ ) и (рис. 1, 2). При этом сниженная ФВ ЛЖ < 40% и ИЛС > 1,81 были выявлены у 52,2% пациентов в группе ПСМСВ.

На основании унивариантного анализа были выявлены дооперационные факторы риска развития ПСМСВ: хроническая болезнь почек, ОШ = 2,42 (95% ДИ 1,06–5,6),  $p = 0,04$ , ишемическая кардиомиопатия, ОШ = 5,5 (95% ДИ 2,85–10,6),  $p = 0,01$ , выраженная легочная гипертензия (более 50 мм рт. ст.), ОШ = 3,2 (95% ДИ 1,75–5,85),  $p = 0,01$ , класс ХСН по NYHA III/IV, ОШ = 4,48 (95% ДИ 2,13–9,41),  $p = 0,01$ , выполнение оперативного вмешательства в 30-дневный период острого инфаркта миокарда, ОШ = 12,3 (95% ДИ 4,64–32,63),  $p = 0,01$ , повторная операция на сердце в анамнезе, ОШ = 3,71 (95% ДИ 1,51–9,11),  $p = 0,01$ , дооперационная фракция выброса левого желудочка менее 40%, ОШ = 4,6 (95% ДИ 2,60–8,52),  $p = 0,01$ , индекс локальной сократимости миокарда более 1,81, ОШ = 4,30 (95% ДИ 2,37–7,77),  $p = 0,01$ , выполнение операции пластики/протезирования митрального клапана совместно с реваскуляризацией миокарда, ОШ = 6,07 (95% ДИ 3,27–11,25),  $p = 0,01$ .

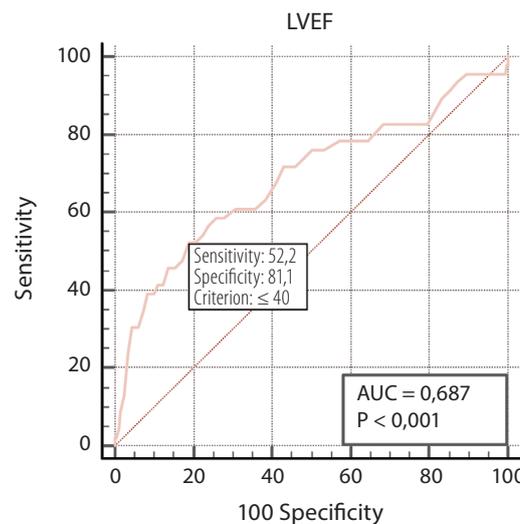
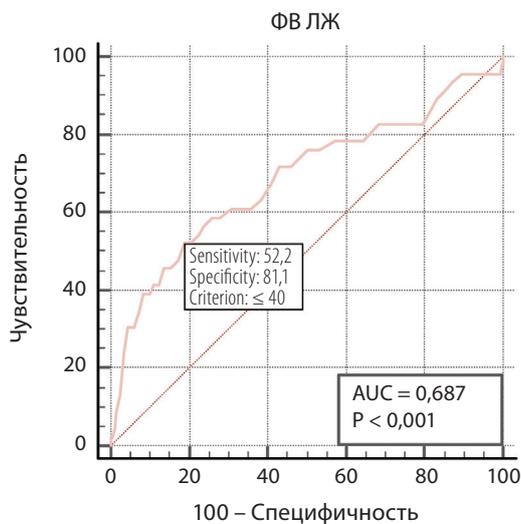


Рисунок 1. ROC-анализ. Определение порогового значения фракции выброса левого желудочка

Figure 1. ROC-analysis. Determination of the threshold value of left ventricular ejection fraction

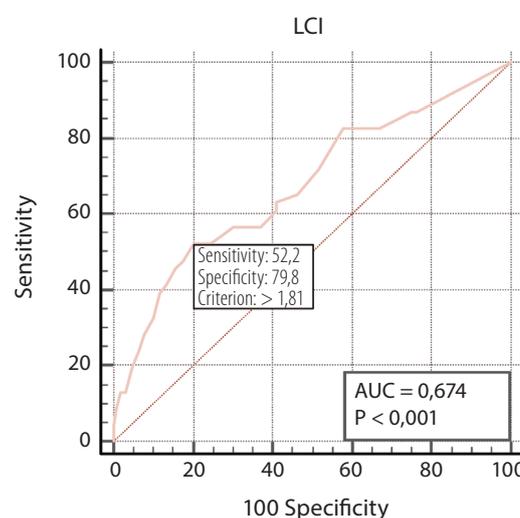
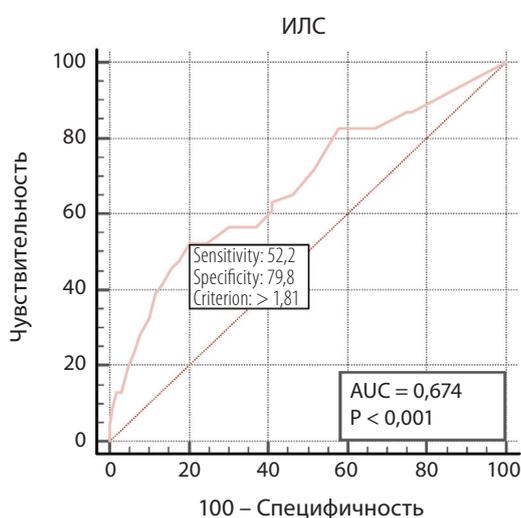


Рисунок 2. ROC-анализ. Определение порогового значения индекса локальной сократимости

Figure 2. ROC-analysis. Determination of the threshold value of the local contractility index

Методом логистической регрессии были выявлены дооперационные предикторы развития ПСМСВ (таблица 3): повторные операции на сердце, острый инфаркт миокарда в течение 30 дневного периода до операции, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA и индекс локальной сократимости. Качество регрессионного анализа проверено при помощи коэффициента согласия Хосмера-Лемешова – 0,252 и R-квадрат Нейджелкерка – 0,157, при этом 97,2% случаев было распознано правильно.

По результатам логистической регрессии была разработана математическая модель на основании дооперационных предикторов для определения вероятности развития ПСМСВ:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,975 \cdot \text{ОИМ}(30\text{-дн}) + 1,073 \cdot \text{ИЛС} + 1,297 \cdot \text{ПОС} + 0,87 \cdot \text{NYHA} - 7,713)}} \times 100\%$$

где: P – вероятность наступления события; ОИМ(30-дн) – операция на сердце, выполненная в период с момента острого инфаркта миокарда до 30 дней; ИЛС – индекс локальной сократимости; ПОС – предшествующие операции на сердце; NYHA – класс ХСН по NYHA.

При помощи ROC-анализа была проверена модель прогнозирования риска развития ПСМСВ. Площадь под кривой (AUC) составила = 0,743 (95% ДИ 0,644–0,824), p = 0,001 и была значительно чувствительнее модели Euroscore 2 (AUC = 0,518 (95% ДИ 0,405–0,631), которую рутинно используют для прогнозирования неблагоприятных исходов в кардиохирургии.

Использование в качестве предикторов времени искусственного кровообращения

и повторного пережатия аорты в дополнение к существующей предиктивной модели показало лучший результат прогнозирования развития ПСМСВ (AUC: 0,879 и 0,828 соответственно). Увеличение длительности искусственного кровообращения, с нашей точки зрения, является маркером технических трудностей в интраоперационном периоде, что приводит к активизации иммуновоспалительного ответа и хирургической травмы. Прогнозирование времени искусственного кровообращения в дооперационном периоде не представляется возможным, однако может служить ориентиром для определения тактики интраоперационно.

### Обсуждение

Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса является одним из наиболее серьезных кардиохирургических осложнений, приводящих к полиорганной недостаточности вследствие системной гипоперфузии [8] после основного этапа операции на открытом сердце. Летальность при ПСМСВ остается высокой (от 14,8% до 62,5%) в госпитальный период (30 дней) и 21,4–36,6% в отдаленном периоде (от 2-х месяцев до 1 года) [9, 10]. Основными патофизиологическими механизмами развития ПСМСВ являются: систолическая дисфункция правого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка и диастолическая дисфункция. Вышеперечисленные механизмы возникают не только изолированно, но так же могут развиваться в комбинации друг с другом [11].

Использование инотропной терапии – одного или нескольких природных (адреналин) или синтетических (добутамин, милринон, изопротеренол) агентов, является начальным этапом в лечении ПСМСВ. Обладая положительным инотропным и хронотропным эффектами, катехоламины способны временно улучшить гемодинамику и ускорить процесс отлучения пациента от искусственного кровообращения (ИК), однако, стимулируя резистентность к инсулину и окисление жирных кислот вместо утилизации глюкозы, приводит к увеличению потребления кислорода миокардом и истощению энергетических субстратов в кардиомиоцитах [12].

Ингибиторы фосфодиэстеразы III, такие как амринон, милринон или эноксимон, являются мощными вазодилататорами, которые вызывают снижение артериального давления, сосудистого и легочного сопротивления [13]. Данный класс препаратов используется в комбинации с β1-адренергическими агонистами. По сравнению с добутамином при лечении ПСМСВ, ингибиторы фосфодиэстеразы III вызывают менее выраженное увеличение частоты сердечных сокращений и уменьшают вероятность возникновения аритмий [14], ассоциированные

Таблица 3. Дооперационные предикторы развития ПСМСВ

Предиктор	B	Вальд	Значимость	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
					Низкий	Высокий
Предшествующая операция на сердце	1,297	7,061	0,008	3,657	1,405	9,515
ОИМ до 30 дней	1,975	11,124	0,001	7,207	2,258	23,007
ФК NYHA	0,870	7,946	0,005	2,387	1,304	4,370
ИЛС	1,073	10,013	0,002	2,924	1,504	5,683
Константа	-7,713	69,913	0,001	0,001		

Примечание: ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФК NYHA Class – класс хронической сердечной недостаточности, ИЛС – индекс локальной сократимости.

Table 3. Preoperative predictors of PCLCOS

Predictor	B	Wald	p-value	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
					Low	High
Previous heart surgery	1.297	7.061	0.008	3.657	1.405	9.515
AMI (30 days)	1.975	11.124	0.001	7.207	2.258	23.007
NYHA class	0.870	7.946	0.005	2.387	1.304	4.370
LCI	1.073	10.013	0.002	2.924	1.504	5.683
Constant	-7.713	69.913	0.001	0.001		

Note: PCLCOS, postcardiotomy low cardiac output syndrome; AMI, acute myocardial infarction; NYHA Class, New York Heart Association classification; LCI, local contractility index.

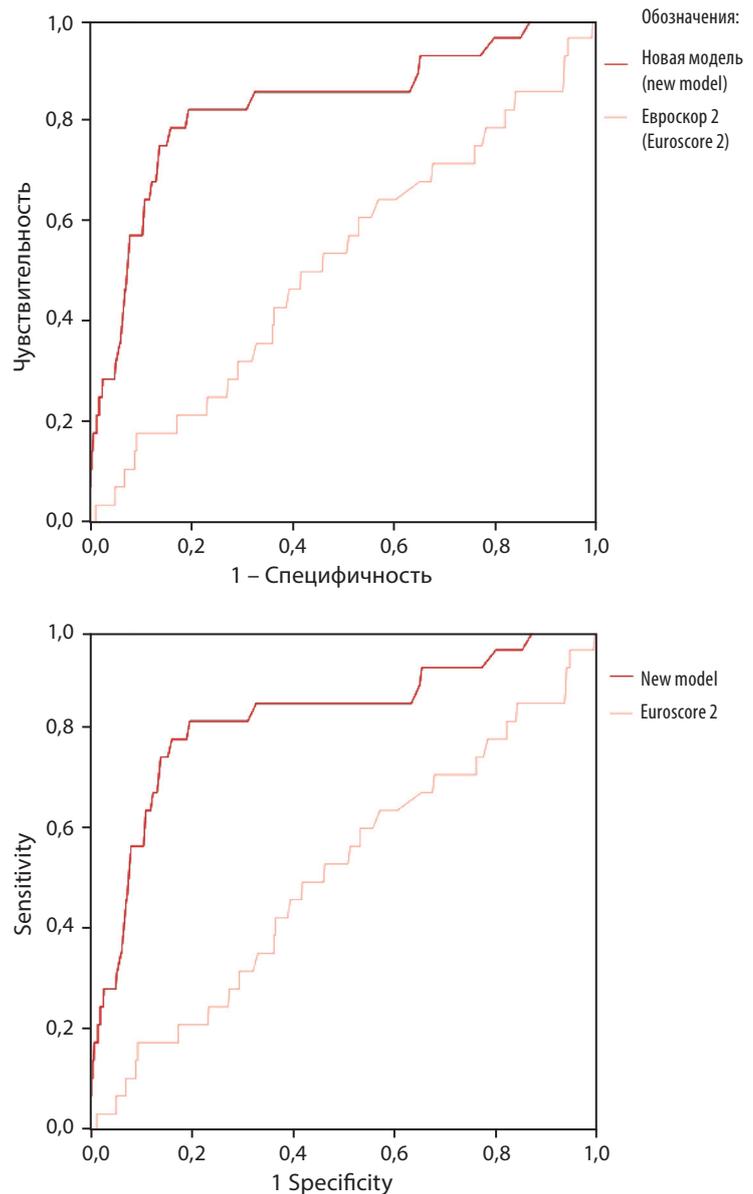
с ишемией миокарда (15,6% и 44,4%), инфаркта миокарда (4,7% и 18%), и длительностью нахождения на искусственной вентиляции легких. Несмотря на это, по литературным данным, использование милринона не влияет на госпитальную летальность и на длительность нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации ( $p > 0,05$ ) [15].

Препараты группы  $Ca^{2+}$ -синтегайзеров (Левосимендан) обладают инотропным действием без увеличения потребления кислорода миокардом путем открытия АТФ-зависимых калиевых каналов, тем самым вызывая дилатацию легочных и коронарных сосудов, оказывая кардиопротективное действие во время ишемии миокарда [16; 17]. Использование левосимендана ассоциируется с более низкой периоперационной летальностью (разница рисков [РР]  $-4,2\%$ ; 95% ДИ  $-7,2\%$ ,  $-1,1\%$ ;  $p = 0,008$ ), достоверным снижением применения диализа (РР  $-4,9\%$ , 95% ДИ  $-8,2\%$ ,  $-1,6\%$ ;  $p = 0,003$ ), уменьшению частоты периоперационного инфаркта миокарда (РР  $-5,0\%$ , 95% ДИ  $-8,3\%$ ,  $-1,7\%$ ,  $p = 0,003$ ) и послеоперационных фибрилляций предсердий (РР  $-8,1\%$ , 95% ДИ  $-13,3\%$ ,  $-3,0\%$ ,  $p = 0,002$ ) [18]. В то же время применение левосимендана у пациентов с исходной ФВ ЛЖ  $> 40\%$  оказалось малоэффективным (РР  $+1,1\%$ , 95% ДИ  $-3,8\%$ ,  $+5,9\%$ ,  $p = 0,66$ ).

Описанные выше инотропные агенты могут быть использованы либо самостоятельно, либо в сочетании с другими классами при лечении ПСМСВ, однако применение высоких доз 2-х препаратов увеличивает риск неблагоприятного исхода до 80% [19].

В этом случае механическая поддержка кровообращения является единственным методом лечения данных пациентов в качестве «моста к принятию решения», «моста к выздоровлению» и «моста к трансплантации сердца». Необходимость в подключении МПК может быть неожиданным даже после стандартных операций на сердце, однако во многих ситуациях развитие ПСМСВ возможно спрогнозировать и быть готовым к своевременному подключению МПК, тем самым избегая необратимых гипоксических и ишемических событий для пациента, которые приводят к сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности.

Предикторы ПСМСВ были описаны рядом авторов: срочность операции (ОШ 2,9), площадь поверхности тела  $1,7 \text{ м}^2$  или менее (ОШ, 1,6), ишемическая патология митрального клапана (ОШ, 1,6), длительное время искусственного кровообращения (ОШ, 1,02) [20], возраст  $> 65$  лет, дооперационная фракция выброса левого желудочка менее 50%, почечная недостаточность (ОШ = 8,2; 95% ДИ от 3,8 до 18,4); неотложная хирургия (ОШ = 3,5; 95% ДИ от 1,7 до 6,8); предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (ОШ = 2,9; 95% ДИ от 1,6 до 5,4); застойная



сердечная недостаточность (ОШ = 2,6; 95% ДИ от 1,2 до 5,9); артериальная гипертензия (ОШ = 1,7; 95% ДИ от 1,01 до 3) [21]. Следует отметить, что за последние несколько десятилетий некоторые факторы риска ПСМСВ утратили свою прогностическую значимость. Среди них женский пол, артериальная гипертензия, атеросклероз левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение миокарда [22].

Влияние времени искусственного кровообращения, а также ишемии миокарда остается спорным вопросом и зависит от методов ведения перфузии и защиты миокарда во время операции. В некоторых исследованиях [23] инфузия инотропной и вазоактивной терапии (ОШ = 9,1, 95% ДИ 5,5–15), а также вероятность подключения МПК (ВАБК) достоверно была выше в группе с ишемией миокарда более 51 минуты. В группе со сниженной ФВ ЛЖ (менее 50%) достоверно чаще

Рисунок 3.  
ROC-анализ новой модели

Figure 3.  
ROC-analysis of the new model

наблюдалось развитие ПСМСВ по сравнению с нормальной ФВ ЛЖ: 44% (n = 22) и 26% (n = 13) соответственно, p = 0,04 [24], несмотря на отсутствие различий между временем искусственного кровообращения в группах, а также длительностью ишемии миокарда. Длительное время искусственного кровообращения, вероятно, является маркером технических трудностей во время хирургического вмешательства или плохой функции миокарда, требующей более длительно времени реперфузии [25].

В нашем исследовании были выявлены предикторы развития ПСМСВ: повторная операция на сердце ОШ = 3,65 (95% ДИ 1,40–9,51), выполнение операции в острый период (30 дней) инфаркта миокарда ОШ = 7,20 (95% ДИ 2,25–23,01), класс сердечной недостаточности по NYHA III/IV, ОШ = 2,38 (95% ДИ 1,30–4,37) и дооперационный индекс локальной сократимости более 1,81, ОШ = 2,92 (95% ДИ 1,50–5,68). Время искусственного кровообращения до 143 минут не влияло на развитие ПСМСВ, однако при увеличении длительности искусственного кровообращения выше указанного значения на 40 минут и больше, приводило к увеличению отно-

шения шансов ПСМСВ более чем в 4,5 раза. Выявлено, что время ишемии миокарда более 94 минуты приводит к увеличению развития ПСМСВ в 4 раза. Использование индекса локальной сократимости в качестве предиктора по сравнению с фракцией выброса левого желудочка было более эффективным в математической модели прогнозирования развития ПСМСВ (AUC 0,742 и AUC 0,734 соответственно).

## Заключение

Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса является катастрофическим осложнением при операциях на открытом сердце. Ввиду развития синдрома полиорганной недостаточности, вследствие гипоперфузии органов и тканей, несмотря на подключение механической поддержки кровообращения, летальность достигает 60–80%. Прогнозирование на основании предиктивных моделей позволит своевременно выбрать необходимый вид МПК, снизить частоту развития полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов хирургического лечения.

## REFERENCES

- Pérez Vela J.L., Martín Benitez J.C., Carrasco Gonzalez M., de la Cal López M.A., Hinojosa Pérez R., Sagredo Meneses V., del Nogal Saez F. Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva*, 2012, vol. 36, no. 4, pp. 277–287. doi: 10.1016/j.medint.2012.01.016.
- Maganti M., Rao V., Borger M.A., Ivanov J., David T.E. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*, 2005, vol. 112 (9 Suppl), pp. 488–452. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087
- Patel H.J., Likosky D.S., Pruitt A.L., Murphy E.T., Theurer P.F., Prager R.L. Aortic valve replacement in the moderately elevated risk patient: A population-based analysis of outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2016, vol. 102, pp. 1466–1472. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.038.
- Lorusso R., Whitman G., Milojevic M., Raffa G., McMullan D.M., Boeken U., Haft J., Bermudez C., Shah A., D'Alessandro D.A. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, vol. 161, no. 4, pp. 1287–1331.
- Rastan A.J., Dege A., Mohr M., Doll N., Falk V., Walther T., Mohr F.W. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, vol. 139, no. 2, pp. 302–311.
- Li C.-L., Wang H., Jia M., Ma N., Meng X., Hou X.-T. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: a retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, vol. 149, no. 5, pp. 1445–1450.
- Ellenberger C., Sologashvili T., Cikirikcioglu M., et al. Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*, 2017, vol. 20, iss. 3, pp. 287–295. doi: 10.4103/aca.ACA\_60\_17.
- Hein O.V., Birnbaum J., Wernecke K., England M., Konertz W., Spies C. Prolonged Intensive Care Unit stay in cardiac surgery: Risk factors and long-term-survival. *Ann Thorac Surg*, 2006, vol. 81, pp. 880–885.
- Uhlig K., Efremov L., Tongers J., Frantz S., Mikolajczyk R., Sedding D., Schumann J. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, Nov 5, vol. 11(11), CD009669. doi: 10.1002/14651858.CD009669.pub4.
- Maxwell B.G., Powers A.J., Sheikh A.Y., Lee P.H., Lobato R.L., Wong J.K. Resource use trends in extracorporeal membrane oxygenation in adults: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998–2009. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, vol. 148(2), pp. 416–421.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.033.
- Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Kirov M.Y., Fominskiy E.V., Karasov A.M. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *JCA*, 2017, vol. 31, pp. 291–308.
- Gunnicker M., Brinkmann M., Donovan T.J., Freund U., Schieffer M., Reidemeister J.C. The efficacy of amrinone or adrenaline on low cardiac output following cardiopulmo-

- nary bypass in patients with coronary artery disease undergoing preoperative beta-blockade. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, vol. 43, pp. 153–160.
- Kikura M., Sato S. The efficacy of preemptive Milrinone or Amrinone therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*, 2002, vol. 94, pp. 22–30.
- Feneck R.O., Sherry K.M., Withington P.S., Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *JCA*, 2001, vol. 15, pp. 306–315.
- You Z., Huang L., Cheng X., Wu Q., Jiang X., Wu Y. Effect of milrinone on cardiac functions in patients undergoing coronary artery bypass graft: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther*, 2015, vol. 10, p. 53–58. doi: 10.2147/DDDT.S77464
- De Hert S.G. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*, 2007, vol. 104, pp. 766–773.
- Eriksson H.J., Jalonen J.R., Heikinen L.O. et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg*, 2009, vol. 87, pp. 448–454.
- Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R., Harrington R.A., Alexander J.H. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: A meta-analysis. *JCA*, 2013, vol. 27, pp. 1224–1232.
- Borer J.S., Isom O.W. eds. *Pathophysiology, Evaluation and Management of Valvular Heart Diseases*: Vol. 2. Adv Cardiol, Basel Karger, 2004, vol. 41, pp. 140–149.
- Maganti M., Badiwala M., Sheikh A., Scully H., Feindel C., David T.E., Rao V. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, vol. 140(4), pp. 790–796. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.022.
- de Oliveira Sá M.P.B., Costa Nogueira J.R., Ferraz P.E., Figueiredo O.J., Palmeira Cavalcante W.C., Palmeira Cavalcante T.C., da Silva H.T.T., Santos C.A., de Albuquerque Lima R.O., Vasconcelos F.P., de Carvalho Lima R. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2012, vol. 27, no. 2, pp. 217–223. doi: 10.5935/1678-9741.20120037.
- Algarni K.D., Maganti M., Yau T.M. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*, 2011, vol. 92(5), pp. 1678–1684. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.017.
- Moh'd A.F., Al-Odwan H.T., Altarabshah S., Makahleh Z.M., Khasawneh M.A. Predictors of aortic clamp time duration and intensive care unit length of stay in elective adult cardiac surgery. *Egypt Heart J*, 2021, vol. 73, no. 1, pp. 92. doi: 10.1186/s43044-021-00195-0.
- Yasser A., Kamal, Shady E.M. Al-Elwany, Ahmed M.F. Ghoneim, Ahmed M.K. El-Minshawy. Predictors of adverse effects after coronary artery bypass grafting in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Egypt Heart J*, 2017, vol. 25, no. 1, pp. 20–27. doi: 10.1016/j.jescts.2017.02.002.
- Maganti M.D., Rao V., Borger M.A., Ivanov J., David T.E. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*, 2005, vol. 112 (9 Suppl), pp. 448–452. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087.

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1859>

# ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

А.А. Плешко<sup>1,2</sup>, Е.Б. Петрова<sup>1,2</sup>, Е.А. Григоренко<sup>2,1</sup>, Т.В. Горбат<sup>2</sup>, С.В. Гунич<sup>3</sup>, Н.П. Митьковская<sup>2,1</sup>

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь<sup>1</sup>

ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь<sup>2</sup>

УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», г. Минск, Беларусь<sup>3</sup>

andybo747@gmail.com

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-06:616.127-092-079.4

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, острое повреждение миокарда, миокардит, алгоритм, МРТ.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.А. Плешко, Е.Б. Петрова, Е.А. Григоренко, Т.В. Горбат, С.В. Гунич, Н.П. Митьковская. Острое повреждение миокарда у пациентов с COVID-19: патогенетические аспекты, вопросы дифференциальной диагностики. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1859–1867.

В свете пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые осложнения становятся медико-социальной проблемой, значимость которой в постковидном периоде увеличивается. Сердечно-сосудистые события на фоне COVID-19 включают в себя острое ишемическое и неишемическое повреждение миокарда – до 21%, острую сердечную недостаточность, нарушения ритма и проводимости (до 15%), венозные (до 7% у пациентов в терапевтическом отделении и до 22% в отделении интенсивной терапии) и артериальные тромботические осложнения (до 11%). Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 10 908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, находившихся на лечении с 01 июня 2020 г.

по 31 мая 2021 г. в УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко». Распространенность миокардиального повреждения, развившегося на фоне SARS-CoV-2, составила 5,28% (n = 576), отмечалось у пациентов различных возрастных групп, в том числе у лиц без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза. В статье представлен анализ актуальных общемировых данных о патогенетических аспектах острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19. Отмечено, что МРТ сердца является эффективным, точным и неинвазивным методом дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного повреждения миокарда при COVID-19. Предложен алгоритм дифференциальной диагностики острого повреждения миокарда у данной категории пациентов.

## ACUTE MYOCARDIAL INJURY IN COVID-19 PATIENTS: PATHOGENETIC ASPECTS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CONSIDERATIONS

А.А. Pleshko<sup>1,2</sup>, Е.Б. Petrova<sup>1,2</sup>, Е.А. Grigorenko<sup>2,1</sup>, Т.В. Gorbat<sup>2</sup>, С.В. Gunich<sup>3</sup>, Н.П. Mitkovskaya<sup>2,1</sup>

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

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

The 4th City Clinical Hospital named after M.J. Saŭčanka, Minsk, Belarus<sup>3</sup>

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, acute myocardial injury, myocarditis, algorithm, MRI.

**FOR REFERENCES.** А.А. Pleshko, Е.Б. Petrova, Е.А. Grigorenko, Т.В. Gorbat, С.В. Gunich, Н.П. Mitkovskaya. Acute myocardial injury in COVID-19 patients: pathogenetic aspects and differential diagnosis considerations). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1859–1867.

In the light of COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 virus, cardiovascular complications become a medical and social problem, the significance of which increases in the post-acute phase. Cardiovascular events against COVID-19 include both acute ischemic and non-ischemic myocardial injury – up to 21%, acute heart failure, rhythm and conduction disorders (up to 15%), venous (up to 7% in patients in the general department and up to 22% in the intensive care unit) and arterial thrombotic complications (up to 11%). The retrospective analysis of medical records of 10 908 inpatients aged 18 to 90 years, who were treated from June 01, 2020 to May 31, 2021 in The 4th City Clinical Hospital

named after M.J. Saŭčanka was performed. Prevalence of myocardial injury developed against the background of SARS-CoV-2 was 5.28% (n = 576), it was observed in patients of different age groups, including those without previous cardiovascular history. The article presents an analysis of current worldwide data on pathogenetic aspects of acute myocardial injury in patients with COVID-19. It is noted that cardiac MRI is an effective, accurate and noninvasive method of differential diagnosis of ischemic and inflammatory myocardial injury in COVID-19. The algorithm for differential diagnostics of acute myocardial injury in this category of patients is proposed.

## Введение

COVID-19 является одним из самых разрушительных инфекционных заболеваний за последние 100 лет, на долю которого приходится более полумиллиарда подтвержденных случаев и почти 6 миллионов смертей по всему миру [1]. Масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки с целью сравнения смертности пациентов при внебольничной пневмонии (ВП), гриппе и COVID-19 продемонстрировало, что общее количество смертей по причине COVID-19 в период с марта 2020 года по февраль 2023 года эквивалентно общему количеству смертей от гриппа и пневмонии вместе взятых более чем за 20 лет [2].

SARS-CoV-2 – возбудитель тяжелой респираторной инфекции, которая проявляется широким спектром легочных проявлений: от бессимптомного течения до двусторонней интерстициальной пневмонии и тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). До 30% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, поступают с явлениями гипоксии и дыхательной недостаточности [3].

Как у пациентов с ВП или с острой респираторной вирусной инфекцией, так и у пациентов с SARS-CoV-2 имеется высокий риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений [4–9]. SARS-CoV-2 проникает в клетки человека, используя рецептор ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), который присутствует на клетках верхних и нижних дыхательных путей и других тканей в большом количестве, что в итоге может приводить к мультиорганному поражению [10]. По имеющимся данным, причиной летального исхода у пациентов с COVID-19 в более чем 30% случаев являлись внелегочные осложнения, в том числе сердечно-сосудистые [11]. Удельный вес госпитализированных пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы может достигать около 25% [11, 12]. Сердечно-сосудистые события на фоне инфицирования SARS-CoV-2 включают в себя острое ишемическое и неишемическое повреждение миокарда – до 21%, острую сердечную недостаточность, нарушения ритма и проводимости – до 15%, венозные (до 7% у пациентов в терапевтическом отделении и до 22% в отделении интенсивной терапии) и артериальные тромботические осложнения (около 11%) [12–17]. Таким образом, смертность от болезней системы кровообращения (БСК) во время пандемии может быть обусловлена поражением миокарда при COVID-19 либо развитием других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

Острое повреждение миокарда (ОПМ) – одно из наиболее частых осложнений у па-

циентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции [19]. Термин «повреждение миокарда» может быть использован при повышении уровня тропонина выше 99 перцентиля от верхней границы нормы [20]. Повреждение миокарда считают острым, если отмечается диагностически значимая динамика уровня тропонина [20]. У лиц, инфицированных SARS-CoV-2, часто повышения уровня тропонина за период госпитализации регистрировалась в широких пределах – от 7% до 62% [21, 22]. Согласно имеющимся данным, повышенный уровень кардиомаркеров у этой категории пациентов связан с более тяжелым течением заболевания и высоким уровнем смертности [23, 24]. Повышение уровня тропонина у пациентов с COVID-19 можно трактовать как хроническое повреждение миокарда, острое неишемическое повреждение миокарда и острый инфаркт миокарда (рисунок 1) [25].

Важно отметить, что повышение уровня тропонина у пациентов с COVID-19 не всегда связано с прямым повреждающим действием вируса на миокард, а может быть следствием чрезмерного воспалительного ответа [26, 27]. В ряде случаев, сложно определить, является ли системное воспаление причиной ОПМ либо ответной реакцией на само повреждение.

## Патофизиологические особенности острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19

По данным систематического обзора с метаанализом полученных данных, более одной пятой пациентов с COVID-19 перенесли ОПМ [28]. Патофизиологические механизмы ОПМ, ассоциированного с COVID-19, требуют уточнения. В литературе описано множество возможных факторов, способных вызвать повреждение миокарда у пациентов с COVID-19, которые включают вентиляционно-перфузионную недостаточность; прямое повреждение кардиомиоцитов SARS-CoV-2; системное воспаление и избыточную выработку цитокинов, приводящие к «цитокиновому шторму»; нестабильность и разрыв атеросклеротической бляшки [27, 29].

Повреждение сердечно-сосудистой системы, опосредованное SARS-CoV-2, может быть результатом трех различных патофизиологических механизмов (рисунок 2) [30]:

- прямое повреждение миокарда вследствие проникновения вируса через рецептор АПФ-2, что приводит к разрушению клеток миокарда и воспалению;

- не прямое повреждение вследствие снижения экспрессии АПФ-2 после вирусной репликации с последующей гиперактивацией системы ангиотензин II/рецептор

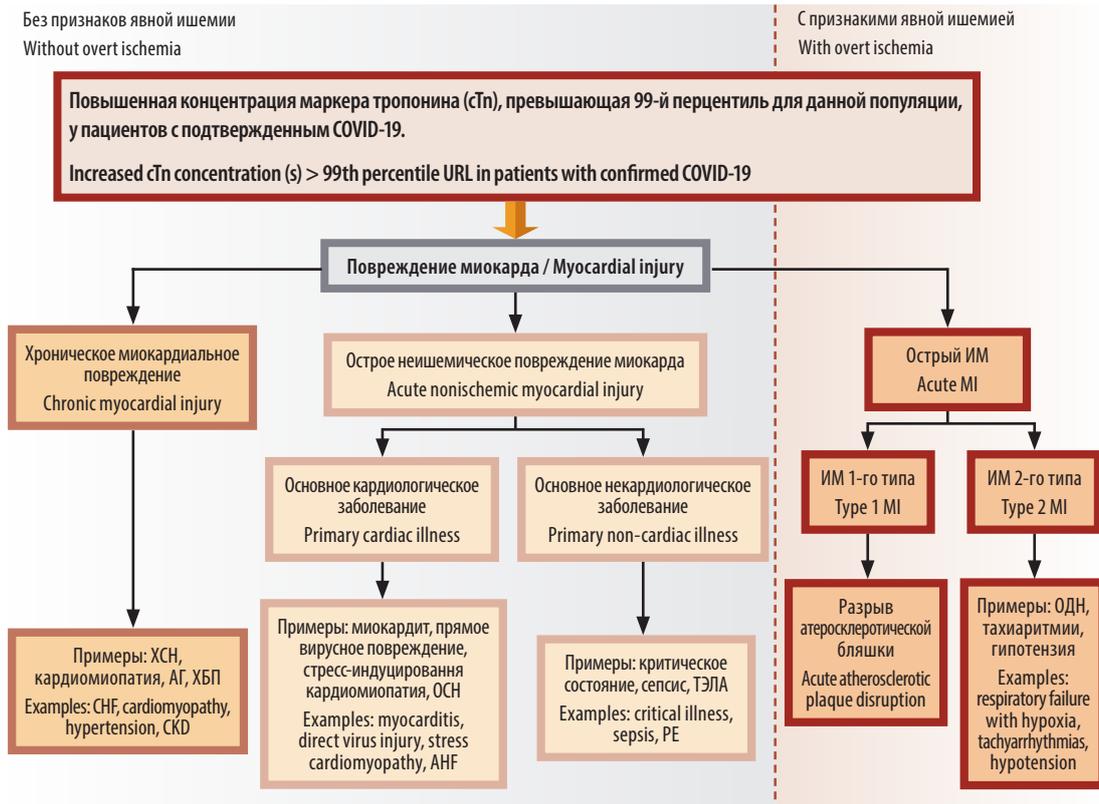


Рисунок 1.  
Классификация повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 (адаптировано по Sandoval et al., 2020 [25])

Figure 1.  
Classification of Myocardial Injury in Patients with COVID-19 (adapted from Sandoval et al., 2020 [25])

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ОСН – острая сердечная недостаточность, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОДН – острая дыхательная недостаточность.

Note: cTn – cardiac troponin, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, AHF – acute heart failure, PE – pulmonary embolism.

ангиотензина II типа 1, ответственной за вазоконстриктивные, провоспалительные и прооксидантные эффекты;

➤ не прямое повреждение через активацию иммунных клеток Т и В, что приводит к системному воспалительному ответу и увеличению нагрузки на сердце из-за гипоксемии.

Согласно данным научных исследований, у пациентов с ОПМ отмечается более тяжелое течение COVID-19, более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), N-концевого пропептида натриуретического гормона В-типа (NT-proBNP) и креатинина, что ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, включая необходимость в искусственной вентиляции легких [31], а смертность по данным метаанализа, проведенного коллективом авторов Abate S. et al., среди пациентов с COVID-19 и ОПМ была в четыре раза выше по сравнению с пациентами без ОПМ [28].

### Острый инфаркт миокарда у пациентов с COVID-19

По данным систематического обзора, содержащего данные 161 пациента с COVID-19 и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у высокой доли лиц (17%) было выявлено не обструктивное поражение коронарных ар-

терий [32], как и в публикации, содержащей описание серии случаев (n = 28), в которой более 30% пациентов перенесли крупноочаговый ИМ на фоне COVID-19 без обструктивного поражения коронарных артерий [33]. Полученные данные подчеркивают необходимость рассмотрения альтернативных диагнозов у пациентов с COVID-19 и подъемом сегмента ST, таких как миокардит, синдром такоцубо, развитие микрососудистого тромбоза, коронаротромбоза на фоне COVID-19 ассоциированной-коагулопатии [31]. По данным метаанализа, распространенность ОКС у пациентов с COVID-19 составляет около 1% [34], однако, учитывая высокую внутрибольничную смертность (более 30%) пациентов с COVID-19, перенесших ОКСпST [32], малое число публикаций по данной тематике, проблема ИМ у пациентов с COVID-19 требует пристального внимания со стороны медицинского сообщества и дальнейшего изучения.

### Острое неишемическое повреждение миокарда у пациентов с COVID-19

Ежегодная заболеваемость острым миокардитом составляет 22 случая на 100 000 населения, при этом сердечная недостаточность развивается в 0,5–4,0% случаев [35]. По общемировым данным, миокардит может воз-

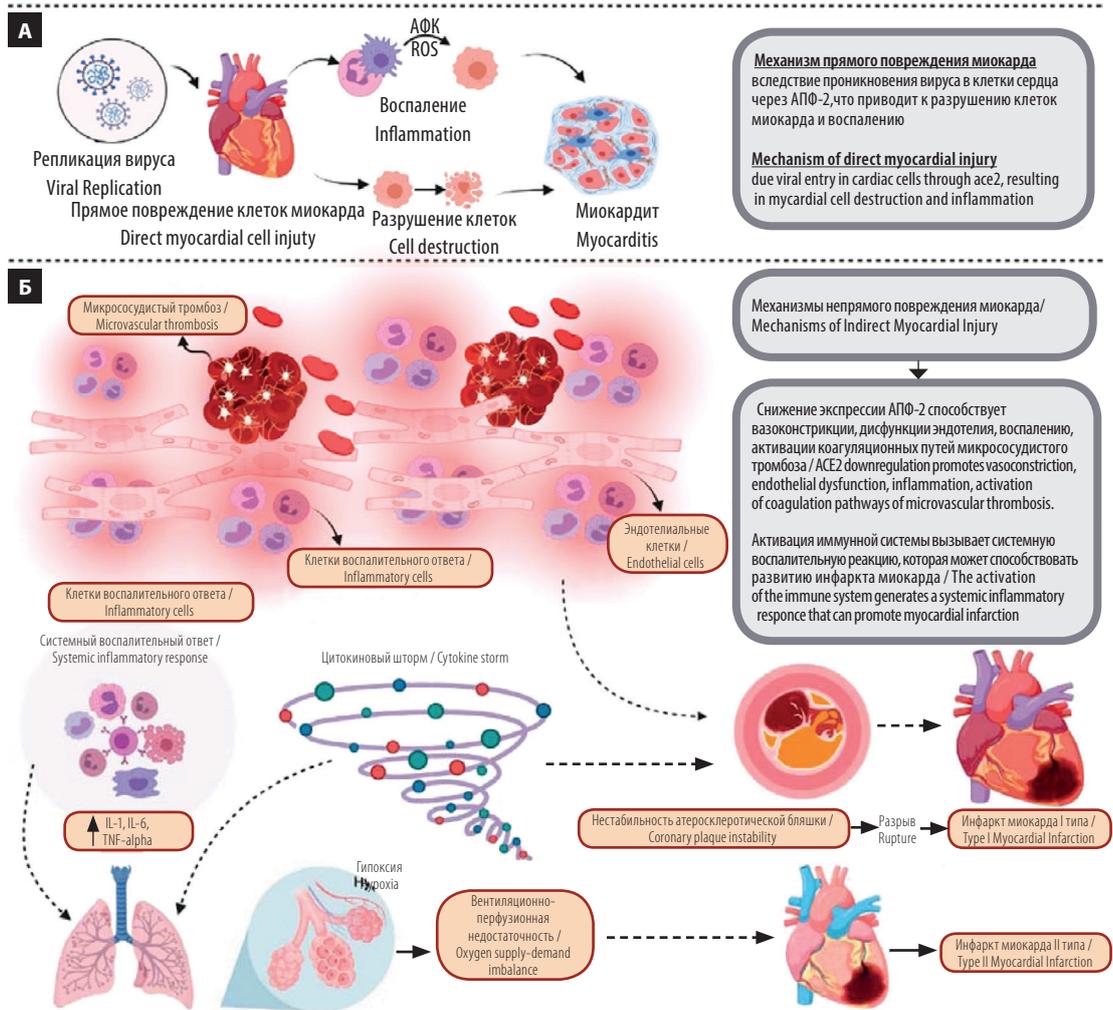


Рисунок 2. Прямые (А) и непрямые (Б) механизмы острого повреждения миокарда при инфекции SARS-CoV-2 и клинические исходы (адаптировано по Armando D. P. et al. [30])

Figure 2. Direct (A) and indirect (B) mechanisms of acute myocardial injury during SARS-CoV-2 infection and clinical outcomes (adapted from Armando D. P. et al. [30])

Примечание: АФК – активные формы кислорода, АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент 2, IL-1 – интерлейкин 1, IL-6 – интерлейкин 6, TNF-alpha – фактор некроза опухоли альфа.

Note: ROS – reactive oxygen species, ACE – angiotensin-converting enzyme 2, IL-1 – interleukin 1, IL-6 – interleukin 6, TNF-alpha – tumor necrosis factor alpha.

никать у 1–5% пациентов с острыми вирусными инфекциями [36]. В Республике Беларусь до пандемии COVID-19 уровень встречаемости вирус-ассоциированного миокардита в кардиологических стационарах составлял менее 1% (от 0 до 0,6%). Вместе с тем результаты исследования аутопсийного материала указывают на значительно более высокую частоту встречаемости миокардита (от 3 до 9%), что возможно свидетельствует о недостаточной эффективности диагностики вирусных инфекций сердца [37].

Проведен анализ медицинских карт 10908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, находившихся на лечении с 01 июня 2020 г. по 31 мая 2021 г. в инфекционных отделениях УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», развернутых для пациентов с коронавирусной инфекцией. Медиана возраста пациентов составила 64,0 (55,0–73,0) лет, удельный вес мужчин в данной выборке – 45,8% (n = 4996), женщин – 54,2% (n = 5912). Рас-

пространенность миокардиального повреждения, развившегося на фоне SARS-CoV-2, составила 5,28% (n = 576). Удельный вес пациентов с COVID-19 и тромбоэмболическими осложнениями составил 5,97% (n = 651). Миокардиальное повреждение, связанное с инфицированием SARS-CoV-2, развивалось у пациентов различных возрастных групп, в том числе у лиц без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза.

На сегодняшний день выделяют несколько потенциальных механизмов миокардиального повреждения. С одной стороны нельзя отрицать, что патогенез миокардита может быть связан с прямым повреждением кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2, с другой – развиваться на фоне системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и микротромбоза. В систематическом обзоре, содержащем данные аутопсий 316 умерших пациентов с SARS-CoV-2, миокардит был выявлен в 1,5% случаев [38], что соот-

ветствует значениям, характерным для других вирусных инфекций. Вместе с тем факт присутствия вируса SARS-CoV-2 в миокарде в 47% случаев в данном исследовании, низкая доступность магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, а также возможное маскирование повреждений сердца на фоне тяжелого респираторного статуса у госпитализированных пациентов, требует дальнейшего уточнения истинной распространенности острого миокардита у пациентов с COVID-19. Согласно другим данным при посмертных исследованиях миокардит также является редкой находкой [21, 39]. Повреждение и воспалительный ответ миокарда, связанные с COVID-19 имеют особые механизмы, отличающиеся от таковых при других вирусных инфекциях при развитии лимфоцитарного миокардита [21]. Так, по данным коллектива авторов Митрофановой Л.Б. и др., при аутопсии 77 умерших от COVID-19 наиболее частыми находками в миокарде были активированный, пролиферирующий, гипертрофированный эндотелий сосудов и кровоизлияния [40]. Также, в исследовании Brener et al, при аутопсии 69 умерших от COVID-19 пациентов, было выявлено, что вирусная нагрузка в миокарде низкая, но в 80% случаев встречались эндотелиальное повреждение и микротромбоз [41]. Представленные результаты свидетельствуют о том, что миокардиальное повреждение развивается на фоне ответной системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, COVID-19-ассоциированной коагулопатии и микротромбоза [42, 43].

### Алгоритм дифференциальной диагностики острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19

Согласно руководству Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы во время пандемии COVID-19, острое повреждение миокарда следует заподозрить у пациентов с острой болью в груди, с изменениями сегмента ST при электрокардиографии (ЭКГ), нарушениями ритма и гемодинамической нестабильностью, при выявлении дилатация полости левого желудочка (ЛЖ), нарушении глобальной и локальной сократимости ЛЖ (по данным трансторакальной эхокардиографии), при повышении уровня тропонина и BNP/NT-proBNP без значимого поражения коронарного русла, у пациентов с развившейся сердечной недостаточностью без БСК в анамнезе [44].

Отсутствие повышения уровня тропонина в сыворотке крови, однако, не исключает острого ишемического повреждения миокарда, BNP/NT-proBNP часто повышены

при миокардите и могут дать представление о дальнейшем прогнозе, С-реактивный белок также обычно повышен, хотя его нормальный уровень не исключает миокардит [36].

К диагностическим ЭКГ-критериям миокардита относятся вновь выявленные изменения по данным ЭКГ-12 и/или холтеровского мониторирования и/или стресс-тестов: АВ-блокада III степени; блокада ножки пучка Гиса; изменения ST/T (подъем сегмента, инверсия зубца T); синус-арест; желудочковая тахикардия или фибрилляция и асистолия; фибрилляция предсердий; уменьшение амплитуды зубцов R; расширение комплекса QRS; патологический зубец Q; низкий вольтаж ЭКГ; частая экстрасистолия; суправентрикулярная тахикардия. Электрокардиографические изменения при миокардите на фоне COVID-19 не являются патогномичными, описаны различные ЭКГ-паттерны от синусовой тахикардии и экстрасистолии до подъема сегмента ST и инверсии зубца T [45].

Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) является первым методом визуализации, используемым в диагностике пациентов с COVID-19 с подозрением на поражение сердечно-сосудистой системы. В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 1216 госпитализированных пациентов с COVID-19, у 55% лиц наблюдались отклонения в полученных данных Эхо-КГ [46]. В то же время ее диагностическая ценность ограничена из-за недостаточной специфичности многих эхокардиографических результатов. Вместе с тем у пациентов с миокардитом могут отсутствовать изменения на Эхо-КГ. В результате систематического обзора 151-й публикации, которые содержали эхокардиографические данные пациентов с COVID-19, коллективом авторов Vonnemann et al. [47] было установлено, что наиболее распространенными нарушениями были изменения со стороны правого желудочка (ПЖ): удельный вес лиц с расширением ПЖ составил до 49%, удельный вес лиц с систолической дисфункцией ПЖ до 40%. В свою очередь изменения ПЖ коррелировали с тяжестью поражения легких и уровнем легочной гипертензии и были связаны с повышенным уровнем кардиомаркеров (тропонин и NT-proBNP), маркеров воспаления (С-реактивный белок) и тромбоза (Д-димер) [47].

Легочная гипертензия частая находка у лиц, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, и, по данным литературы, может встречаться у около 13% пациентов [36]. Накопленные данные указывают на то, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать изменения в гемодинамике малого круга кровообращения через различные механизмы, также имеющие место при развитии первичной легочной гипер-

тензии, к ним относятся эндотелиит, васкулит, тромботическая микроангиопатия [36].

Таким образом, неинвазивный и экономически доступный метод Эхо-КТ играет важную роль в скрининге пациентов с SARS-CoV-2 и подозрением на повреждение сердечно-сосудистой системы, что позволяет определить тактику и целесообразность дальнейшего дообследования более высокотехнологичными методами диагностики (компьютерная томография, МРТ и эндомиокардиальная биопсия), сокращая число ненужных обследований и ускоряя диагностический процесс.

Для более точной неинвазивной диагностики субстрата миокардиального повреждения у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и оценки его тяжести наиболее актуальным представляется использование МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением. Здоровый миокард, не аккумулирующий контраст-парамагнетик, визуализируется низкоинтенсивным сигналом, высокоинтенсивные области аккумуляции контраста отражают фиброз и некроз в миокарде, при этом отсроченное сканирование спустя 12–25 мин после инъекции контраста позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда [48]. МРТ сердца является стандартным неинвазивным методом визуализации для характеристики ткани и диагностики неишемического повреждения миокарда с помощью установленных критериев Лейк-Луиз 2018 (Lake Luise Criteria 2018) (рисунок 3) [48]:

➤ Локальный или диффузный отек миокарда на T2-взвешенных изображениях (интенсивность сигнала считается увеличенной, если соотношение сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц  $\geq 2,0$ ). Однако при трансмуральном отеке, совпадающем по локализации с зоной ишемии, вероятность инфаркта миокарда очень высока [49, 50];

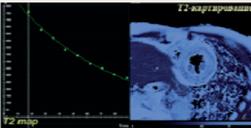
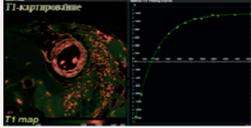
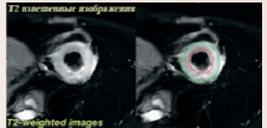
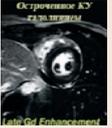
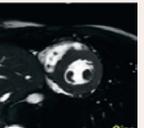
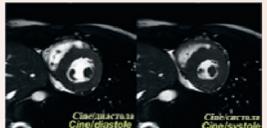
➤ Раннее контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после внутривенного введения контраста, в частности – комплексов гадолиния. Соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц  $\geq 4$  или усиление сигнала от миокарда более чем на  $\geq 45\%$  указывает на гиперемию и отек в острый период воспаления, свидетельствуя о миокардите;

➤ Как минимум одно отсроченное локальное контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после введения контраста. В типичных ситуациях изображения, полученные через 5 минут после инъекции контрастного вещества, носят мультифокальный характер и вовлекают субэпикардиальный слой миокарда. При отсроченном накоплении контраста в зонах с трансмуральным отеком следует исключать развитие инфаркта миокарда.

При наличии  $\geq 2$  критериев Лейк-Луиз 2018 результаты МРТ свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита.

Рисунок 3. Критерии диагностики неишемического воспаления миокарда с помощью МРТ сердца – критериев Лейк-Луиз 2018 (адаптировано по Ferreira, V.M. et al., 2018 [48])

Figure 3. Diagnostic criteria for nonischemic myocardial inflammation using cardiac MRI – Lake Louise Criteria 2018 (Ferreira, V.M. et al., 2018 [48])

<p><b>Главные критерии</b> Main Criteria</p>	<p><b>Отёк миокарда</b> (T2-картирование или T2-взвешенное изображение (T2-ВИ)) Myocardial Edema (T2-mapping or T2W images)</p> <p><b>Неишемическое повреждение миокарда</b> (изменения при T1 последовательности, ОБЖ, при отсроченном КУ гадолинием) Non-ischemic Myocardial Injury (Abnormal T1, ECV, or LGE)</p>	<p>Региональное или глобальное усиление нативного сигнала T2 Regional or global increase of native T2</p>  <p>Региональное или глобальное усиление нативного сигнала T1 Regional or global increase of native T1</p> 	<p>Региональное или глобальное усиление интенсивного сигнала T2 на T2-ВИ Regional or global increase of T2 signal intensity</p>  <p>Региональное или глобальное увеличение ОБЖ Regional or global increase of ECV</p>  <p>Региональное усиление сигнала при отсроченном КУ гадолинием Regional LGE signal increase</p> 
<p><b>Дополнительные критерии</b> Supportive Criteria</p>	<p><b>Перикардит</b> (Выпот на кинематографических изображениях (Cine) или патологические изменения при отсроченном КУ гадолинием, T2 или T1 последовательностях) Pericarditis (Effusion in cine images or abnormal LGE, T2, or T1)</p> <p><b>Систолическая дисфункция ЛЖ</b> (региональное или глобальное нарушение сократимости) Systolic LV Dysfunction (Regional or global wall motion abnormality)</p>	<p>Выпот в полости перикарда Pericardial effusion</p> 	<p>Региональное или глобальное нарушение сократимости Regional or global hypokinesis</p> 

Примечание: T2-ВИ – T2-взвешенное изображение, ОБЖ – объем внеклеточной жидкости, КУ – контрастное усиление.

Note: ECV – extracellular volume; LGE – late gadolinium enhancement; T2W – T2-weighted.

Чувствительность метода снижается у пациентов с длительным течением заболевания и хроническим миокардитом, в особенности вне обострения. Отсроченное контрастирование не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазы воспаления, таким образом интерпретация в значительной степени зависит от клинического состояния пациента.

Эндомиокардиальная биопсия остается золотым стандартом диагностики миокардита, однако ее проведение не рекомендуется у пациентов COVID-19. Четких рекомендаций по ведению и лечению с SARS-CoV-2 ассоциированным миокардитом на сегодняшний день не существует [44].

На основании изученных отечественных и зарубежных данных об инфекции SARS-CoV-2, собственного клинического опы-

та предложен адаптированный диагностический алгоритм для уточнения генеза повреждения миокарда у пациентов с COVID-19, представленный на рисунке 4.

Указанный алгоритм (рисунок 4) был применен в УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко». Проанализированы данные 53 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы и повышением уровня тропонина выше референсных значений. Медиана возраста составила 50,0 (38,0–61,0) года, удельный вес лиц мужского пола – 66,0% (35), женского – 34,0% (18).

МРТ сердца проводилось в условиях ГУ РНПЦ «Кардиология» на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Aera 1.5T, оценка результатов производилась в соответствии с руковод-

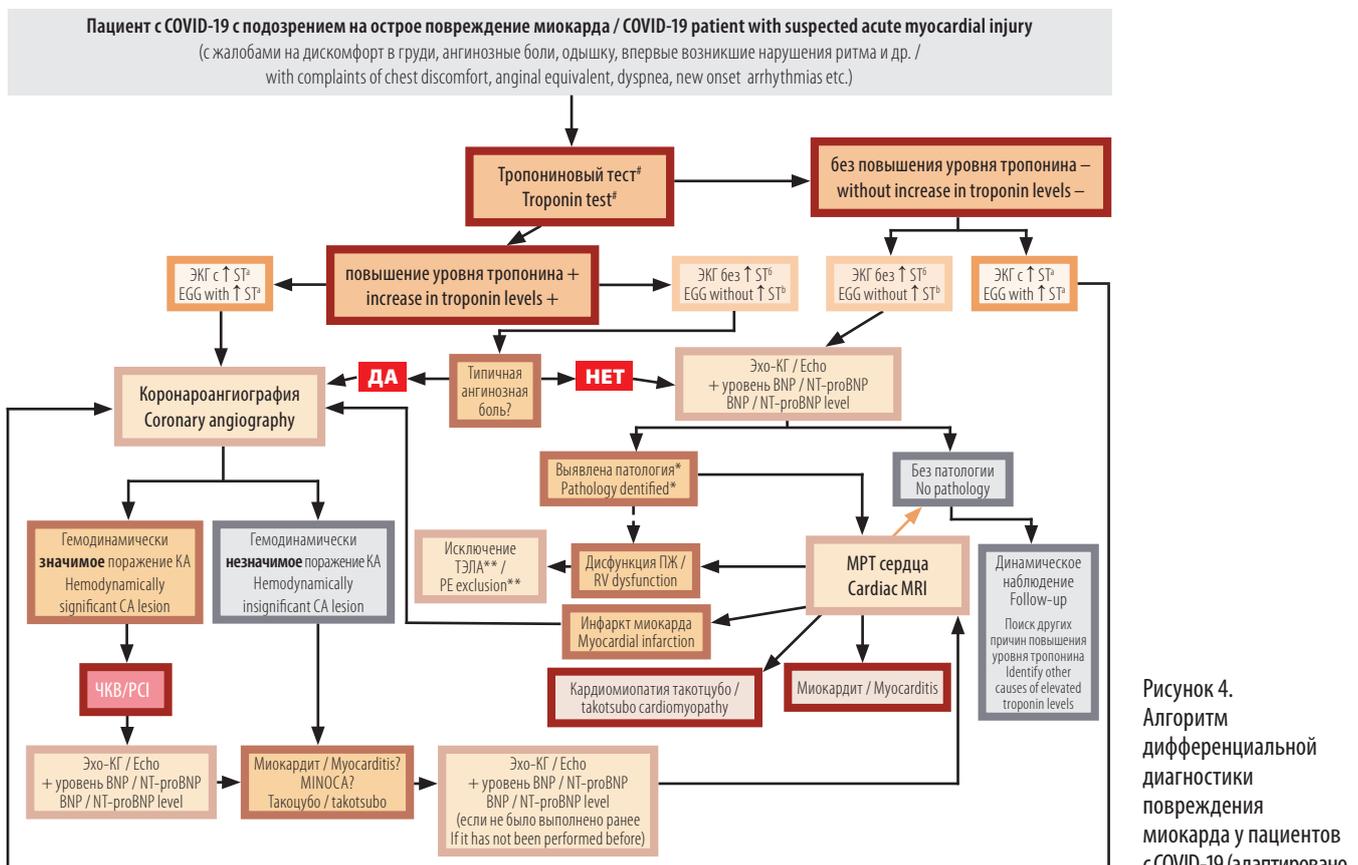


Рисунок 4. Алгоритм дифференциальной диагностики повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 (адаптировано по F. Catapano et al., 2021, Palmisano et al., 2022, [51, 52])

Figure 4. Algorithm of differential diagnosis of myocardial injury in patients with COVID-19 (adapted from F. Catapano et al., 2021, Palmisano et al., 2022, [51, 52])

Примечание: ЭКГ – электрокардиография, КА – коронарные артерии, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, Эхо-КГ – эхокардиография, MINOCA – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ПЖ – правый желудочек, BNP – мозговой натрийуретический гормон, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона, <sup>1</sup> – стойкая элевация сегмента ST на 1 мм и более по меньшей мере в двух смежных отведениях от конечностей и/или на 1,5–2 мм и выше в грудных отведениях, появление блокады левой ножки пучка Гиса или идиовентрикулярного ритма, <sup>2</sup> – возможно развитие постоянной или преходящей депрессии сегмента ST, инверсии, нивелирования или псевдонормализации зубца T, преходящая элевация сегмента ST менее 20 мин, или ЭКГ может быть нормальной, # – положительный при повышении уровня тропонина свыше 99-го перцентиля, \* – нарушениями глобальной и локальной сократимости левого желудочка, дилатация полости левого желудочка, \*\* – необходимо проведение компьютерной ангиографической томографии легочных артерий.

Note: ECG – electrocardiography, CA – coronary arteries, PCI – percutaneous coronary intervention, echo – echocardiography, MINOCA – myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, PE – pulmonary embolism, RV – right ventricle, BNP – B-type natriuretic peptide, NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, <sup>1</sup> – ST segment elevation by 1 mm or more in at least two contiguous limb leads and/or by 1.5–2 mm or more in chest leads, development of left bundle branch block or idioventricular rhythm, <sup>2</sup> – permanent or transient ST-segment depression, inversion, flattening or pseudonormalization of the T wave, transient ST-segment elevation less than 20 min, or ECG may be normal, # – considered positive when troponin levels are above the 99th percentile, \* – global and local left ventricular contractility impairment, left ventricular dilatation, \*\* – computed tomography pulmonary angiography is needed.

ством по стандартизированной интерпретации и постобработке изображений при сердечно-сосудистой МРТ 2020 года, а также в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Радиологии при обследовании пациентов с COVID-19.

По данным МРТ сердца, у 13 пациентов согласно критериям Lake Louise 2018 были выявлены признаки миокардита, у 4 пациентов признаки ишемического повреждения – ИМ, у 3 пациентов признаки кардиомиопатии: у 2 пациентов – гипертрофической кардиомиопатии, у 1 пациента дилатационной кардиомиопатии. У 1 пациента при дообследовании было выявлено лимфопролиферативное заболевание. У 32 пациентов с COVID-19 не было выявлено достоверных признаков повреждения миокарда.

Таким образом, благодаря применению предложенного алгоритма дифференциальной диагностики острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 у 13 лиц был установлен диагноз – миокардит, в других случаях был исключен диагноз воспалительного повреждения миокарда либо установлены альтернативные диагнозы, что позволило в кратчайшие сроки скорректировать тактику в отношении проводимого лечения.

## REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>. (accessed: 15.05.2023).
2. Wrigley-Field E., Himmelstern J. Is Covid-19 Mortality "Like the Flu"? A Cumulative Death Rates Comparison. *medRxiv*, 2023 Apr 26, 2023.04.24. doi: 10.1101/2023.04.24.23289045. Preprint.
3. Rodríguez A., Ruiz-Botella M., Martín-Loeches I., et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care Lond Engl*, 2021, vol. 25(1), pp. 63. doi: 10.1186/s13054-021-03487-8.
4. Raisi-Estabragh Z., Cooper J., Salih A., Raman B., Lee A.M., Neubauer S., Harvey N.C., Petersen S.E. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart*, 2023, vol. 109(2), pp. 119-126. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321492.
5. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A.-M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*, 2021, vol. 398(10300), pp. 599-607. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
6. Daugherty S.E., Guo Y., Heath K., Dasmariñas M.C., Jubilo K.G., Samranvedhya J., Lipsitch M., Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*, 2021, vol. 373, n1098. doi: 10.1136/bmj.n1098.
7. Aliberti S., Ramirez J.A. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, vol. 27(3), pp 295-301. doi: 10.1097/QCO.0000000000000055.
8. Corrales-Medina V.F., Serpa J., Rueda A.M., Giordano T.P., et al. Acute Bacterial Pneumonia is Associated With the Occurrence of Acute Coronary Syndromes. *Medicine (Baltimore)*, 2009, vol. 88(3), pp. 154-159. doi: 10.1097/MD.0b013e3181a692f0.
9. Pleshko A., Mitkovskaya N., Grigorenko E., Yushkevich E., Blatun V. Serdechno-sosudistye sobytiya u pacientov s vnebolnichnoj pnevmoniej [Cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 12(4), pp. 578-591. (in Russian).
10. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, vol. 40(5), pp. 905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
11. Potere N., Valeriani E., Candeloro M., et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*, 2020, vol. 24(1), pp. 389. doi: 10.1186/s13054-020-03022-1.

## Заключение

У пациентов на фоне заболевания COVID-19 возможно повышение кардиоспецифических маркеров – сердечного тропонина, что требует проведение дифференциального диагноза между ишемическими и неишемическими причинами повреждения миокарда. С целью оперативного принятия решение об объеме лечебных мероприятий необходимо выполнение быстрой и точной диагностики причины, приведшей к синдрому острого повреждения миокарда. Причины острого миокардиального повреждения у госпитализированных лиц с SARS-CoV-2 могут быть уточнены с использованием МРТ сердца, которая является эффективным, точным и неинвазивным методом дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного повреждения. Существенную помощь практическому звену здравоохранения может оказать представленный алгоритм дифференциальной диагностики острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19.

## Конфликт интересов

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

12. Reyes L.F., Garcia-Gallo E., Murthy S., et al. Major adverse cardiovascular events (MAACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study. *J Crit Care*, 2023, vol. 77, pp. 154318. doi: 10.1016/j.jccr.2023.154318.
13. Pleshko A., Petrova E., Grigorenko E., Mitkovskaya N. Serdechno-sosudistye sobytiya u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 [Cardiovascular events in patients with novel coronavirus infection COVID-19]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 13(4), pp. 580-595. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.007. (in Russian).
14. Zhao Y.-H., Zhao L., Yang X.-C., Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, vol. 22(1), pp. 159. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.238.
15. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, vol. 31(3), pp. 143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
16. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, vol. 4(7), pp. 1178-1191. doi: 10.1002/rth2.12439.
17. Nematzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-associrovannyj arterialnyj tromboz [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avicenny*, 2021, vol. 23(1), pp. 85-94. (in Russian).
18. Wu J., Mamas M.A., Mohamed M.O., Kwok C.S., et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID19 pandemic: retrospective cohort study of 580,972 deaths in England and Wales, 2014 to 2020. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID19 pandemic. *Cardiovascular Medicine*, 2020.
19. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020, vol. 323(20), pp. 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
20. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 2019, vol. 40(3), pp. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
21. Crudo V.L., Ahmed A.I., Cowan E.L., Shah D.J., Al-Mallah M.H., Malahji M. Acute and Subclinical Myocardial Injury in COVID-19. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2021, vol. 17(5), pp. 22-30. doi: 10.14797/mdcvj.1038.
22. Shi S., Qin M., Shen B., 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.

23. Karbalai Saleh S., Oraii A., Soleimani A., et al. The association between cardiac injury and outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Intern Emerg Med*, 2020, vol. 15(8), pp. 1415-1424. doi: 10.1007/s11739-020-02466-1.
24. Giustino G., Croft L.B., Stefanini G.G., et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76(18), pp. 2043-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.
25. Sandoval Y., Januzzi J.L., Jaffe A.S. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76(10), pp. 1244-1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
26. Sandoval Y., Smith S.W., Sexter A., Schulz K., Apple F.S. Incidence and Prognostic Impact of Infection in Patients with Type 1 and 2 Myocardial Infarction. *Clin Chem*, 2020, vol. 66(9), pp. 1240-1241. doi: 10.1093/clinchem/hvaa138.
27. Mitkovskaya N.P., Karpov I.A., Arutyunov G.P., Grigorenko Ye.A., Ruzanov D.Yu., Statkevich T.V., Tarlovskaya E.I. Koronavirusnaya infekciya COVID-19 (obzor mezh-dunarodnykh nauchnykh dannyyh) [COVID-19 coronavirus infection (overview of inter-national research data)]. *Neotlozhnaya Kardiologiya Kardiovaskulyarnye Riski*, 2020, vol. 4(1), pp. 784-815. (in Russian).
28. Abate S.M., Mantefardo B., Nega S., et al. Global burden of acute myocardial injury associated with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, vol. 68, pp. 102594. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102594.
29. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper Jr L.T. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*, 2020, vol. 141(23), pp. 1903-1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
30. Del Prete A., Conway F., Della Rocca D.G., et al. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*, 2022, vol. 14(1), pp. 29-39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004.
31. Dou Q., Wei X., Zhou K., Yang S., Jia P. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, vol. 31(12), pp. 893-904. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.001.
32. Diaz-Arocutipa C., Torres-Valencia J., Saucedo-Chinchay J., Cuevas C. ST-segment elevation in patients with COVID-19: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, vol. 52(3), pp. 738-745. doi: 10.1007/s11239-021-02411-9.
33. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattani D., et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*, 2020, vol. 141(25), pp. 2113-2116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
34. Zhao Y.-H., Zhao L., Yang X.-C., Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, vol. 22(1), pp. 159-165. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.238.
35. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, vol. 386(9995), pp. 743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
36. Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E., et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep*, 2020, vol. 8(9), pp. 299-305. doi: 10.12691/ajmcr-8-9-11.
37. Amvrosieva T.V., Mitkovskaya N.P., Bohush Z.F., Arinovich A.S., Balysh E.M. Vozbuditeli virusnykh miokarditov [The causative agents of viral myocarditis]. *Neotlozhnaya Kardiologiya Kardiovaskulyarnye Riski*, 2020, vol. 4(1), pp. 817-823. (in Russian).
38. Roshdy A., Zaher S., Fayed H., Coghlan J.G. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 7, pp. 626975. doi: 10.3389/fcvm.2020.626975.
39. Halushka M.K., Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc. Pathol*, 2021, vol. 50, pp. 107300. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107300.
40. Mitrofanova L.B., Makarov I.A., Runov A.L., Vonsky M.S., Danilova I.A., Sidorin V.S., Moiseva O.M., Conradi A.O. Kliniko-morfologicheskoe i molekulyarno-biologicheskoe issledovanie miokarda u pacientov s COVID-19 [Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients]. *Russ J Cardiol*, 2022, vol. 27(7), pp. 147-157. (in Russian).
41. Brener M.I., Hulke M.L., Fukuma N., et al. Clinico-histopathologic and single-nuclei RNA-sequencing insights into cardiac injury and microthrombi in critical COVID-19. *JCI Insight*, 2022, vol. 7(2), pp. e154633. doi: 10.1172/jci.insight.154633.
42. Pleshko A.A., Petrova E.B., Gunich S.V., Rakovich S.V., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Koronavirusnaya infekciya (SARS-CoV-2): fokus na COVID-19 assotsirovannuyu koagulopatiyu [Pathophysiological features of coronavirus infection (SARS-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy]. *Neotlozhnaya Kardiologiya Kardiovaskulyarnye Riski*, 2021, vol. 5(1), pp. 1223-1233. (in Russian).
43. Chen W., Pan J.Y. Anatomical and Pathological Observation and Analysis of SARS and COVID-19: Microthrombosis Is the Main Cause of Death. *Biol Proced Online*, 2021, vol. 23(1), pp. 4. doi: 10.1186/s12575-021-00142-y.
44. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [electronic resource]. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (accessed: 24.03.2023).
45. Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G., Claudia M., Gianatti A., Delialis D., Aimò A., Prasad S. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*, 2022, vol. 27(1), pp. 251-261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9.
46. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T., et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 21(9), pp. 949-958. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178.
47. *The Right Ventricle in COVID-19* [electronic resource]. Available at: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/12/2535>. (accessed: 05.06.2023).
48. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G., et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72(24), pp. 3158-3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
49. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 53(17), pp. 1475-1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
50. Ilyina T., Pleshko A., Korotkaya T., Mitkovskaya N. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike virusnykh miokarditov u pacientov s COVID-19: nereshennyye problemy [Cardiac magnetic resonance imaging in viral myocarditis in patients with COVID-19: unsolved problems]. *Neotlozhnaya Kardiologiya Kardiovaskulyarnye Riski*, 2021, vol. 5(2), pp. 1386-1394. (in Russian).
51. Catapano F., Marchitelli L., Cundari G., et al. Role of advanced imaging in COVID-19 cardiovascular complications. *Insights Imaging*, 2021, vol. 12(1), pp. 28. doi: 10.1186/s13244-021-00973-z.
52. Palmisano A., Gambardella M., D'Angelo T., et al. Advanced cardiac imaging in the spectrum of COVID-19 related cardiovascular involvement. *Clin Imaging*, 2022, vol. 90, pp. 78-89. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.07.009.

Посмунна: 20.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1868>

# ОСТЕОСАРКОПЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

К.Ю. Антюх<sup>1</sup>, Е.А. Григоренко<sup>1,2</sup>, А.Ф. Шептулина<sup>3,4</sup>, О.М. Драпкина<sup>3,4</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1,2</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>2</sup>

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия<sup>4</sup>

E-mail: gladun-karina@mail.ru

УДК [616.74-007.23+616.12-008.331.1]-07-08

**Ключевые слова:** саркопения, остеопороз, артериальная гипертензия, миокины, скелетные мышцы.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** К.Ю. Антюх, Е.А. Григоренко, А.Ф. Шептулина, О.М. Драпкина, Н.П. Митьковская. Остеосаркопения и артериальная гипертензия: современный взгляд на проблему. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1868–1875.

Остеосаркопения характеризуется сочетанием низкой мышечной массы (саркопении) и сниженной минеральной плотности костной ткани (остеопении/остеопороза). Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о наличии взаимосвязи между артериальной гипертензией, нарушениями метаболизма костной ткани и/или саркопенией. В частности, известно, что в развитии и прогрессировании как артериальной гипертензии, так и саркопении принимают участие системное воспаление, оксидатив-

ный стресс, инсулинорезистентность. Те же факторы могут играть роль в патогенезе остеопении и остеопороза, а патологические механизмы, лежащие в основе повышения артериального давления, как показано в экспериментальных и клинических исследованиях, способны дополнительно влиять на снижение минеральной плотности костной ткани. В данном обзоре изложены современные представления о диагностике, эпидемиологии, этиологии, а также возможных механизмах патогенеза остеосаркопении у пациентов с артериальной гипертензией.

## OSTEOSARCOPENIA AND ARTERIAL HYPERTENSION: CURRENT APPROACHES TO THE PROBLEM

K. Antyukh<sup>1</sup>, E. Grigorenko<sup>1,2</sup>, A. Sheptulina<sup>3,4</sup>, O. Drapkina<sup>3,4</sup>, N. Mitkovskaya<sup>1,2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia<sup>4</sup>**Key words:** sarcopenia, osteoporosis, arterial hypertension, myokines, skeletal muscle.**FOR REFERENCES.** K. Antyukh, E. Grigorenko, A. Sheptulina, O. Drapkina, N. Mitkovskaya. Osteosarcopenia and arterial hypertension: current approaches to the problem. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1868–1875.

Osteosarcopenia is characterized by a combination of low muscle mass (sarcopenia) and reduced bone mineral density (osteopenia/osteoporosis). The results of scientific studies conducted in recent years indicate the existence of a relationship between arterial hypertension, disorders of bone metabolism and / or sarcopenia. In particular, it is known that systemic inflammation, oxidative stress, and insulin resistance are involved in the development and progression of both arterial hyperten-

sion and sarcopenia. The same factors may play a role in the pathogenesis of osteopenia and osteoporosis, and the pathological mechanisms underlying the increase in blood pressure, as shown in experimental and clinical studies, can additionally influence the decrease in bone mineral density. This review outlines the current understanding of the diagnosis, epidemiology, etiology, and possible mechanisms of the pathogenesis of osteosarcopenia in patients with arterial hypertension.

## Введение

Термин «остеосаркопения» используется в клинической практике относительно недавно. Сочетание саркопии и остеопороза представляет собой опасный дуэт, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [1]. Высокая медико-социальная значимость изучения патогенеза, скрининга, методов диагностики и лечения остеосаркопии обусловлена ее влиянием на клинические исходы – инвалидизацию пациентов, рост числа госпитализаций, показатели заболеваемости и смертности.

Остеопороз и остеопения характеризуются различной степенью снижения костной массы, ухудшением состояния костной ткани и увеличением хрупкости костей [2]. На конференции по вопросам старения в Нью-Мехико в 1989 г. термин «саркопения» впервые был предложен I.H. Rozenberg и обозначал синдром, характеризующийся снижением общей мышечной массы, при этом автор предположил, что процесс снижения общей мышечной массы связан исключительно с возрастом. В 2010 г. под эгидой The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) при участии The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) и European Geriatric Medicine Society (EUGMS) был принят первый согласительный консенсус, в соответствии с которым саркопения – это «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как смерть и снижение качества жизни» [1, 3–4]. В 2018 году под эгидой The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) вторым согласительным консенсусом была изменена формулировка определения саркопии, отражающая научные и клинические данные, а также накопленный за последнее десятилетие опыт в изучении саркопии. В соответствии с новым определением под саркопией понимают «прогрессирующее, генерализованное повреждение скелетной мускулатуры, которое увеличивает риск неблагоприятных событий, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность» [5]. Новая, исчерпывающая формулировка определения саркопии привела к существенному изменению подхода к диагностике самого заболевания, были определены основные критерии постановки диагноза саркопии [3].

## Эпидемиология

На сегодняшний день в современном обществе саркопению принято считать актуальной медико-социальной проблемой,

так как рост числа пациентов с саркопией имеет тенденцию к увеличению. Распространенность саркопии в популяции варьируется от 4,3% до 73,3%. В среднем 5–13% лиц старше 60 лет имеют низкую мышечную массу, причем у лиц старше 80 лет распространенность саркопии возрастает до 50% [6, 7]. Частота выявления саркопии зависит от многих факторов: возраста пациентов, их половой и расовой принадлежности, получаемого лечения. Так в исследовании, которое было проведено в домах престарелых Католического университета в Центральной Италии, 32,8% пациентов имели саркопению [8]. Существует значительная вариабельность в распространенности саркопии в разных странах. В Италии низкая мышечная масса имела у 20% населения обоих полов [9]. У пожилых пациентов, проживающих в Корее, распространенность саркопии с поправкой на рост составила 12,4% у мужчин и 0,1% у женщин, а с поправкой на вес – 9,7% у мужчин и 11,8% у женщин [10]. В Испании, по данным исследования, проведенного в Барселоне, распространенность саркопии составила 33% у пожилых женщин и 10% у пожилых мужчин [11]. На Тайване саркопения была диагностирована у 3,9%-7,3% населения, при этом более тяжелая форма саркопии была связана с более низкой работоспособностью [12]. Распространенность саркопии у жителей Японии колебалась в пределах от 2,3% до 11,7% у женщин и от 2,5% до 28,0% у мужчин [13]. Среди пожилых людей, проживающих на территории Великобритании, распространенность саркопии составила 4,6% у мужчин и 7,9% у женщин [14]. Распространенность саркопии в Нидерландах составила 5,9% у мужчин и 4,4% у женщин. С возрастом распространенность заболевания имела тенденцию к увеличению у обоих полов: у мужчин после 80 лет данный показатель составил 22,1%, а у женщин распространенность была ниже – 9,3% [15, 16]. В Республике Беларусь данные об эпидемиологии саркопии отсутствуют, что является дополнительным стимулом для изучения данной проблемы.

## Этиопатогенез остеосаркопии

Саркопения и остеопороз имеют общие факторы риска, патофизиологические механизмы развития, подходы к диагностике и лечению, что связано с наличием взаимосвязи мио- и остеогенеза. Изучение этиологии и патогенеза, диагностики и лечения остеосаркопии с учетом ее многофакторной природы, включая генетические, биохимические, механические факторы риска и образ жизни пациентов, представляет собой новую задачу, стоящую перед профилактической медициной [1, 2]. Скелетные мышцы генерируют силу, поддерживают осанку

и играют центральную роль в регулировании обмена веществ. В физиологических условиях мышца имеет способность к восстановлению после активных внешних и внутренних воздействий. Однако с возрастом, а также на фоне хронических воспалительных заболеваний эта способность к восстановлению, скелетная мышечная масса и функция снижаются. Данное состояние ведет к снижению функциональной способности и качества жизни, ограничению подвижности в связи с потерей мышечной массы и развитием фиброза [17, 18].

Поскольку костные и мышечные клетки происходят из мезенхимальных стволовых клеток, считается, что сходные генетические факторы влияют на формирование костной и мышечной системы. Факторы риска остеопороза и саркопении являются наследственными в 60–70% случаев. На развитие остеопороза и саркопении могут оказывать влияние следующие генетические полиморфизмы METTL21C, MSTN, GLYAT, ACTN3, PGC-1 $\alpha$  и MEF-2C [19].

Этиологически выделяют первичную и вторичную саркопению. Первичную саркопению связывают с возрастными изменениями мышечной ткани, когда исключены другие причины ее развития. Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания и хроническими заболеваниями (сахарный диабет 2 типа, нарушения функции щитовидной железы, половых гормонов, ревматоидный артрит, онкологическая патология, хроническая сердечная недостаточность), в том числе воспалительными, а также обусловлена приемом некоторых лекарственных препаратов.

Патогенез остеосаркопении изучен недостаточно. Известно, что на развитие осте-

осаркопении значимое влияние оказывает снижение инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), уровня гормона роста (ГР), половых гормонов, витамина D, инсулинорезистентность [6]. Кости и мышцы вместе с суставами, хрящами, сухожилиями, связками и соединительной тканью тесно связаны между собой и составляют опорно-двигательный аппарат. Идентифицированная единица «мышца-кость» взаимодействует через множественные коммуникационные пути, при этом мышца получает сигналы от кости и наоборот (Рис. 1). Как упоминалось ранее, тестостерон, инсулин и ИФР-1 являются активаторами синтеза мышечного белка и костной массы, снижая деградацию костно-мышечной структуры. Тестостерон также стимулирует миобласты, ингибирует миостатин и увеличивает количество сателлитных клеток, которые участвуют в восстановлении миоцитов. Установлено, что более низкий уровень тестостерона ассоциирован со снижением как силы, так и массы скелетных мышц. Гормон роста представляет собой одноцепочечный полипептидный гормон, который секретируется передней долей гипофиза в ответ на стимуляцию гипоталамуса, а его дефицит вызывает увеличение жировой ткани, снижение мышечной и костной массы [2, 4, 20]. Значимую роль в патогенезе остеосаркопении играет системное воспаление. Отмечено, что на развитие воспаления влияет повышение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$ , что приводит к потере мышечной массы. Следовательно, гормональные факторы, инсулинорезистентность и системное воспаление являются основными звеньями, контролирующими мышечную и скелетную массу. С другой стороны, на развитие остеосаркопении влияет осо-

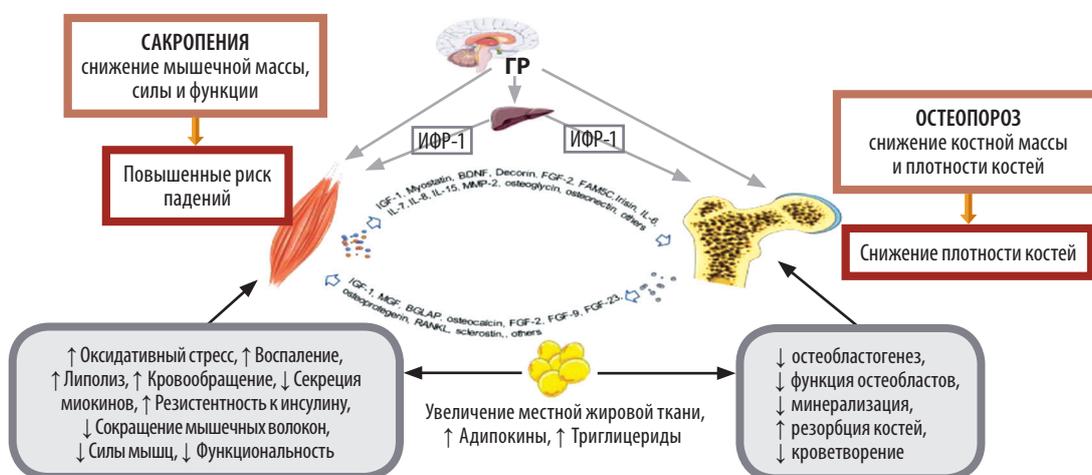
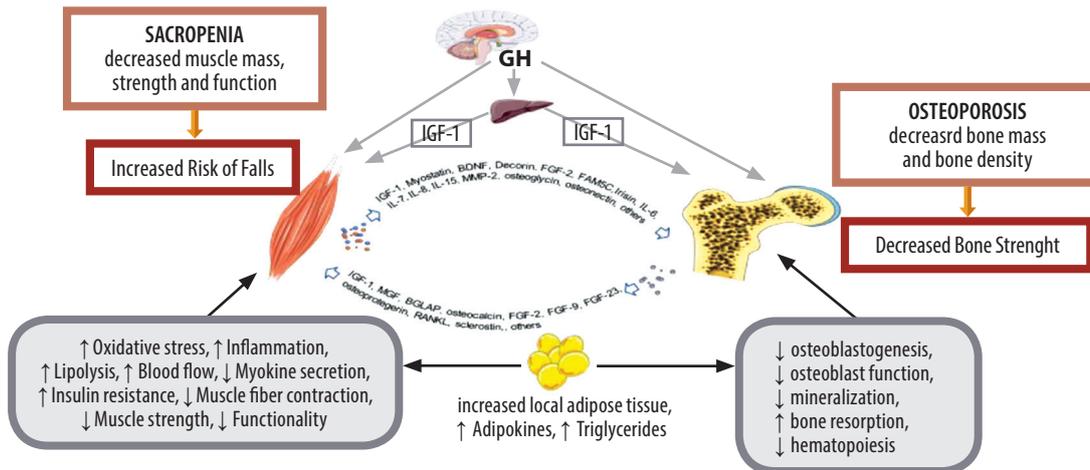


Рисунок 1. Патогенез и этиология остеосаркопении

Примечания: ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобного фактора роста-1, ↑ – эффект увеличения / стимуляции; ↓ – эффект уменьшения / ингибирования. Адаптировано из Polito, A.; Barnaba, L.; Ciarapica, D.; Azzini, E. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 5591. <https://doi.org/10.3390/ijms23105591> [2].



Note: GH, growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor 1.  
 ↑ – increase / stimulation effect; ↓ – reduction / inhibition effect.

Adapted from Polito, A.; Barnaba, L.; Ciarpacca, D.; Azzini, E. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 5591. <https://doi.org/10.3390/ijms23105591> [2].

Figure 1.  
Pathogenesis  
and etiology  
of osteosarcopenia

бенность образа жизни (качество питания, физическая активность, иммобилизация) и пищевой статус (низкое потребление белка, витамина D и кальция, снижение физической активности являются ключевыми факторами риска остеосаркопении).

### Маркеры остеосаркопении

Следует отметить, что в последние годы мышечную ткань принято считать «эндокринным органом». Известно, что скелетная мускулатура участвует в регуляции метаболических процессов в других органах и тканях. В связи с этим, была предложена концепция «мышцы – секреторный орган» (Рис. 2), поскольку были выявлены мультисистемные эффекты мышечной массы посредством контроля высвобождения миокинов [21].

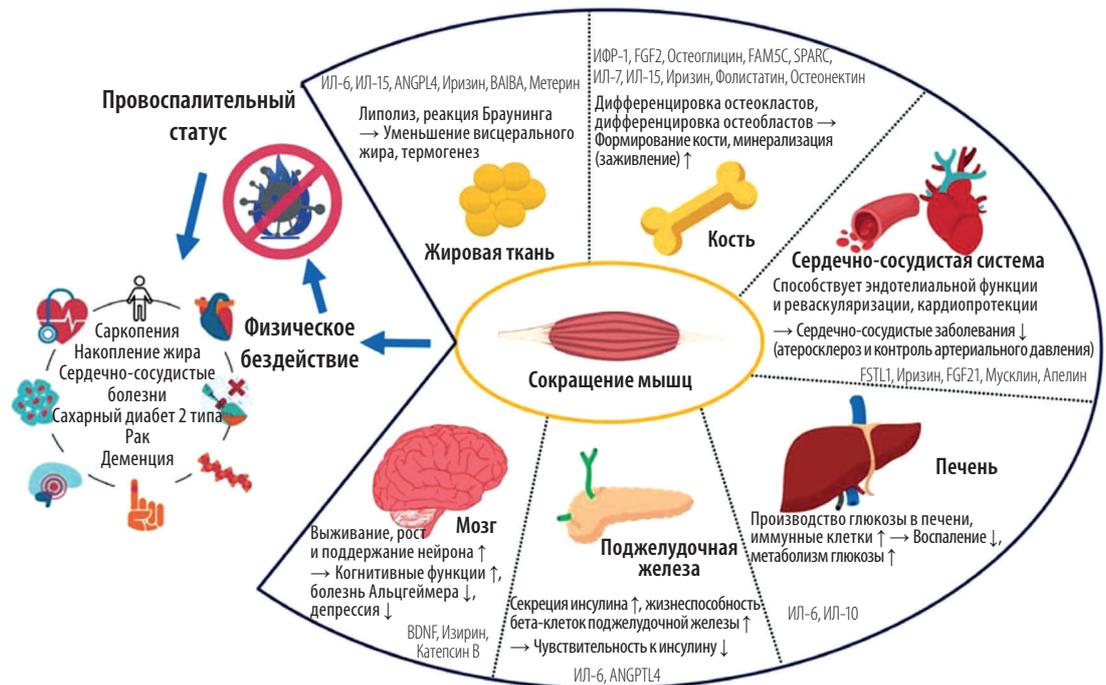
Биологически активные вещества, продуцируемые костной и мышечной тканью, принимают участие в костно-мышечном взаимодействии и в будущем, вероятно, могут стать потенциальными биомаркерами и мишенями для таргетной терапии. Миокины представляют собой гуморальные цитокины и факторы роста скелетных мышц, которые выполняют физиологические и патологические функции в различных отдаленных органах, включая регуляцию метаболизма глюкозы, энергии и костной ткани [19]. При остеосаркопении дисбаланс цитокинов приводит к метаболическим сдвигам и повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из активно изучаемых миокинов является *миостатин*. Известно, что выработка миостатина усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и других патологических состояниях [22]. *Миостатин* обладает антиостеогенным действием, при-

водит к снижению роста и дифференцировке мышечной ткани. Миостатин является важным миокином, ингибирование передачи сигналов которого может стать мишенью для лечения как саркопении, так и остеопороза. В настоящее время ведутся экспериментальные и клинические исследования по использованию препаратов, блокирующих действие миостатина, в лечении остеосаркопении [4].

Другой миокин, *иризин*, по оценкам ряда исследователей, способен через собственные рецепторы трансформировать свойства белой жировой ткани, придавая ей качества бурой жировой ткани. Такой эффект не только обеспечивает положительные метаболические воздействия, но и увеличивает длину теломера. В связи с этим некоторые специалисты рассматривают иризин как «миокин молодости и жизни» [23, 24].

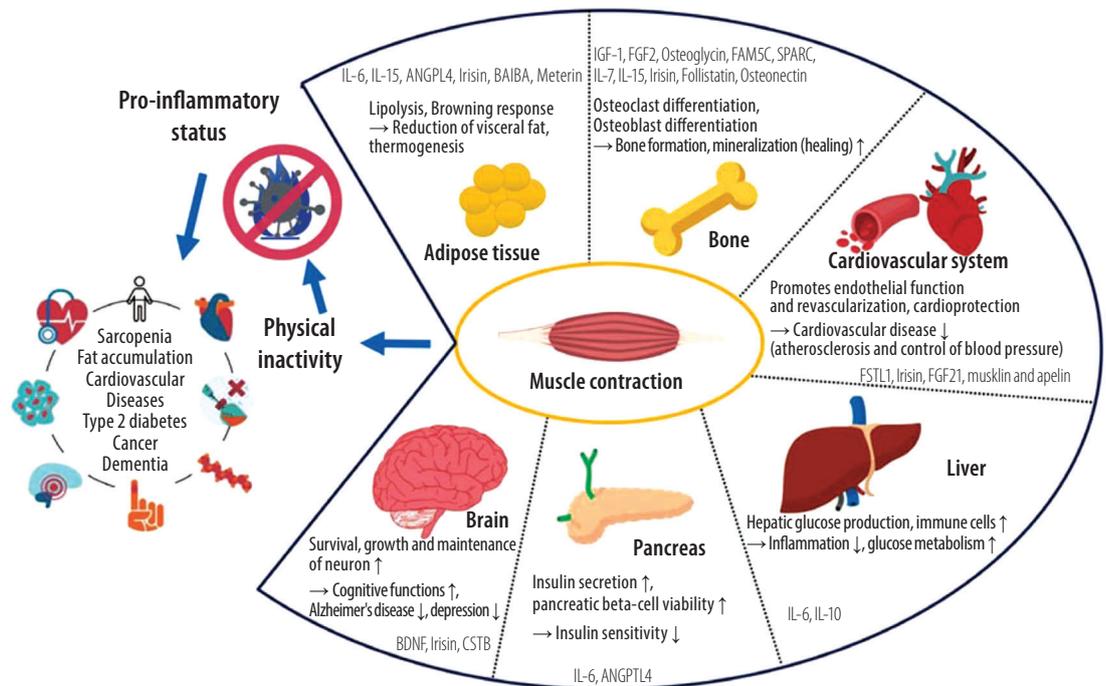
В качестве одного из важнейших миокинов в изучении остеосаркопении рассматривают известный провоспалительный цитокин *интерлейкин-6* (ИЛ-6). Интерлейкин-6 секретируется мышцами при физической нагрузке и влияет на метаболизм глюкозы и костей, увеличивая биодоступность липидов и глюкозы посредством стимуляции липолиза и гликогенолиза в скелетных мышцах, а также повышая жизнеспособность бета-клеток поджелудочной железы и секреции инсулина, что позволяет предположить, что он играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы. Быстрая выработка ИЛ-6 и короткий период его циркуляции в крови при физическом напряжении положительно влияет на рост мышц. Другой цитокин, *интерлейкин-15* (ИЛ-15), также экспрессируется в скелетных мышцах и участвует в росте мышц, помимо этого ИЛ-15 вносит свой вклад в метаболизм липидов и способствует обеспечению взаимодействия между



Примечания: ANGPTL4 – ангиопетин-подобный белок 4, ВАИВА – β-аминоизомасляная кислота, BDNF – нейротрофический фактор мозга, FAM5C – семейство со сходством последовательностей 5, FGF2 – фактор роста фибробластов 2, FGF21 – фактор роста фибробластов 21, FSTL1 – фоллистатин-подобный белок 1, ИГФ-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, SPARC – кислый кальций-связывающий богатый цистеином белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-7 – интерлейкин-7, ИЛ-10 – интерлейкин-10, ИЛ-15 – интерлейкин-15, ↑ – эффект увеличения / стимуляции; ↓ – эффект уменьшения / ингибирования

Адаптировано из Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. Korean J Radiol. 2019; 20(2): 205–17. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479> PMID: 30672160 [21].

Рисунок 2.  
Мышцы  
как секреторный орган



Note: BDNF, brain-derived neurotrophic factor; ANGPTL4, angiotensin-like 4; FGF2, fibroblast growth factor 2; FGF21, fibroblast growth factor 21; CSTB, cathepsin B; FSTL1, follistatin-related protein 1; FAM5C, family with sequence similarity 5; SPARC, secreted protein acidic and rich in cysteine; IGF1, insulin-like growth factor 1; BAIBA, β-aminoisobutyric acid; IL-6, interleukin-6; IL-7, interleukin-7; IL-10, interleukin-10; IL-15, interleukin-15. ↑ – increase / stimulation effect; ↓ – reduction / inhibition effect.

Adapted from Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. Korean J Radiol. 2019; 20(2): 205–17. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479> PMID: 30672160 [21].

Figure 2.  
Muscle  
as secretory organ

мышечной и жировой тканью. Кроме того, было показано, что уровень *интерлейкина-8* (ИЛ-8), который участвует в процессах ангиогенеза, возрастает при увеличении физической активности [21, 24–26]. В то же время, влияние миокинов на костный метаболизм до конца неизвестно. Ожидается, что дальнейшие исследования позволят установить принципы взаимодействия между мышцами и костями, что будет способствовать разработке новых методов лечения остеопороза и саркопении.

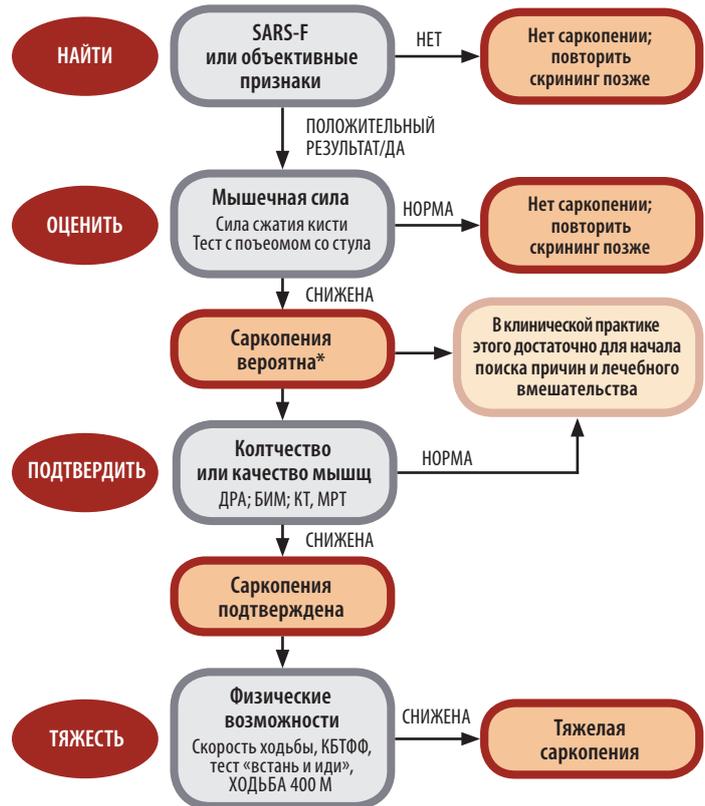
### Диагностические критерии саркопении

За прошедшие после первой встречи EWGSOP десять лет были изучены многие аспекты саркопении. В рекомендациях EWGSOP2 сделан акцент на том, что основным критерием при постановке диагноза «саркопении» является снижение мышечной силы, поскольку именно этот показатель достоверно ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и в настоящее время выступает наиболее надежным маркером при оценке мышечной функции. Согласно рекомендациям, для диагностики саркопении целесообразно применять определенный набор диагностических критериев EWGSOP2, который включает 4 этапа: Find (найти) – Assess (оценить) – Confirm (подтвердить) – Severity (тяжесть) (FACS). (Рис. 3).

На первом этапе, как инструмент скрининга, EWGSOP2 рекомендует использовать опросник SARC-F. Для оценки состояния мышц проводят тесты на определение мышечной силы и функции. Мышечная сила определяется по силе сжатия кисти с помощью динамометра или теста вставания со стула. Тяжесть саркопении оценивается с помощью анализа физической активности (тест «Встань и иди», ходьба на 400 м или краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB). Массу скелетных мышц в клинической практике определяют с помощью проведения биоимпедансного анализа или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Табл. 1). В зависимости от количества критериев, выявленных у пациента, саркопению разделяют на пре-саркопению, саркопению и тяжелую саркопению [5, 23].

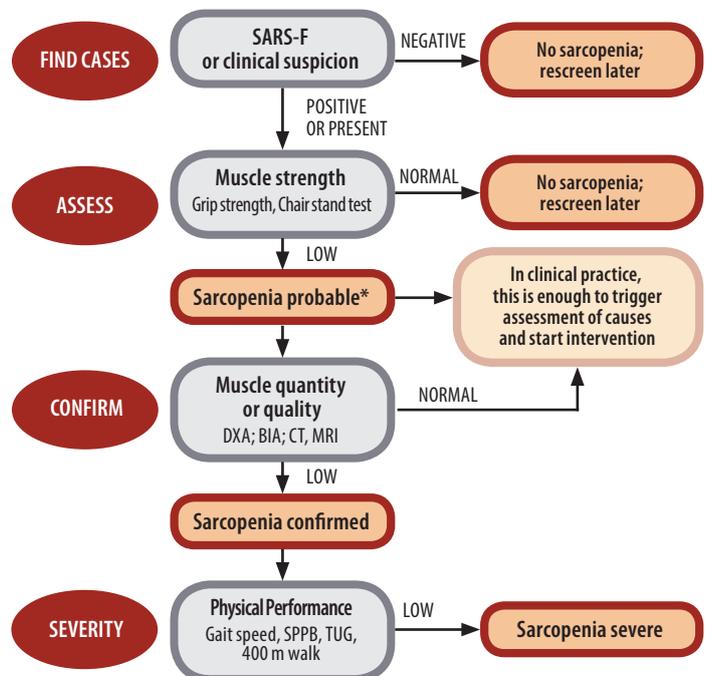
### Остеосаркопения у пациентов с артериальной гипертензией

Распространенность остеосаркопении в мире продолжает увеличиваться, вероятно, в результате увеличения численности пожилого населения. Существует ряд исследований, которые продемонстрировали связь между остеосаркопенией и сердечно-сосуди-



Примечания: ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, БИМ – биоимпедансный анализ, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, КБТФ – краткая батарея тестов физического функционирования. Адаптировано из Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169 [5]

Рисунок 3. Алгоритм диагностики саркопении (EWGSOP2)



Note: CT, computed tomography; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; SPPB, short physical performance battery; BIA, bioimpedancemetry; MRI, magnetic resonance imaging.

Adapted from Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169 [5]

Figure 3. Diagnostic algorithm for sarcopenia (EWGSOP2)

Таблица 1.  
Клинические методы  
оценки мышечной  
силы, мышечной  
массы и физических  
возможностей

Показатель	Метод определения
Скрининг саркопении	Опросник SARC-F
Мышечная сила	Тест с подъемом со стула Кистевая динамометрия (сила сжатия кисти)
Мышечная масса или качество мышечной ткани	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (скелетно-мышечный индекс (кг/м <sup>2</sup> )) Биоимпедансометрия (индекс тощей массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) или скелетно-мышечная масса (кг)) Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (поясничный скелетно-мышечный индекс)
Физические возможности	Краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ) Тест с определением скорости ходьбы на 4 м Тест «Встань и иди» Тест с ходьбой на 400 м

Адаптировано из Шептулина А.Ф., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Взаимосвязь саркопении и неалкогольной жировой болезни печени: патофизиологические и клинические аспекты. Профилактическая медицина. 2021; 24(6):104–109. <https://doi.org/10.17116/profmed202124061104> [27]

Table 1.  
Clinical methods  
for assessing muscle  
strength, muscle  
mass and physical  
performance

Indicators	Assessment methods
Screening for sarcopenia	SARC-F Questionnaire
Muscle strength	Carpal dynamometry (Grip strength) Chair stand test
Muscle quantity or quality	Dual energy x-ray absorptiometry (musculoskeletal index (kg/m <sup>2</sup> )) Bioimpedancemetry (lean body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) or skeletal muscle mass (kg)) Computed tomography or magnetic resonance imaging (lumbar musculoskeletal index)
Physical Performance	Short Physical Performance Battery (SPPB) 4-meter walk test Timed Up and Go Test (TUG) 400-m walk test

Adapted from Sheptulina AF, Dzhioeva ON, Drapkina OM. The relationship between sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological and clinical aspects. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(6):104–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202124061104> [27].

дистыми заболеваниями. Общие для артериальной гипертензии и остеосаркопении механизмы развития (системное воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция) могут приводить к изменениям архитектоники и функциональных возможностей сосудистой стенки. Так исследование, включавшее пожилых женщин, проживающих в Бразилии, продемонстрировало, что наличие у женщин саркопении было ассоциировано с более высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем пульсового давления, а также более низкой мышечной функцией в сравнении с женщинами без саркопении [28]. В работах K. Sanada et al. (2010) показано, что рост частоты развития саркопении среди японцев пожилого возраста связано с увеличением скорости пульсовой волны на плечевой артерии, а сама саркопения ассоциирована с большей артериальной жесткостью [29].

Взаимосвязь минеральной плотности костей и АГ описана многими исследователями. Так, в мета-анализе Z Ye, et al. (2017), включавшем 17 исследований с общим количеством больных 39 491 (13 375 пациентов страдали эссенциальной АГ), было показано, что повышение АД сопряжено с увеличением риска снижения МПК, причем это снижение может быть выражено в разной степени в различных участках тела. Кроме того, было установлено, что степень снижения МПК у пациентов

с АГ, проживающих в различных регионах, может существенно различаться [30].

Другой мета-анализ, выполненный C Li, et al. (2017) и включавший более 1,4 миллиона пациентов, охватывал 28 независимых исследований. Показано, что риск остеопоротических переломов был выше у лиц, страдающих АГ, по сравнению с пациентами без АГ; такие различия наблюдались как среди пациентов, проживающих в Азии, так и среди пациентов, проживающих в Европейском регионе [31]. В исследовании, выполненном H Chai, et al (2021), было показано, что у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом и проживающих в Китае, АГ встречалась существенно чаще, чем у пациенток в постменопаузе, имеющих нормальные значения МПК [32].

## Заключение

Остеосаркопения является сложным многофакторным синдромом, который приводит к потере самостоятельности в повседневной деятельности, инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. Описанная в литературе взаимосвязь между остеосаркопенией и сердечно-сосудистыми заболеваниями нуждается в дальнейшем изучении с целью последующей разработки и внедрения в широкую клиническую практику новых методов ранней диагностики, профилакти-

ки и лечения остеосаркопии. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния мер по сохранению мышечной массы и силы на риск сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с артериальной гипертензией. Конечная цель состоит в том, чтобы определить стратегии изменения поведения и методы лечения, предотвращающие и ограничивающие начало остеосаркопии.

## REFERENCES

- Shostak N.A., Muradyanc A.A., Kondrashov A.A. Sarkopeniya i perekrestnye sindromy – znachenie v klinicheskoy praktike [Sarcopenia and cross syndromes – significance in clinical practice]. *Klinitsist*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 10–14. doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14. (in Russian).
- Polito A, Barnaba L, Ciarpica D, Azzini E. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int J Mol Sci*, 2022, vol. 23, no. 10, pp. 5591. doi: 10.3390/ijms23105591.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2010, vol. 39, no. 4, pp. 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Grigor'eva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Malysheva O.S., Averkieva Yu.V., Masenko V.L., Kokov A.N. Sarkopeniya: osobennosti patogeneza i diagnostiki [Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnosis]. *Fundamentalnaya i klinicheskaya medicina*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 105–116. doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116. (in Russian).
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019, vol. 48, no. 1, pp. 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Mokrysheva N.G., Krupinova YU.A., Volodicheva V.L., Mirnaya S.S., Mel'nichenko G.A. Sarkopeniya glazami endokrinologa [Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist]. *Osteoporoz i osteopatii*, 2019, vol. 22, no. 4, pp. 19–26. (in Russian).
- Morley J.E., Anker S.D., von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 253–259. doi: 10.1007/s13539-014-0161-y.
- Landi F., Liperoti R., Fusco D., Mastropaolo S., Quattrociochi D., Proia A. [et al.] Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, vol. 67, no. 1, pp. 48–55. doi: 10.1093/gerona/glr035.
- Coin A., Sarti S., Ruggiero E., Giannini S., Pedrazzoni M., Minisola S. [et al.] Prevalence of sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, vol. 14, no. 7, pp. 507–512. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.010.
- Kim Y.S., Lee Y., Chung Y.S., Lee D.J., Joo N.S., Hong D., et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the fourth Korean national health and nutritional examination surveys. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, 2012, vol. 67, no. 10, pp. 1107–1113.
- Masanés F., Culla A., Navarro-Gonzalez M., Navarro-Lopez M.C., Sacanella E., Torres B., et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 184–197. doi: 10.1007/s12603-011-0108-3.
- Wu I.C., Lin C.C., Hsiung C.A., Wang C.Y., Wu C.H., Chan D.C., Li T.C., Lin W.Y., Huang K.C., Chen C.Y., Hsu C.C. Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: a pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, vol. 14, suppl. 1, pp. 52–60. doi: 10.1111/ggi.12193.
- Kim H., Hirano H., Eda Hiro A., Ohara Y., Watanabe Y., Kojima N., Kim M., Hosoi E., Yoshida Y., Yoshida H., Shinkai S. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 110–122. doi: 10.1111/ggi.12723.
- Patel H.P., Syddall H.E., Jameson K., Robinson S., Denison H., Roberts H.C., Edwards M., Dennison E., Cooper C., Ahie Sayer A. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing*, 2013, vol. 42, no. 3, pp. 378–384.
- Trajanoska K., Schoufour J.D., Darweesh S.K., Benz E., Medina-Gomez C., Alferink L.J., Lahousse L., Brusselle G., Stricker B., Darwish Murad S., Zillikens M.C., Uitterlinden A.G., Ikram M.A., Franco O.H., Rivadeneira F. Sarcopenia and Its Clinical Correlates

**Источник финансирования:** Исследование проводится в рамках задания НИОК(Т)Р «Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях» совместно с ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. № гос. регистрации 20221914 от 27.12.2022

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- in the General Population: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*, 2018, vol. 33, no. 7, pp. 1209–1218.
- Pleshchyov I.E., Achkasov E.E., Nikolenko V.N., SHkrebko A.N. Sarkopeniya: sovremennye podhody k diagnostike i reabilitatsii [Sarcopenia: modern approaches to diagnosis and rehabilitation]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2022, no. 1, pp. 29083. doi: 10.17513/spno.31443. (in Russian).
  - Blau H.M., Cosgrove B.D., Ho A.T. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. *Nat Med*, 2015, vol. 21, no. 8, pp. 854–862. doi:10.1038/nm.3918.
  - Lavrishcheva Yu.V., YAKovenko A.A., Rummyancev A.Sh. Rasprostranennost sarkopenii u pacientov s revmatologicheskoy patologiej [Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology]. *Terapevticheskij arhiv*, 2021, vol. 93, no. 5, pp. 568–572. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200788. (in Russian).
  - Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*, 2015, vol. 116, no. 5, pp. 687–695.
  - Ali S., Garcia J.M. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options – A Mini-Review. *Gerontology*, 2014, vol. 60, no. 4, pp. 294–305. doi: 10.1159/000356760.
  - Lee K., Shin Y., Huh J., Sung Y.S., Lee I.S., Yoon K.H., Kim K.W. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 205–217. doi.org/10.3348/kjr.2018.0479.
  - Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep*, 2016, vol. 5, pp. 826. doi: 10.1038/bonekey.2016.48.
  - Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Aldred S., Nagel D.A., Nevill A., Randeve H.S., Bailey C.J., Bellary S., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr)*, 2014, vol. 36, no. 2, pp. 995–1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
  - Masik N., Kalandey K. Association between sarcopenia and hypertension, ways of mutual influence on clinical course in the elderly (literature review). *Pain, Joints, Spine*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 120–127. doi.org/10.22141/2224-1507.9.2.2019.172123.
  - Topolyanskaya S.V. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenov Medical Journal*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. 23–35. doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35.
  - Coriev T.T., Belaya Z.H.E., Rozhinskaya L.YA. Rol' miokinov v mezhtkanevom vzaimodejstvii i reguljacii obmena veshchestv: obzor literatury [The role of myokines in interstitial interaction and regulation of metabolism: literature review]. *Osteoporoz i osteopatii*, 2016, vol. 19, no. 1, pp. 28–34. doi.org/10.14341/osteo2016128-34 (in Russian).
  - Sheptulina A.F., Dzhibiova O.N., Drapkina O.M. Vzaimosvyaz' sarkopenii i nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty [The relationship between sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological and clinical aspects]. *Profylakticheskaya medicina*, 2021, vol. 24, no. 6, pp. 104–109. doi.org/10.17116/profmed202124061104 (in Russian).
  - Coelho Júnior H.J., Aguiar Sda S., Gonçalves Ide O., Sampaio R.A., Uchida M.C., Moraes M.R., Asano R.Y. Sarcopenia Is Associated with High Pulse Pressure in Older Women. *J Aging Res*, 2015, vol. 2015, pp.109824. doi: 10.1155/2015/109824.
  - Sanada K., Miyachi M., Tanimoto M., Yamamoto K., Murakami H., Okumura S., Gando Y., Suzuki K., Tabata I., Higuchi M. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol*, 2010, vol. 110, no. 1, pp. 57–65. doi: 10.1007/s00421-010-1473-z.
  - Ye Z., Lu H., Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 40, pp. 68916–68927. doi: 10.18632/oncotarget.20325.
  - Li C., Zeng Y., Tao L., Liu S., Ni Z., Huang Q., Wang Q. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. *Osteoporos Int*, 2017, vol. 28, pp. 2309–2318. https://doi.org/10.1007/s00198-017-4050-z.
  - Chai H., Ge J., Li L., Li J., Ye Y. Hypertension is associated with osteoporosis: a case-control study in Chinese postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, vol. 22, pp. 253. doi.org/10.1186/s12891-021-04124-9.

Поступила: 01.03.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1876>

# ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА РАЗВИТИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.А. Далгатова, Д.А. Торшхоева, Э.Р. Абдулгалимова, М.Э. Абдулгамидов, Т.И. Аминов, А.М. Исаева

ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
asera.dalgatova@mail.ru

УДК 616.127-005.8-08:16.8-008.64

**Ключевые слова:** некроз сердечной мышцы, депрессия, тревога, миокард, острый сердечный приступ.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.А. Далгатова, Д.А. Торшхоева, Э.Р. Абдулгалимова, М.Э. Абдулгамидов, Т.И. Аминов, А.М. Исаева. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на развитие инфаркта миокарда. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1876–1800.

В статье рассматривается связь депрессивных расстройств и ишемии, обсуждаются, также, изменения в свертывающей системе крови у больных с депрессивными расстройствами, выявляются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая усиленную реактивность и повышенную выработку тромбоцитарного фактора 4 и р-тромбоглобулина. Также рассматриваются особенности повышенной вазоконстрикции, повышение активации тромбоцитов и тромбообразования, что, возможно, является основой прогрессирования ишемической болезни сердца и смертности после острого инфаркта миокарда у пациентов с депрессией.

**Цель:** выявить воздействие тревожно-депрессивных расстройств на развитие некроза сердечной мышцы.

**Материал и методы.** Были проведены экспериментальные и клинические исследования на пациентах, перенесших некроз сердечной мышцы.

**Результаты.** Больные некрозом сердечной мышцы и депрессией не сразу обращаются за медицинской помощью, в отличие от больных без депрессии, что может влиять на возможности терапии (например, проведение тромболизиса) и прогноз у таких пациентов.

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление – депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс, – и воспаление, и депрессию.

# INFLUENCE OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION

A. Dalgatova, D. Torshkoeva, E. Abdulgalimova, M. Abdulgamidov, T. Aminov, A. Isaeva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

**Key words:** cardiac muscle necrosis, depression, anxiety, myocardium, acute heart attack.**FOR REFERENCES.** A. Dalgatova, D. Torshkoeva, E. Abdulgalimova, M. Abdulgamidov, T. Aminov, A. Isaeva. Influence of anxiety-depressive disorders on the development of myocardial infarction. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1876–1800.

The article discusses the relationship between depressive disorders and ischemia, as well as changes in the blood coagulation system in patients with depressive disorders. Significant defects in the physiological characteristics of platelets are revealed, including increased reactivity and increased production of platelet factor 4 and p-thromboglobulin. The features of increased vasoconstriction, platelet activation, and thrombus formation are also considered, which may be the basis for the progression of coronary artery disease and mortality after acute myocardial infarction in patients with depression.

**Aim.** To reveal the impact of anxiety-depressive disorders on the development of cardiac muscle necrosis.

**Materials and methods.** Experimental and clinical studies have been carried out on patients with necrosis of the heart muscle.

**Results.** Patients with necrosis of the heart muscle and depression do not immediately seek medical help, unlike patients without depression. This may affect treatment options (e.g., thrombolysis) and the prognosis in such patients.

**Conclusion.** Further research is needed to determine whether depression causes inflammation, inflammation causes depression, or if a third, as-yet-unknown pathological process causes both inflammation and depression.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – один из главных факторов летальных случаев больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. Исход некроза сердечной мышцы выявляется его типом, местом расположения и обширностью, а также развитием осложнений, в частности, выраженностью увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), в значительной степени определяющего возникновение хронической недостаточности кровообращения. Тревожное расстройство появляется во время развития острого сердечного приступа, проявляясь жалобами психического характера, частыми из которых можно отметить: напряженность, страх, боязнь летального исхода, беспокойство, вспыльчивость, затруднения запоминания, бессонницу [1]. Появившиеся в последнее время данные подтверждают, что тревога и депрессия оказывают отрицательное действие на течение и исход некроза сердечной мышцы [4]. Это стимулирует ученых к активному научному поиску факторов, их взаимосвязь [13], возможность коррекции тревоги и депрессии современными психофармакологическими лекарствами [7, 8]. Изучение таких расстройств как тревога и депрессия является необходимым для коррекции терапии и реабилитации пациентов с ОИМ и улучшения их прогноза. В последние годы особенное внимание уделяется изучению депрессивных расстройств в общемедицинской практике, например у больных с ОИМ [2]. Согласно МКБ 10 [5] выделены диагностические критерии, позволяющие различать клинически весомую депрессию от адаптивных реакций на стресс, тяжелую утрату, также проявляющихся печалью, подавленностью, снижением жизненной подвижности. К главным факторам можно отнести сниженное, подавленное настроение (в течение всего дня), спад или отсутствие интересов, возможности испытывать удовольствие и уменьшение бодрости с усиленным утомлением. Добавочные требования: уменьшение способности сфокусировать свое внимание, неспособность собраться с мыслями; низкая самооценка и ощущение неуверенности в себе; двигательное беспокойство протекающее с сильным эмоциональным возбуждением, сопровождаемым чувством тревоги и страха или замедление мышления; мысли своей вины и самоуничижения; навязчивые мысли о летальном исходе, попытки суицида; расстройством ночного сна и сопутствующей дневной сонливостью; дисрекцией (любое нарушение аппетита, в рамках которой выделяют пониженный, повышенный аппетит, полное отсутствие и извращенный аппетит).

Большое депрессивное расстройство (депрессия средней и тяжелой степени тяжести) выявляют при наличии у больного не меньше 5 критериев около 14 дней и больше,

наличие двух основных критериев является обязательным. Врачи общей практики и врачи-кардиологи чаще встречаются с «малой» депрессией, которая включает присутствие у пациента состояния сниженного настроения или потери активности около 14 дней в сочетании с двумя любыми дополнительными факторами из числа приведенных выше.

На сегодняшний день доказано, что депрессивные расстройства обнаруживаются более чем у 50% больных, находящихся на стационарном лечении некроза сердечной мышцы, около 20% из них страдают сильной депрессией («большой» депрессией). При отсутствии специального скрининга, расстройства депрессивного характера при ОИМ часто остаются не выявленными, а клинически выраженная депрессия выявляется менее, чем в 15%, по отдельности такие симптомы как депрессия – меньше 25%. Значительные отличия в распространенности депрессивных расстройств у пациентов с некрозом сердечной мышцы обусловлены тем, что в изданных работах имеются различные методические взгляды, отличительные признаки, контроль во временном интервале, диагностические инструменты (заполнение больными определенных опросников). На основании этого полученные данные с трудом поддаются сравнению.

По результатам клинико-эпидемиологического исследования «КОМПАС» по изучению депрессии в практике докторов-терапевтов, проведенного в 2002–2003 гг. в 35 центрах РФ, расстройства в виде депрессии были обнаружены, в среднем, у 45,9% испытуемых. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) эта цифра была выше и равнялась 56%, причем выраженную депрессию имели 30,9% больных [6]. По результатам М.А. Качковско-го [3], депрессивные расстройства при некрозе сердечной мышцы обнаруживались в 27,2% случаев, а по результатам Л.И. Сыромятниковой и соавт. [9], распространенность расстройства депрессивного спектра у больных с некрозом сердечной мышцы равнялась 29,0% случаев. Депрессия при некрозе сердечной мышцы в 2–4 раза чаще обнаруживается у женского пола, чем у мужского, кроме того, риск развития расстройств депрессивного спектра нарастает с возрастом более 1,5 раз на каждые 10 лет жизни [6]. Анализируя социальный статус больных, можно сделать вывод, что расстройства депрессивного спектра часто выявляется у больных, не состоящих в браке и имеющих низкий уровень образования. F. Lesperance и соавт., наблюдая за пациентами с некрозом сердечной мышцы, обнаружили, что 27,5% из них имели, хотя бы один депрессивный срыв до развития некроза сердечной мышцы (7,7% в течение предшествовавшего года).

Суммарно же во время лечения в больнице или за весь период после выписки из стационара из него депрессивные расстройства были обнаружены у 31,5% пациентов. По данным исследователей, у каждого третьего больного, не имевшего клиники депрессивных расстройств непосредственно после перенесенного некроза сердечной мышцы, симптомы выраженной депрессии проявлялись в первый год контроля.

Позже были изданы результаты об конкретных отличиях депрессивных расстройств, обнаруживаемых при некрозе сердечной мышцы и при других состояниях. Заслуживают внимания исследования J.В. Dijkstra и соавт., G. Charagain и соавт. [15], где отражено, что когнитивный профиль больных с «большими» депрессивными расстройствами после некроза сердечной мышцы отличается от такового при депрессивных расстройствах, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что может быть вызвано разными факторами этих состояний. Кроме того, по результатам С.М. Dickens и соавт. [16], Т. Spijkerman и соавт., причины возникновения депрессии, развивающей до или после некроза сердечной мышцы, также отличаются. В первом случае играет роль социальная дистанция и высокая степень стресса у больных независимо от каких-либо проблем с «физическим» состоянием здоровья, а во втором случае определяющим является усугубление тяжести общесоматического состояния больных из-за некроза сердечной мышцы при отсутствии весомых психосоциальных причин. Выявленные отличия, очевидно могут способствовать различному воздействию предшествующих ОИМ и впервые развившихся после ОИМ депрессивных расстройств на течение постинфарктного периода и исход, а также различную эффективность лечения этих состояний. На сегодняшний день нет данных, точно раскрывающих механизм отрицательного действия депрессивных расстройств на течение и исход некроза сердечной мышцы. По литературным данным обдумывают две большие разновидности причин, которые могли бы обусловить такую взаимосвязь. К первой можно отнести прямые патофизиологические причины, ко второй – косвенные, «поведенческие» реакции, модифицирующие другие причины развития ИБС и снижающие выполняемость больными назначенной терапии. Доказано, что в цереброспинальной жидкости больных с депрессивными расстройствами увеличено количество кортико – тропин – рилизинг фактора (КТРФ). Влияя на рецепторы передней доли гипофиза, КТРФ способствует повышению синтеза и освобождению адренокортикотропного гормона (АКТГ), который способствует развитию гипертрофии коры надпочечников,

стимуляции высвобождения кортизола из коры и норадреналина из мозгового слоя надпочечников. В нормальном состоянии организма эти процессы коротки, т.к. гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГНС) регулируется по процессу отрицательной обратной связи. Доказано, что в передней доле гипофиза находятся гормональные рецепторы, которые играют главную роль в торможении ГНС и последующей секреции гормонов во время психо-эмоционального стресса, но при депрессивных расстройствах этот механизм обратной связи, скорее всего, не работает. Избыточная работа ГНС характеризуется повышением количества кортизола в плазме крови, снижением реакции АКТГ на введение КТРФ, без подавления секреции кортизола после введения глюкокортикостероида – дексаметазона. Кроме того, отмечаются высокий уровень липидов, подъем артериального давления (АД), дисбаланс секретируемых эндотелием паракринных факторов и торможение реакций нормального заживления. Последний фактор, скорее всего, отрицательно сказывается на реакциях восстановления левого желудочка (ЛЖ) после некроза сердечной мышцы.

У больных с депрессивными расстройствами выявляются гиперактивация симпатикоадреналовой системы (САС), норадреналинемия [14], что приводит к относительному учащению сердцебиения, увеличению расхода сердечной мышцей кислорода, нарушениям в кровяной системе, гиперкортизолемии, артериальной гипертонии. Кроме того, доказано, что гиперактивация симпатической нервной системы может приводить к тяжелому обратимому нарушению деятельности ЛЖ даже у пациентов без ИБС.

Кроме активации ГНС и САС, у больных с депрессивными расстройствами определяется нарушение равновесия в работе звеньев автономной нервной системы, обнаруживаемое при изучении вариабельности ритма сердца (ВРС), что также может отрицательно влиять на прогноз у этих пациентов [10]. Доказано, что отличия временных промежутков между чередующимися сердечными сокращениями определяются, в основном, модулирующим действием автономной нервной системы на естественный водитель ритма сердца – синусовый узел. Вариабельность ритма сердца, отражает равновесие между симпатическим и парасимпатическим ее отделами; низкая ВРС имеет ввиду увеличение активности симпатических или уменьшение парасимпатических модуляций, или одновременно возникшие отклонения в этих звеньях вегетативной нервной системы. Анализируя спектральную мощность ВРС можно сказать, что низкочастотный диапазон мощности ВРС показывает совместные изменения тонуса симпатического и парасимпатиче-

ского отделов автономной нервной системы, в то время как высокочастотный диапазон определяется, в первую очередь, вагусными модуляциями. Установлено, что у больных с ишемией снижение ВРС имеет неблагоприятный исход и ассоциируется с увеличением смертности и количества развития нарушения ритма сердца в виде желудочковой тахикардии.

Еще одним предполагаемым механизмом, определяющим взаимосвязь депрессивных расстройств и некроза сердечной мышцы, является нарушение работы серотонинергической системы организма. Как известно, серотонин провоцирует слипание тромбоцитов, сосудистое сужение и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, кроме того, обладает центральными симпатингибирующими свойствами. Ссылаясь на проведенные исследования полиморфизма гена-переносчика серотонина, доказано, что гомозиготный доминантный генотип B5 является защитным, а рецессивный LL – предрасполагающим к возникновению некроза сердечной мышцы. Доказано, что генотип LL может предрасполагать также к возникновению депрессивных расстройств и чрезмерной реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня АД на психологический стресс, хотя данные проведенных исследований носят противоречивый характер. Кроме того, согласно одной из доминирующих на данный момент теорий уровень серотонина в центральной нервной системе при депрессивных расстройствах уменьшается, что приводит, в частности, к активации симпатического тонуса, но единого мнения по этому вопросу в источниках нет. С другой стороны, при некрозе сердечной мышцы происходит индукция 5-НТ4 рецепторов к серотонину, находящихся в предсердиях и желудочках сердца. Стимуляция этих рецепторов повышает сократительную способность мышечного среднего слоя сердца, что может препятствовать возникновению недостаточности кровообращения. Соответственно, недостаточная активизация 5-НТ4 рецепторов в условиях усиленного симпатического тонуса допускает более раннее возникновение сократительного нарушения деятельности мышечного среднего слоя сердца и приводит к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН), что значительно усугубляет исход. Но эта теория нуждается в экспериментальном и клиническом доказательстве.

Среди допустимых механизмов, оправдывающих связь депрессивных расстройств и ишемии, обсуждаются также изменения в свертывающей системе крови [13]. У больных с депрессивными расстройствами выявляются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, вклю-

чая усиленную реактивность и повышенную выработку тромбоцитарного фактора 4 и р-тромбоглобулина, хотя это подтверждается не всеми авторами. Кроме того, характерна гиперчувствительность 5-НТ серотониновых и катехоламиновых рецепторов, увеличенная внутриклеточная концентрация свободного кальция. Указанные особенности предрасполагают к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют повышению активации тромбоцитов и тромбообразованию, что, возможно, является основной прогрессирования ИБС и смертности после ОИМ у пациентов с депрессией.

Сравнительно недавно были начаты исследования иммунной системы организма и системного воспаления как потенциальных биологических факторов, вовлеченных в механизм взаимосвязи депрессии и ИБС. Известно, что изолированное повышение уровня С – реактивного белка (СРБ), являющегося неспецифическим маркером системного воспаления, особенно в сочетании с увеличением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-а (ФНО-а), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития ОИМ, ХСН и кардиальной смерти. В последнее время установлено, что симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), уменьшение количества лимфоцитов, повышение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-а) и острофазовых белков (СРБ), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО-а [13]. Хотя литературные данные нередко носят противоречивый характер. Депрессивные расстройства также ассоциируются со снижением функциональной активности иммунной системы, с уменьшением активации клеток-киллеров и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию и, вероятно, со снижением системной чувствительности к глюкокортикоидам, участвующим в купировании воспалительных реакций.

В настоящее время состояние дел в этой области может быть названо проблемой «яйца и курицы». Как отмечают в своем обзоре D. Shimbo и соавт. [19], природа описанных ассоциаций неизвестна, и необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление – депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс, – и воспаление, и депрессию.

Ранее было отмечено, что кроме прямых патогенетических воздействий депрессии на сердечно-сосудистую систему, имеются и косвенные, «поведенческие» эффекты. При-

чем некоторыми авторами [17] они отнесены к главенствующим в механизмах отрицательного воздействия депрессии на течение и прогноз ИБС. В работе J. Bunde и соавт. [12] было установлено, что больные некрозом сердечной мышцы и депрессией не сразу обращаются за медицинской помощью, чем больные без депрессии, что может влиять на возможности терапии (например, прове-

дение тромболизиса) и прогноз у таких пациентов.

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы, ни одна из представленных моделей не может претендовать на роль единой гипотезы, объясняющей патофизиологические механизмы, связывающие ишемию и депрессивные расстройства, оставляя широкое поле для дальнейших работ в этой области.

## REFERENCES

1. Osobennosti lecheniya trevozhno-depressivnyh rasstrojstv u pacientov perenesih ostryj infarkt miokarda [Features of the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with acute myocardial infarction]. *Psichosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v obshchej praktike: algoritmy mezhdisciplinarnogo vzaimodejstviya okazaniya mediko-psihologicheskoy pomoshchi*. Mahachkala, 2019, pp. 13-18. (in Russian).
2. Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Yushchuk E.N., Shkolnik E.L. *Diagnostika i lechenie depressij pri serdechno-sosudistoj patologii* [Diagnosis and treatment of depression in cardiovascular pathology]. M.2004. (in Russian).
3. Kachkovsky M.A., Kryukov N.N. Lechenie depressii u bolnyh infarktom miokarda tianeptinom [Treatment of depression in patients with myocardial infarction with tianeptine]. *Kardiologiya*, 2006, vol. 46(5), pp. 21-26. (in Russian).
4. Kornetov H.A., Lebedeva E.B. Depressivnye rasstrojstva u pacientov, perenesih infarkt miokarda [Depressive disorders in patients with myocardial infarction]. *Psihiatriya i psichofarmakoterapiya*, 2003, vol. 5(5), pp. 195-198. (in Russian).
5. *MKB-10: Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikaciya boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em* [ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems]. V 3 t. M.: Medicina, 2004. (in Russian).
6. Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depressii i rasstrojstva depressivnogo spektra v obshchemedicinskoj praktike. Rezultaty programmy KOMPAS [Depressions and disorders of depressive spectrum in general medical practice. Results of the compas program]. *Kardiologiya*, 2004, vol. 44(1), pp. 48-54. (in Russian).
7. Pogosova G.V., Zhidko N.I., Mikheeva T.G., Baichorov I.Kh. Klinicheskaya effektivnost i bezopasnost citaloprama u bolnyh s depressiej posle perenesennogo infarkta miokarda [Clinical effectiveness and safety of citalopram in patients with depression after myocardial infarction]. *Kardiologiya*, 2003, vol. 43 (1), pp. 24-29. (in Russian).
8. Sokolov E.I., Bardenshtejn L.N. Primenenie sertralina pri terapii depressii posle perenesennogo infarkta miokarda [The use of sertraline in the treatment of depression after myocardial infarction]. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*, 2001, no. 3, pp. 101-102. (in Russian).
9. Syromyatnikova L.I., Shestakov V.V., Zubarev M.A. Osobennosti depressivnyh narushenij u bolnyh s OIM [Features of depressive disorders in patients with AMI]. *Psihovegetativnye sindromy u terapevticheskikh bolnyh* : materialy simpoziuma; *Chelovek i lekarstvo* : XII Ros. nac. kongre. M., 2000. c. 18-22. (in Russian).
10. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H., Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, 2002, vol. 113(1-2), pp. 139-49. doi: 10.1016/S0165-1781(02)00225-1.
11. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 44(3), pp. 671-719. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.002.
12. Bunde J., Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction. *Psychosom Med*, 2006, vol. 68(1), pp. 51-57. doi: 10.1097/01.psy.0000195724.58085.f0.
13. Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism. *J Psychosom Res*, 2002, vol. 53(4), pp. 897-902. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00311-2.
14. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*, 2005, vol. 67, Suppl 1, pp. S29-S33. doi: 10.1097/01.psy.0000162254.61556.d5.
15. Chapagain G., Rajbhandari K.C., Sharma V.D. A study of symptom profile of depression following myocardial infarction. *Nepal Med Coll J*, 2003, vol. 5(2), pp. 92-94.
16. Dickens Ch., Percival C., McGowan L., et al. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients. *Psychol Med*, 2004, vol. 34(6), pp. 1083-1092. doi: 10.1017/S0033291704001965.
17. Romanelli J., Fauerbach J.A., Bush D.E., Ziegelstein R.C. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc*, 2002, vol. 50(5), pp. 817-822. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50205.x.
18. Shemesh E., Yehuda R., Milo O., et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med*, 2004, vol. 66(4), pp. 521-526. doi: 10.1097/01.psy.0000126199.05189.86.
19. Shimbo D., Chaplin W., Crossman D., et al. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol*, 2005, vol. 96(7), pp. 1016-1021. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.064.

Поступила: 30.01.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1881>

# КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ АТЕРОСКЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК: МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

М.И. Казакова<sup>1,2</sup>

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь<sup>1</sup>

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>2</sup>

E-mail: dr.1kazakova@yandex.by

УДК 616.13.002.2-004.6-076-097-091

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** М.И. Казакова. Клеточный состав атеросклеротических бляшек: механизмы иммунорегуляции сосудистой стенки. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1881–1884.

**А**теросклероз – это хроническое воспалительное заболевание артерий, возникающее в процессе сложного взаимодействия между факторами риска (холестерин липопротеинов низкой плотности, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и т.д.), компонентами сосудистой стенки, а также иммунными и воспалительными клетками. Различные клетки из интимы, медиа, адвентиции и периваскулярной жировой ткани не только составляют неповрежденную и нормальную стенку артериального сосуда, но и участвуют в воспалительной реакции при атеросклерозе.

Процесс атеросклероза запускается активацией эндотелия, за которым следует каскад событий (накопление липидов, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, трансформация фибробластов в миофибробласты). Возникающая в результате атеросклеротическая бляшка вызывает сужение сосуда и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. В статье рассматриваются результаты последних исследований, которые раскрывают роль различных клеток стенки артериального сосуда, а также клеток врожденного и адаптивного иммунитета в развитии атеросклероза.

# CELLULAR STRUCTURE OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN THE ARTERIAL WALL

M. Kazakova<sup>1,2</sup>

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** atherosclerosis, inflammation, fibroblasts, macrophages, smooth muscle cells.

**FOR REFERENCES.** M. Kazakova. Cellular structure of atherosclerotic plaques: immunoregulatory mechanisms in the arterial wall. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1881–1884.

**A**therosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arteries that occurs during a complex interaction between risk factors (low-density lipoprotein cholesterol, obesity, diabetes mellitus, hypertension, smoking, etc.), components of the vascular wall, as well as immune and inflammatory cells. Various cells from intima, media, adventitia and perivascular adipose tissue not only make up an intact and normal arterial vessel wall, but also participate in the inflammatory reaction in atherosclerosis.

The process of atherosclerosis is initiated by activation of the endothelium, followed by a cascade of events (accumulation of lipids, migration and proliferation of smooth muscle cells, transformation of fibroblasts into myofibroblasts). The atherosclerotic plaque causes narrowing of the vessel and leads to cardiovascular complications. The article reviews the results of recent studies that reveal the role of various cells of the arterial vessel wall, as well as cells of innate and adaptive immunity in the development of atherosclerosis.

## Введение

Несмотря на непрерывный прогресс в области интервенционных и хирургических методов лечения ишемической болезни сердца, последняя остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Для того, чтобы предотвратить развитие и прогрессирование атеросклероза, необходимо лучше понимать механизмы, которые лежат в основе атерогенеза. Одним из важных направлений в исследовании атеросклероза является изучение структуры атеросклеротических бляшек, а также клеток, участвующих в их формировании (эндотелиальных, гладкомышечных и иммуннокомпетентных клеток) и роли внеклеточного матрикса.

Стенка коронарной артерии состоит из трех слоев: внутренней оболочки (*tunica intima*, интима), средней оболочки (*tunica media*, медиа) и наружной оболочки (*tunica adventitia*, адвентиция). Атеросклероз влияет на структуру и функцию всех трех слоев сосудистой стенки.

## Внутренняя оболочка (интима)

Интима состоит из слоя продольно ориентированных эндотелиальных клеток, которые обращены в просвет кровеносных сосудов.

Di Wang et al. называют интиму эндокринным «органом» сердечно-сосудистой системы с чрезвычайно активным метаболизмом и чрезвычайно сложными функциями [2].

Эндотелий является первым барьером для клеток, молекул или патогенов, циркулирующих в крови, предотвращая их проникновение в стенку артерии.

Эндотелиальные клетки распознают и преобразуют сигналы, продуцируют многочисленные биологически активные вещества, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, клеточной пролиферации, координации острых и хронических воспалительных реакций в стенке артерии [2, 3].

Иницируя ряд патофизиологических изменений, эндотелиальная дисфункция является важной причиной развития и прогрессирования атеросклероза [4].

Атерогенный процесс начинается с накопления в субэндотелиальном слое липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к активации эндотелиальных клеток. Они экспрессируют молекулы, которые способствуют и усиливают адгезию и миграцию лейкоцитов, главным образом моноцитов, к стенке сосуда, такие как молекула клеточной адгезии сосудов (VCAM), молекула межклеточной адгезии (ICAM) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1).

Моноциты прикрепляются к поверхности эндотелиальной клетки, проникают в субэндотелиальный слой и фагоцитируют ЛПНП, превращаясь в богатые холестерином пенистые клетки. Накопление этих пенистых клеток способствует росту атеросклеротической бляшки и развитию провоспалительной среды [5].

После эрозии или разрыва бляшки поврежденные эндотелиальные клетки выделяют повышенное количество тромботических факторов (фактора Виллебранда и тромбосана A2) и пониженное количество антитромботических факторов, что приводит к атеротромбозу [2].

## Средняя оболочка (медиа)

Средняя оболочка состоит из нескольких слоев гладкомышечных клеток (ГМК), которые продуцируют внеклеточный матрикс. Толщина средней оболочки нормальных коронарных артерий составляет от 125 до 350 мкм, в то время как в пораженной атеросклерозом коронарной артерии ее толщина значительно меньше (от 16 до 190 мкм) [6].

Накопление ЛПНП, активация эндотелия и воспалительные реакции при развитии атеросклеротических поражений приводят к «активации» или «фенотипическому переключению» гладкомышечных клеток. ГМК обладают как сократительными, так и синтетическими функциями, экспрессируют различные сократительные белки, такие как гладкомышечный  $\alpha$ -актин ( $\alpha$ -SMA или ACTA2), тяжелые цепи миозина SM, SM-1 и SM-2, кальпонин и смутелин [7, 8]. ГМК реагируют на такие сигналы, как ацетилхолин и норадреналин, которые регулируют просвет сосудов и кровоток и поддерживают артериальный тонус.

Во время атерогенеза ГМК претерпевают фенотипические изменения: подавляют экспрессию генов-маркеров дифференцировки, которые кодируют сократительные белки, тяжелые цепи миозина, а экспрессируют маркеры мезенхимальных стволовых клеток и миофибробластов. В результате, гладкомышечные клетки подвергаются клеточной пролиферации и миграции, и они увеличивают выработку внеклеточного матрикса, протеогликанов и других белков [5, 9].

В ответ на различные стимулы ГМК могут также экспрессировать маркеры, характерные для остеобластов, хондроцитов, адипоцитов и пенистых клеток макрофагального происхождения. Трансформация нормального сократительного типа ГМК в остеогенный/хондрогенный фенотип приводит к кальцификации стенки сосуда [10].

В результате исследования коллектива авторов Allahverdian S. et al. было выявлено,

около 40% пенистых клеток при прогрессирующих поражениях коронарных артерий человека экспрессируют на своей поверхности как маркеры ГМК (АСТА2), так и маркеры макрофагов (CD68+), однако невозможно достоверно уточнить, являются ли они предшественниками ГМК или макрофагов.

Согласно имеющимся данным, ГМК обеспечивают стабильность атеросклеротической бляшки: нестабильные бляшки имеют более тонкую фиброзную капсулу и пониженное содержание ГМК в ней [12]. Однако недавние исследования показывают, что функция ГМК может сильно меняться в зависимости от фенотипа ГМК, которые также могут приобретать маркеры и свойства макрофагов. Трансформация ГМК в «макрофагоподобные» клетки может быть вызвана накоплением липидов в бляшке, что было продемонстрировано в исследованиях на культивируемых ГМК: холестеринная нагрузка активировала провоспалительную готовность и «маркеры макрофагов» в ГМК, индуцируя их фагоцитарную активность [9, 13].

### Наружная оболочка (адвентиция)

Наружная оболочка артерии состоит из соединительной ткани с коллагеновыми и эластическими волокнами, *vasa vasorum*, адренергических нервов, иммунных клеток и лимфатических сосудов. Толщина адвентиции колеблется от 300 до 500 мкм [6]. Основными клетками адвентиции являются фибробласты. Они обладают способностью дифференцироваться в миофибробласты, в основном активируемые трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Миофибробласты мигрируют в интиму и продуцируют провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, молекулы адгезии. Степень инфильтрации воспалительных клеток в адвентицию, которая может привести к образованию третичных лимфоидных органов, коррелирует с тяжестью атеросклеротических бляшек [3, 14].

### Роль макрофагов и Т-лимфоцитов в развитии атеросклероза

Макрофаги являются одним из основных типов клеток врожденной иммунной системы. Они регулируют воспаление и устраняют инфекцию, а также высвобождают цитокины для регуляции других иммунных клеток [15]. Макрофаги поляризируются на разные подмножества под воздействием сигналов микроокружения (различные цитокины, модифицированные липопротеины). Макрофаги, участвующие в формировании атеросклеротических бляшек, делятся на два основных фенотипа: классически активируемые (провоспалительные, M1, CD68) и альтернатив-

но активируемые (противовоспалительные, M2, CD163) [16].

Макрофаги M1, благодаря наличию на их поверхности рецепторов, могут захватывать окисленные ЛПНП, что приводит к их активации и дифференцировке в пенистые клетки. Этот фенотип макрофагов секретирует различные воспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6), вызывая активацию воспалительных путей. В исследовании Stöger, J.L. et al. на основе гистологического анализа бляшек человека выявлены различия в локализации макрофагов M1 и M2. Макрофаги M1 преимущественно оседают в подверженных разрыву областях бляшки. Эти данные также подтверждают предположение о том, что макрофаги M1 преимущественно связаны с прогрессированием бляшек и последующими тромботическими осложнениями [17]. Макрофаги фенотипа M2 являются атеропротективными и оказывают противовоспалительное действие, снижают окислительное фосфорилирование и отвечают за стабилизацию и регрессию бляшек. Механизмы, которые минимизируют воспаление, усиливают деградацию липидов и предотвращают образование пенистых клеток, уменьшают прогрессирование атеросклероза [15, 18].

На начальных этапах атеросклероза циркулирующие в крови моноциты попадают в очаги повреждения и дифференцируются в воспалительные макрофаги, способствуя прогрессированию атеросклероза за счет секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, поддерживая местное воспаление. Ранее считалось, что накопление макрофагов в стенке артерии происходит путем дальнейшего привлечения и дифференцировки циркулирующих моноцитов. Однако исследование Robbins et al. продемонстрировало, что, как только макрофаги локализируются в бляшке, они способны к самопролиферации и поддержанию воспаления [19].

Shankman, L. S. с соавт. в ряде экспериментов по отслеживанию генетической линии на мышцах показали, что примерно 40% макрофагов в атеросклеротической бляшке были получены в результате трансдифференцировки клеток, полученных из гладкомышечных клеток, а не из клеток костного мозга [13].

Макрофаги представляют собой самую большую клеточную популяцию в стенке аорты при атеросклерозе. По данным исследования Cochain C. et al. (2018), при умеренном атеросклерозе популяция макрофагов в стенке аорты составляет 28,9% от общего количества CD45+ клеток, тогда как при прогрессирующим атеросклерозе, эти проценты увеличивается до 49,6% от общего количества CD45+ лейкоцитов [18].

В совокупности эти результаты указывают на то, что макрофаги происходят как

из клеток костного мозга, также и из гладкомышечных клеток сосудистой стенки и играют важную роль в атерогенезе, регуляции стабильности бляшек и их разрушения.

### Т-лимфоциты

Т-лимфоциты – это адаптивные иммунные клетки, которые также демонстрируют значительную функциональную гетерогенность. Подтип Т-лимфоцитов (Th1-клетки) считаются провоспалительными из-за их связи с макрофагами M1 и секреции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Th1-клетки являются доминирующей популяцией Т-клеток в бляшках человека, и многочисленные исследования демонстрируют, что Th1-клетки являются проатерогенными [18]. Другой подкласс Т-лимфоцитов, известный как Th2-лимфоциты, может приглушать воспаление, выделяя противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и препятствует дифференцировке проатерогенных Th1-клеток [19]. Также в составе атеросклеротической бляшки были обнаружены Th17-лимфоциты, синтезирующие IL-17. Продукция данного цитокина усиливает иммунный ответ и способствует прогрессированию атеросклероза [20, 21].

### REFERENCES

- Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9524, pp. 1747–1757. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9.
- Wang D., Wang Z., Zhang L., Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2017, 8135934. https://doi.org/10.1155/2017/8135934.
- Milutinović A., Šuput D., Zorc-Plesković R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, vol. 20, no 1, pp. 21–30. doi:10.17305/bjbm.2019.4320.
- Gimbrone Jr M.A., García-Cardeña, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, vol. 118, no 4, pp. 620–636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
- Tabas I., García-Cardeña G., Owens G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*, 2015, vol. 209, no 1, pp. 13–22. https://doi.org/10.1083/jcb.201412052.
- Waller B.F., Orr C.M., Slack J.D., Pinkerton C.A., Van Tassel J., Peters T. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques--Part I. *Clin Cardiol*, 1992, vol. 15, no 6, pp. 451–457. https://doi.org/10.1002/clc.4960150613.
- Tellides G., Pober J.S. Inflammatory and immune responses in the arterial media. *Circ Res*, 2015, vol. 116, no. 2, pp. 312–22. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301312.
- Durham A.L., Speer M.Y., Scatena M., Giachelli C.M., Shanahan C.M. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*, 2018, vol. 114, no 4, pp. 590–600. https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010.
- Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, vol. 118, no 4, pp. 692–702. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
- Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M., Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*, 2011, vol. 109, no. 6, pp. 697–711. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
- Allahverdiyan S., Chehroudi A.C., McManus B.M., Abraham T., Francis G.A. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. *Circulation*, 2014, vol. 129, no 15, pp. 1551–1559. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005015.

### Заключение

Согласно последним исследованиям, образование атеросклеротических бляшек является результатом постоянной борьбы между процессами, способствующими воспалению, и процессами, направленными на его подавление. При этом разные типы клеток могут обладать как проатерогенным (провоспалительным) эффектом, так и обладать атеропротективными свойствами. Преобладающий тип клеток будет определять выраженность и направленность атеросклеротического процесса. Последующее изучение клеточного состава атеросклеротических бляшек и его сопоставление с показателями периферической крови позволит определить стадию атеросклеротического процесса и оценить нестабильность бляшки, что обозначит более конкретные цели для модуляции заболевания и разработки потенциальных методов лечения заболеваний.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Misra A., Rehan R., Lin A., Patel S., Fisher E.A. Emerging Concepts of Vascular Cell Clonal Expansion in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, vol. 42, no 3, pp. 74–84. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316093.
- Shankman L.S. Gomez D., Cherepanova O.A., Salmon M., Alencar G.F., Haskins R.M., Swiatlowska P., Newman A.A., Greene E.S., Straub A.C., Isakson B., Randolph G.J., Owens G.K. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nat Med*, 2015, vol. 21, no 6, pp. 628–637. https://doi.org/10.1038/nm.3866.
- Akhavanpoor, M., Gleissner, C., Akhavanpoor, H., Lasitschka, F., Doesch, A., Katus, H. (2018). Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*, 2018, vol. 32, pp. 8–14. https://doi.org/10.1016/j.
- Eshghjoo S., Kim D.M., Jayaraman A., Sun Y., Alaniz R.C. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes (Basel)*, 2022, vol. 13, no 5, p. 756. https://doi.org/10.3390/genes13050756.
- Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*, 2000, vol. 164, no 1, pp. 6166–6173. https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166.
- Stöger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Manca M., van der Loos C.M., Biessen E.A.L., Daemen M.J.A.P., Lutgens E., de Winther M.P.J. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2012, vol. 225, no 2, pp. 461–468. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
- Bartlett B., Ludewick H.P., Misra A., Lee S., Dwivedi G. Macrophages and T cells in atherosclerosis: a translational perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, vol. 317, no 2, pp. 375–386. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2019.
- Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F., Theurl I., Iwamoto Y., Figueiredo J.-L., Gorbato R., Sukhova G.K., Gerhardt L.M.S., Smyth D., Zavitz C.C.J., Shikata E.A., Parsons M., van Rooijen N., Lin H.Y., Husain M., Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F.K. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*, 2013, vol. 19, no. 9, pp. 1166–1172. https://doi.org/10.1038/nm.3258.
- Libby P., Nahrendorf M., Swirski F.K. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67, no. 9, pp. 1091–1103. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048.
- Saranchina Y.V., Dutova S.V. et al. Kletochnyj sostav ateroskleroticheskikh blyashkek [Cellular composition of atherosclerotic plaques]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, no 1. https://doi.org/10.17513/spno.27373. (in Russian).

Поступила: 30.01.2023

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1885>

# КОНЦЕПЦИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА ОТ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПОЛИТИКИ В ОБЛАСТИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Д.Ю. Рузанов, И.В. Малахова, А.В. Семёнов, В.М. Писарик

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», Минск, Республика Беларусь  
druzanoff@mail.ru

УДК 616.1/8-084:613.94(476)

**Ключевые слова:** факторы риска, концепция снижения вреда, табакокурение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное потребление соли и сахара, альтернативная продукция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Д.Ю. Рузанов, И.В. Малахова, А.В. Семёнов, В.М. Писарик. Концепция снижения вреда от факторов риска неинфекционных заболеваний как основа формирования национальной политики в области общественного здоровья Республики Беларусь. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1885–1891.

В статье представлены результаты научно-исследовательской работы по обоснованию и разработке ключевых положений Концепции снижения вреда от четырех факторов риска (ФР) неинфекционных заболеваний (табакокурение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное потребление соли и сахара), как основы формирования национальной политики в области общественного здоровья Республики Беларусь. На основе оценки последствий высокой распространенности неинфекционных заболеваний и ФР их развития в Республике Беларусь, изучения мировой теоретической базы и научных дебатов по снижению

вреда, анализа лучших страновых практик внедрения политики снижения вреда обоснована целесообразность разработки Концепции снижения вреда от ФР неинфекционных заболеваний. Разработаны ключевые положения Концепции снижения вреда, обозначены перспективы последующего ее включения в государственную программу «Здоровье народа и демографическая безопасность». Также разработаны рекомендации для регуляторов, основанные на дифференциации регулирования по критерию степени вреда, с целью мотивации изготовителей на производство менее вредной альтернативной продукции.

# THE CONCEPT OF HARM REDUCTION FROM NON-COMMUNICABLE DISEASE RISK FACTORS AS THE BASIS OF THE NATIONAL PUBLIC HEALTH POLICY OF THE REPUBLIC OF BELARUS

D. Ruzanov, I. Malakhova, A. Semyonov, V. Pisarik

Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Health Economics, Minsk, Republic of Belarus

**Key words:** risk factors, harm reduction concept, smoking, alcohol abuse, excessive consumption of salt and sugar, alternative products.

**FOR REFERENCES.** D. Ruzanov, I. Malakhova, A. Semyonov, V. Pisarik. The concept of harm reduction from non-communicable disease risk factors as the basis of the national public health policy of the Republic of Belarus. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1885–1891.

**N**on-communicable diseases have become a global challenge in recent years, and their prevalence is significantly affecting countries worldwide, including the Republic of Belarus. These diseases are influenced by various factors such as behavior, genetics, environment, and social conditions, all of which contribute to the increased likelihood of disease development, progression, and unfavorable outcomes. Risk factors associated with non-communicable diseases include smoking, alcohol abuse, and excessive consumption of salt and sugar. In Belarus, there is a high prevalence of these risk factors, leading to increased morbidity, disability, and mortality rates.

Therefore, it is crucial to address the prevention and mitigation of the impact of these risk factors on the human body. A modern approach to tackling non-communicable diseases involves the prevention and control of these risk factors.

The purpose of this study is to establish and develop the key principles of a concept for reducing harm caused by specific risk factors of non-communicable diseases, such as tobacco smoking, alcohol abuse, and excessive salt and sugar consumption. This concept will serve as the foundation for the national public health policy of the Republic of Belarus. The justification for developing a harm reduction concept stems from assessing the consequences of the high prevalence of non-communicable diseases and their associated risk factors in Belarus. Furthermore, the study considers global theoretical frameworks, scientific debates on harm reduction, and analysis of successful practices implemented in other countries.

We have developed the key provisions of the Harm Reduction Concept and outlined its prospects for subsequent inclusion in the state program "People's Health and Demographic Security." Additionally, we have formulated recommendations for regulators based on regulatory differentiation.

## Введение

Хронические неинфекционные заболевания (НИЗ), такие как злокачественные новообразования, болезни системы кровообращения (БСК), сахарный диабет (СД) и хронические респираторные заболевания являются глобальным вызовом последних лет. Они распространены во всех возрастных группах и всех регионах, включая Республику Беларусь [1].

В основе развития НИЗ лежат ФР – потенциально опасные для здоровья факторы поведенческого, генетического, экологического и социального характера, повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирование и неблагоприятный исход [2]. К основным ФР, способствующим развитию НИЗ, относят табакокурение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное потребление соли и сахара.

Современным подходом профилактики и борьбы с факторами риска НИЗ в мире признана Концепция снижения вреда (КСВ), суть которой состоит в уменьшении влияния вредных поведенческих факторов на организм путем замены их менее вредными альтернативными продуктами [3, 4]. Несмотря на активные дискуссии относительно снижения вреда от отдельных ФР НИЗ в научном международном сообществе, КСВ от поведенческих ФР внедрена и продолжает внедряться во многих странах мира [5-10].

Снижение вреда – это набор практических стратегий и идей, направленных на уменьшение негативных последствий, связанных с рискованным поведением. Снижение вреда – это прагматичный ответ на такое поведение. Политика снижения вреда своей первостепенной целью ставит уменьшение негативных социальных, экономических и медицинских последствий влияния ФР на здоровье.

Концепция снижения вреда впервые зародилась как способ воздействия на зависимых от наркотиков лиц (заместительная

терапия опишной наркомании метадонном) в Великобритании и Голландии в 70-е годы XX века и получила развитие в Австралии, Западной Европе и США, а в последнее время в странах Восточной Европы и бывшего Советского Союза (Россия, Казахстан, Беларусь) [7, 11–14]. Подход снижения вреда основывается на приверженности ценностям общественного здравоохранения и защиты прав человека.

Основными принципами КСВ являются:

- прагматизм (существование определенной группы людей с ФР является неизбежным, и определенный уровень наличия ФР допустим для любого общества);
- гуманные намерения (наличие ФР должно рассматриваться в качестве сознательного решения. При этом как поддержку, так и осуждение такого поведения следует считать недопустимыми. Важно уважать достоинство человека с ФР);
- фокусирование на вредных последствиях (важнее уделять внимание вредным последствиям потребляемых ФР, а не их объемам) [3].

Снижение вреда – это целевой подход, ориентированный на уменьшение конкретных рисков и негативных последствий от их влияния на организм. Подход снижения вреда является практичным, осуществимым, безопасным, эффективным и экономически целесообразным решением. Снижение вреда основывает свою политику и практику на имеющихся доказательствах эффективности этого подхода. Большинство из мероприятий снижения вреда недороги, просты в реализации и оказывают значительное влияние на индивидуальное и общественное здоровье.

Теоретические принципы и практические успехи программ по снижению вреда получили широкое признание. Концепция снижения вреда официально признана ВОЗ в качестве эффективного подхода в профилактике ВИЧ-инфекции (доступ к антиретровирусной терапии). Принципы снижения

вреда получили одобрение Национальных институтов здоровья США и Института медицины Национальной академии наук США [3, 4].

Целью настоящей научно-исследовательской работы являлась обоснование и разработка ключевых положений Концепции снижения вреда от ФР неинфекционных заболеваний (табакокурение, чрезмерное потребление алкоголя, соли и сахара) как новой парадигмы политики в области общественного здоровья Республики Беларусь.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

- изучена мировая теоретическая база, научные дебаты по вопросу снижения вреда;
- проанализированы лучшие страновые практики внедрения политики снижения вреда;
- дана оценка распространенности НИЗ и основных ФР их развития (табакокурение, чрезмерное потребление алкоголя, соли и сахара) в Республике Беларусь;
- разработаны ключевые положения Концепции снижения вреда от основных ФР НИЗ в Республике Беларусь;
- обоснована целесообразность включения Концепции снижения вреда в национальную политику в области общественного здоровья Республики Беларусь;
- обоснованы перспективы внедрения Концепции снижения вреда в государственную программу «Здоровье народа и демографическая безопасность». Сформулировано концептуальное предложение по включению Концепции снижения вреда в государственную программу;
- разработаны рекомендации для регуляторов, основанные на дифференциации в регулировании по критерию степени вреда, с целью мотивации изготовителей на производство менее вредных альтернативных продуктов.

## Материалы и методы

Для решения задач настоящего исследования использованы данные отчетов общенациональных социологических исследований STEPS 2016 и STEPS 2020, статистические данные Национального статистического комитета Республики Беларусь, зарубежные и отечественные литературные источники, а также результаты выполненных ранее собственных научных исследований (НИОК(Т)Р «Оценка предотвратимого ущерба при переходе от табакокурения на альтернативные никотиносодержащие продукты с потенциально сниженным уровнем риска на общественное здоровье» и «Научное обоснование оптимальной с точки зрения общественного здоровья модели потребления алкоголя в Республике Беларусь»).

Исследование проводилось с использованием комплекса методических приемов, применяемых в общественном здоровье и здравоохранении. Основными методами исследования для достижения поставленной цели являлись: метод статистического анализа, метод описательной статистики, метод сравнительного анализа, диалектический метод, исторический метод.

## Результаты и обсуждение

Табакокурение является одной из наиболее важных причин заболеваемости и преждевременной смерти. В результате многочисленных эпидемиологических и лабораторных исследований получены научные доказательства о связи курения с развитием заболеваний практически каждой физиологической системы организма человека и увеличением инвалидности [15].

По результатам STEPS-исследований в Беларуси среди взрослого населения в возрасте от 18 до 69 лет в 2016 году курили 48,4% мужчин и 12,6% женщин, в 2020 – 41,9% и 11,3%, соответственно [16, 17].

Злоупотребление алкоголем увеличивает вероятность смертности от БСК (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, геморрагического инсульта, аритмии, кардиомиопатии), несчастных случаев, травм и внезапной остановки сердца. Потребление алкоголя в Беларуси составляет более 10 л на человека в год, что является одним из самых высоких показателей в Европе [18, 19]. В страновой модели потребления преобладает крепкий алкоголь (49%).

Избыток потребления поваренной соли также оказывает вредное влияние на организм человека и сердечно-сосудистую систему, в частности. Повышенное потребление соли способствует повышению артериального давления и увеличивает риск развития БСК. В рамках исследования STEPS-2016 показано, что среднесуточное потребление соли мужчинами (12,4 г) значительно выше, чем среднесуточное потребление соли женщинами (9,0 г), при том, что рекомендуемое ВОЗ потребление соли – не более 5 г в день [16, 20].

Наконец, потребление сахара в Беларуси составляет около 70 г в день, что значительно больше рекомендованной ВОЗ нормы (30 г) [21]. Неконтролируемое потребление сахара приводит к избыточной массе тела и отрицательному воздействию на сердечно-сосудистую и другие системы организма, является причиной развития СД II типа, атеросклероза, ожирения, бесплодия.

Проблемы, связанные с табакокурением, чрезмерным потреблением алкоголя, соли и сахара перестали быть медицинскими или проблемами только отдельных лиц, они

затрагивают здоровье, благополучие и безопасность всего населения страны, влияя на национальное развитие и потенциал страны в будущем. НИЗ являются причиной увеличения расходов на здравоохранение, на социальную поддержку и обеспечение, обуславливают рост временной нетрудоспособности и снижение производительности труда.

Учитывая вышеизложенное, а также тот факт, что любую болезнь легче и дешевле предупредить, чем лечить, борьба с ФР является наиболее экономичным и эффективным подходом к решению глобальной проблемы распространения НИЗ.

Сложившиеся тенденции в Республике Беларусь вкупе с научными данными международных исследований определяют назревшую необходимость формирования единой политики в области общественного здравоохранения в отношении ФР НИЗ.

На основе изучения литературных источников об основных принципах и положениях Концепции снижения вреда, научных дебатов и анализа лучших страновых практик внедрения политики снижения вреда обоснована необходимость разработки и внедрения КСВ применительно к условиям Республики Беларусь [13, 14].

Основанием для разработки и внедрения в Республике Беларусь КСВ от ФР НИЗ явились следующие предпосылки и условия:

- высокая заболеваемость, инвалидность и смертность, связанные с НИЗ;
- недостаточная эффективность запрещающих методик и ограничений опасного поведения;
- научные данные, свидетельствующие о снижении потерь здоровья, о меньшем экономическом ущербе для государства и меньшей нагрузке на здравоохранение страны при минимизации ФР НИЗ;
- значительные прямые и косвенные экономические потери от алкоголизации населения, табакокурения, чрезмерного потребления соли и сахара, наносящие ощутимый вред развитию страны.

Ключевые положения Концепции снижения вреда от ФР НИЗ включают:

I) на популяционном уровне – стимулирование потребительского оборота продукции с пониженным риском, которая является альтернативой для рассматриваемых ФР НИЗ (табакокурение, чрезмерное потребление алкоголя, соли и сахара);

II) на индивидуальном уровне – применение комплекса мер, стимулирующих мотивацию к здоровому образу жизни индивидуума и/или переходу на менее вредную альтернативную продукцию.

Относительно отдельных ФР, учитывая их специфику, предложено применить следующие меры регулирования.

**Табакокурение.** Реализация комплексной политики по следующим направлениям:

1) предотвращение начала потребления табака (организация и проведение мероприятий, направленных на профилактику табакокурения среди несовершеннолетних; среди беременных и кормящих матерей; дальнейшее ограничение фактической и экономической доступности табачных изделий пропорционально их риску);

2) поддержка отказа от курения, в том числе путем перехода от курения сигарет к потреблению альтернативных инновационных никотинсодержащих продуктов, в отношении которых существует доказательная база относительно их меньшего вреда;

3) информирование медицинского персонала и целевых групп населения об альтернативной продукции (организация и проведение тренингов по наиболее эффективным способам бросить курить; предоставление населению научно обоснованной информации об относительном вреде традиционной табачной продукции, электронных сигарет, систем нагревания табака для принятия обоснованных решений);

4) поддержка научных исследований в сфере оценки вреда (риска) альтернативной инновационной продукции и перспектив ее применения для помощи в отказе от курения, подготовка научно обоснованных рекомендаций медицинским работникам для консультирования курящего населения, которое хочет использовать альтернативные никотинсодержащие продукты с целью снижения риска.

**Алкоголь.** Реализация комплексной политики по направлениям:

1) предотвращение начала потребления алкоголя (организация и проведение мероприятий, направленных на профилактику потребления алкоголя, особенно среди несовершеннолетних; дальнейшее ограничение фактической и экономической доступности крепкой алкогольной продукции);

2) поддержка отказа от потребления алкоголя вообще или хотя бы отказа от потребления крепких алкогольных напитков, в том числе путем перехода на потребление виноградного вина или пива;

3) налоговое регулирование производства и потребления крепких спиртных напитков путем опережающего повышения акцизов на них по сравнению с виноградным вином и пивом (соотношение 3:1 и выше), а также применения более высоких ставок налогов;

4) комплексный и регулярный мониторинг оптовой и розничной торговли алкогольной продукцией, а также мониторинг негативных последствий от потребления алкоголя, на основе которых целесообразно организовать ежегодное сопоставление доходов от производства алкоголя с затратами

на содержание наркологической службы, профилактику, лечение и реабилитацию лиц, пострадавших от негативных последствий, связанных с потреблением алкоголя, на охрану правопорядка, на содержание специализированных изоляторов и лечебных профилакториев.

**Соль.** Реализация комплексной политики по направлениям:

1) предотвращение начала избыточного потребления соли (досаливания пищи при приготовлении и перед непосредственным потреблением; организация и проведение мероприятий, направленных на профилактику потребления большого количества соли среди детей и их родителей);

2) поддержка отказа от потребления соли (натрия), в том числе путем перехода на потребление солезаменителей и солей, не содержащих натрия;

3) поддержка научных исследований, направленных на поиск альтернативных менее вредных, чем поваренная соль, продуктов, но с аналогичными органолептическими свойствами, дальнейшее их внедрение в технологические процессы производства пищевой продукции.

**Сахар.** Реализация комплексной политики по направлениям:

1) предотвращение начала потребления сахара (организация и проведение мероприятий, направленных на профилактику потребления рафинированных сахаров, в частности, консультирование настоящих и будущих родителей по питанию детей, в том числе по отказу от продуктов, содержащих рафинированный сахар);

2) поддержка отказа от потребления сахара, в том числе путем перехода на потребление натуральных сладких продуктов (меда, фруктов и овощей), сахарозаменителей и подсластителей с научно доказанным менее вредным влиянием на организм человека;

3) поддержка научных исследований, направленных на поиск альтернативных менее вредных сладких продуктов и дальнейшее их внедрение в технологические процессы производства пищевой продукции.

Дополнительные меры в отношении сахара и соли в пищевых продуктах:

1) развитие системы маркировки пищевой продукции, направленной на поддержку здорового питания (по типу «Светофор»);

2) стимулирование потребительского спроса на здоровые пищевые продукты и блюда путем повышения осведомленности потребителей о здоровом питании.

Повышение эффективности противодействия росту распространенности ФР среди населения возможно только при комплексном подходе, включающем ценовые, образовательные, регуляторные, культурные и информационно-профилактические мероприятия.

Комплексный подход определяет необходимость создания межведомственной рабочей группы, включающей представителей регуляторов (Межведомственный совет по формированию здорового образа жизни, контролю за неинфекционными заболеваниями, предупреждению и профилактике пьянства, алкоголизма, наркомании и потребления табачного сырья и табачных изделий при Совете Министров Республики Беларусь; Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь; Министерство внутренних дел Республики Беларусь; Министерство образования Республики Беларусь; Министерство информации Республики Беларусь; Министерство по налогам и сборам Республики Беларусь; Министерство экономики Республики Беларусь; Министерство антимонопольного регулирования и торговли Республики Беларусь; Концерн «Белгоспищепром»; Национальная академия наук Беларуси,) для выполнения формальных процедур по внедрению Концепции снижения вреда и разработке соответствующих нормативных правовых актов, которые должны учитывать следующие общие рекомендации:

- обеспечение приверженности принципам КСВ республиканских органов государственного управления;

- обеспечение эффективной координации многосекторальных действий на основе коммуникаций правительства и общества с привлечением неправительственных организаций, индустрии, организаций, ориентированных на общественное здравоохранение, профессиональных ассоциаций и групп гражданского общества;

- актуализация законодательства в сфере производства, оборота и продвижения продукции, являющейся источником ФР НИЗ, в соответствии с принципами КСВ;

- разработка и внедрение дифференцированных мер фискальной политики стимулирующего и ограничивающего характера в зависимости от степени вреда продукции;

- эффективные коммуникации между регуляторами, секторами народного хозяйства, научными организациями, обществом, потребителями, в том числе посредством круглых столов, конференций, семинаров;

- обучение и повышение осведомленности медицинских и педагогических работников об основных положениях КСВ;

- усиление профилактической работы по трем компонентам: образовательный (представление о действии химических веществ, входящих в состав табачного дыма, алкоголя, а также сахарозы и хлорида натрия); психологический (коррекция особенностей личности, способствующих возникнове-

нию зависимостей); социальный (помощь в социальной адаптации человека, обучение навыкам здорового образа жизни);

- формирование общественного мнения о здоровьесохраняющем поведении и его стимуляция на уровне индивидуумов и трудовых коллективов.

В Республике Беларусь успешно реализуются комплексные государственные программы (далее – госпрограммы), в которых широко представлены мероприятия по профилактике и борьбе с НИЗ в качестве одного из национальных приоритетов. Так, реализованы три госпрограммы национальных действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма, и подпрограмма «Профилактика и контроль неинфекционных заболеваний» госпрограммы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы.

Важными итогами реализации госпрограмм было проведение двух общенациональных исследований распространенности основных ФР НИЗ среди населения в возрасте 18–69 лет (STEPS 2016 и STEPS 2020), а также социологического исследования «Оценка уровня знаний и отношения подростков к ФР возникновения НИЗ»; продолжение реализации республиканских профилактических проектов: «Здоровые города и поселки», «Школа – территория здоровья» и «Мой стиль жизни сегодня – Мое здоровье и успех завтра!»; разработка национальной информационной стратегии по здоровому образу жизни, утвержденной Минздравом и согласованной ЮНИСЕФ; разработка и внедрение инструкций по применению «Методы оценки обоснованности маркируемой информации о влиянии пищевой продукции на здоровье», «Оптимизация жирнокислотного состава рационов питания в учреждениях образования»; Инструкция о порядке организации диетического питания, результатом внедрения которых стало снижение содержания соли в рационах пациентов организаций здравоохранения.

По результатам реализации госпрограмм внесены предложения в Министерство труда и социальной защиты по актуализации норм питания в организациях социального обслуживания, в том числе по снижению соли и сахара. Кроме того, достигнуто снижение общего числа лиц, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с алкогольными психозами; снижение поступлений в приемные отделения больниц лиц, находящихся в состоянии алкогольного опьянения. Для детей учреждений дошкольного образования, учреждений общего среднего образования, летних оздоровительных ор-

ганизаций на 20–22% снижено потребление сахара и на 3–40% содержание соли в продуктовых наборах. В настоящее время проводится работа по переработке сборников технологических карт блюд и изделий для детей раннего и дошкольного возраста, общеобразовательных учреждений, учреждений профессионально-технического образования.

В настоящее время реализуется госпрограмма «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы, две подпрограммы которой направлены на решение задач профилактики и контроля за ФР НИЗ: подпрограмма 2 «Профилактика и контроль неинфекционных заболеваний»; подпрограмма 3 «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма, охрана психического здоровья». Принципиально новым в реализуемой в настоящее время программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы является смещение акцентов на профилактику НИЗ, начиная с раннего детского возраста.

В госпрограмме рассмотрен важный аспект совершенствования системы профилактики НИЗ в первичном звене здравоохранения, подготовке кадров для этой цели. Учтены действия, способствующие просвещению населения о причинах НИЗ, основных методах их профилактики, основах здорового образа жизни, а также поддержке населения в его здоровом выборе.

Наряду с этим в контексте госпрограммы осуществляется совершенствование нормативно-правовых мер, направленных на регулирование потребления, в частности, табачной и алкогольной продукции.

Для планирования мероприятий в области общественного здоровья, учитывая необходимость системного и комплексного регулирования снижения вреда от ФР НИЗ, достижения межведомственного взаимодействия в указанной области, включение соответствующих положений и мероприятий КСВ в госпрограмму является логичным и целесообразным.

Учитывая высокую эффективность реализации государственных программ, одним из возможных путей ускорения внедрения КСВ от ФР НИЗ в Республике Беларусь является имплементация раздела, посвященного снижению вреда, в действующую государственную программу «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы путем внесения в нее изменений и дополнений.

Снижение вреда – это не пассивная стратегия, а активный и интерактивный процесс, который основывается на содействии, а не на принуждении и учитывает потребности людей.

## Заключение

В настоящей работе обоснована целесообразность внедрения набирающего все большую популярность передового подхода к снижению вреда от ФР НИЗ посредством:

а) предотвращения/минимизации табакокурения, чрезмерного потребления алкоголя, соли и сахара;

б) предоставления возможности потреблять менее вредные альтернативные продукты;

## REFERENCES

- Maslennikova G.Ya., Boitsov S.A., Oganov R.G., Akselrod S.V., Esin P.E. Neinfektsionnye zabolovaniya kak globalnaya problema zdoravookhraneniya, rol VOZ v ee reshenii [Non-communicable diseases as a global health problem, the role of WHO in its solution]. *Profilakticheskaya meditsina*, 2015, no. 18(1), pp. 9-13. (in Russian).
- Eremina N.M., Yakovleva E. V. *Sovremennye aspekty profilaktiki neinfektsionnykh zabolovaniy: uchebno-metodicheskoe posobie* [Modern aspects of prevention of non-communicable diseases: an educational and methodological manual]. Minsk, 2021, 35 p. (in Russian).
- Sharman A. *Sindrom priobretennogo immunodefitsita: Akademiya profilakticheskoi meditsiny* [Acquired immunodeficiency syndrome: Academy of Preventive Medicine]. NeuroNex, Bethesda, 2006, pp. 303. (in Russian).
- Globalnyi otchet o sostoyanii snizheniya vreda 2020 [electronic resource] [The global state of harm reduction]. Available at: [https://harmreductioneurasia.org/wp-content/uploads/2020/11/GLOBAL\\_STATE\\_HR\\_RUS.pdf](https://harmreductioneurasia.org/wp-content/uploads/2020/11/GLOBAL_STATE_HR_RUS.pdf). (accessed 22.12.2022). (in Russian).
- Pisinger C., Dagli E., Filippidis F.T., et al. ERS Tobacco Control Committee, on behalf of the ERS. ERS and tobacco harm reduction. *Eur Respir J*, 2019, vol. 54(6), pp. 1902009. doi: 10.1183/13993003.02009-2019.
- Myrzamatova A.O., Kontsevaya A.V., Gornyi B.E., Drapkina O.M. Mery populatsionnoi profilaktiki, napravlennoye na snizhenie potrebleniya alkogolya: mezhdunarodnyy opyt i perspektivy usileniya mer v Rossiiskoi Federatsii [Population prevention measures aimed at reducing alcohol consumption: international experience and prospects for strengthening measures in the Russian Federation]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020, no. 19(3), pp. 248-254. (in Russian).
- Kontseptsiya snizheniya vreda ot istochnikov neinfektsionnykh zabolovaniy: otsenka ekonomicheskogo efekta ot realizatsii KSV [electronic resource] [The concept of harm reduction from sources of non-communicable diseases: assessment of the economic effect of the implementation of SHR]. Available at: <https://clck.ru/NeRGz>. (accessed 22.12.2022). (in Russian).
- Globalnyi obzor politiki v oblasti pitaniya. *Evropeiskii portal informatsii zdoravookhraneniya* [electronic resource] [Global Nutrition Policy Review. European Health Information Portal]. Available at: <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/gnpr-survey/#reformulation-of-foods-and-beverages>. (accessed 22.12.2022). (in Russian).
- Salt reduction /World health organization [electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>. (accessed 22.12.2022).
- Aktivizatsiya mer po sokrashcheniyu potrebleniya soli v Evrope. Komplekt vspomogatelnykh resursov dlya stran po snizheniyu potrebleniya soli v evropeiskom regione VOZ [Intensification of measures to reduce salt consumption in Europe. A set of supporting resources for countries to reduce salt consumption in the WHO European region]. Copenhagen : WHO, 2021, 60 p.
- Russell M.A. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *Br Med J*, 1976, vol. 1(6023), pp. 1430-1433.
- Ruzanov D.Yu., Malakhova I.V., Semenov A.V., Pisarik V.M. Ekonomicheskoe bremya tabakokurenii i perekhoda na potreblenie alternativnykh nikotinosoderzhashchikh

в) поддержки инновационной продукции со сниженным риском для здоровья, в качестве основы формирования национальной политики в области общественного здоровья Республики Беларусь.

Внедрение разработанной КСВ в государственную политику будет способствовать достижению целевых показателей здоровья населения и обеспечит дальнейший прогресс в сфере противодействия распространению НИЗ и ФР их развития в Республике Беларусь.

produktov: kriticheskii obzor relevantnykh nauchnykh issledovaniy [The economic burden of tobacco smoking and the transition to the consumption of alternative nicotine-containing products: a critical review of relevant scientific research]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniya*, 2022, no. 1, pp. 27-35. (in Russian).

- Ruzanov D.Yu., Malakhova I.V., Semenov A.V., Pisarik V.M. Snizhenie vreda ot faktorov riska neinfektsionnykh zabolovaniy: nauchnye debaty v mire (obzor) [Harm reduction from risk factors of non-communicable diseases: scientific debates in the world (review)]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniya*, 2023, no. 1, pp. 14-22. (in Russian).
- Ruzanov D.Yu., Malakhova I.V., Semenov A.V., Pisarik V.M., Vorob'eva E.P. Snizhenie vreda ot faktorov riska neinfektsionnykh zabolovaniy: luchshie stranovye praktiki (obzor) [Harm reduction from risk factors of non-communicable diseases: best country practices (review)]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniya*, 2023, no. 1, pp. 23-38. (in Russian).
- World Health Organization. *Tobacco and its environmental impact: an overview* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255574/9789241512497-eng.pdf>. (accessed 22.12.2022).
- Finalnyi otchet Evropeiskogo regionalnogo byuro VOZ «Rasprostranennost faktorov riska neinfektsionnykh zabolovaniy v Respublike Belarus STEPS 2016» [electronic resource] [The final report of the WHO Regional Office for Europe «Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus STEPS 2016»]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343258>. (accessed 12.01.2023).
- STEPS: Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolovaniy v Respublike Belarus', 2020 g. [electronic resource] [STEPS: Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/358798> (accessed 12.01.2023). (in Russian).
- Razvodovskii Yu.E. Alkogol'naya situatsiya v Belarusi v kontekste alkogol'noi politiki [The alcohol situation in Belarus in the context of alcohol policy]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniya*, 2016, no. 1, pp. 35-42. (in Russian).
- Ekonomicheskie posledstviya pyanstva i alkogolizma v Respublike Belarus (Ekonomicheskii analiz analiticheskogo doklada RCNMP «Mediko-sotsialnye i sotsialno-ekonomicheskie posledstviya upotrebleniya alkogolya v Respublike Belarus za 2012 god») [Economic consequences of drunkenness and alcoholism in the Republic of Belarus (Economic analysis of the analytical report of the RCNMP «Medical, social and socio-economic consequences of alcohol consumption in the Republic of Belarus for 2012»)]. Minsk, 2012, 15 p. (in Russian).
- Meier T., Gräfe K., Senn F., Sur P., Stangl G.I., Dawczynski C., März W., Kleber M.E., Lorkowski S. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur J Epidemiol*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 37-55. doi: 10.1007/s10654-018-0473-x.
- Balansy prodovolstvennykh resursov Respubliki Belarus 2017–2021 [Balances of food resources of the Republic of Belarus 2017–2021]. *Byulleten Natsionalnogo statisticheskogo komiteta*. Minsk, 2022, pp. 5. (in Russian).

Поступила: 30.04.2023

# ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

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)).

Для рассмотрения могут быть представлены статьи, нигде ранее не публиковавшиеся и не предоставленные для публикации в другие издания. Статья может быть изложена на белорусском, русском, и английском языках. Не принимаются к печати статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований». Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, включая проверку системой автоматической проверки текстов на наличие заимствований из общедоступных информационных источников «Антиплагиат». Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Порядок и очередность публикации статьи определяется в зависимости от объема публикуемых материалов и перечня разделов в конкретном выпуске. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Редакция журнала «Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски» принимает к рассмотрению следующие типы статей:

- 1) оригинальные научные публикации;
- 2) научные обзоры.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с 1,5 интервалом между строками в 2 экземплярах. Ширина поля слева/сверху/снизу/справа – 3 см/2,5 см/2,5 см/1 см. Шрифт – Times New Roman, кегель – 12. Цвет шрифта – черный. Ориентация – книжная. Расстановка переносов – переносов нет. Форматирование – в параметре «по ширине». Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

## СТРУКТУРА РУКОПИСИ

### 1. ОПИСАНИЕ СТАТЬИ

#### 1. 1. Описание статьи на русском языке

1. 1. 1. УДК
1. 1. 2. Фамилия, имя отчество автора (авторов)
1. 1. 3. Название статьи
1. 1. 4. Названия учреждений, в которых работают авторы (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений)
1. 1. 5. Аннотация на русском языке (объем должен составлять от 1800 до 2500 знаков с пробелами для оригинальных исследований, не менее 1000 знаков – для обзорных статей и описаний клинических случаев). При подаче статьи в виде оригинальной научной публикации аннотация должна иметь следующие разделы: цель, методы, результаты и заключение
1. 1. 6. Ключевые слова

#### 1. 2. Описание статьи на английском языке

1. 2. 1. Фамилия, имя отчество автора (авторов) (должны соответствовать паспорту или быть транслитерированы в системе BSI (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>)
1. 2. 2. Название статьи
1. 2. 3. Названия учреждений, в которых работают авторы (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений)

1. 2. 4. Аннотация на английском языке (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.

Должна отражать суть исследования, существенные факты работы. По структуре целесообразно повторять разделы статьи (для оригинальной научной публикации: цель, методы, результаты и заключение). Однако, предмет, тема, цель, метод работы указываются в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. 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.

Результаты работы описываются предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также

данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»), употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку технических и научных документов, избегать сложных грамматических конструкций. Аннотация на английском языке не должна являться простым переводом русскоязычной.

1. 2. 5. Ключевые слова (в соответствии с библиотекой терминов MeSH)

## 2. ПОЛНЫЙ ТЕКСТ СТАТЬИ

В зависимости от типа рукописи, структура полного текста может быть различной.

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.

### 2. 1. Оригинальные научные публикации

Оригинальные научные публикации содержат результаты оригинальных исследований.

#### Обязательные части оригинальной научной публикации:

- введение (не более 2-х страниц). Должно раскрывать актуальность проблемы, ставшей предметом исследования, включая ее масштаб (распространенность, заболеваемость и др.), опосредованные эффекты (социальные, экономические), а также определить решенные и нерешенные аспекты проблемы с анализом ранее опубликованных данных.
- цель исследования;
- методы (раздел должен содержать информацию о дизайне исследования, его продолжительности, способе оценки результатов исследования, проверки гипотезы исследования с описанием статистических методов и пакета для обработки результатов);
- результаты (подробное изложение содержания и результатов исследования; при необходимости данный раздел может быть разделен на подразделы);
- обсуждение (полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения новизны и сопоставлены с известными данными);
- заключение (необходимо представить в виде цельного текста);
- 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.

### 2. 2. Научный обзор

Целью обзорной публикации должно быть обсуждение накопленного материала и представление нового взгляда автора на ранее описанные явления, переосмысление и поиск новых

подходов к их трактовке, а не простое перечисление фактов и констатация современного состояния вопроса.

#### Обязательные части обзорной публикации:

- введение;
- обсуждение (может быть выделено в самостоятельный раздел или проходить планомерно сквозь весь текст);
- заключение (необходимо представить в виде цельного текста);
- источник финансирования (необходимо указать источник финансирования проведенной аналитической работы);
- конфликт интересов (наличие конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку);
- выражение благодарности.

## 3. ЛИТЕРАТУРА

В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (не более 25 источников), использованных автором, для научных обзоров – не более 50 источников, в порядке появления ссылок. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. Библиографическое описание цитируемых работ производится в соответствии с требованиями ВАК РФ.

В соответствии с требованиями международных систем цитирования авторы статей должны представлять библиографические источники цитирования (References) на языке оригинала и в латинице (романском алфавите – транслитерация). Англоязычные источники полностью повторяются (на английском языке) в списке романского алфавита.

#### Примеры библиографического описания документов для References (по стандарту Harvard (Harvard reference system))

##### Описание книги:

1. Rips L.J. *Lines of thought: central concepts in cognitive psychology*. Oxford : Oxford Univ. Press, 2011. 441 p.
2. de Benoist B. et al., eds. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.
3. Sorokina T.S. *Istoriya meditsiny* [History of medicine]. M.: Academia, 2008, 560 p. (in Russian).
4. Izvekov V.I., Serikhin N.A., Abramov A.I. *Proektirovanie turbo-generatorov* [Design of Turbo-generators]. Moscow, MEI Publ., 2005, 440 p. (in Russian).

##### Описание статьи из журнала

1. George G.W. Vetrovec Hemodynamic Support Devices for Shock and High-Risk PCI:When and Which One. *Curr Cardiol Rep*. 2017, vol. 19 no. 10, pp. 100. doi: 10.1007/s11886-017-0905-3.
2. von Drygalski A., Adamson J.W. Ironing out fatigue. *Blood*, 2011, vol. 118, pp. 3191-3192.
3. Huo T.I., Lin H.C., Lee S.D. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*, 2006, vol. 69, no. 5, pp. 193-198.
4. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A.K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049-1061.

5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017, vol. 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

6. Belov Yu.V., Varaksin V.A. Strukturno-geometricheskie izmeneniya miokarda i osobennosti zentral'noy gemodinamiki pri post-farktnom remodelirovani levogo zheludochka [Structural and geometric changes in the myocardium and features of central hemodynamics in postinfarction remodeling of the left ventricle]. *Kardiologiya*. 2003, vol. 43, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).

7. Mitkovskaya N.P., Toropilov D.M. Kardiorenal'nyy sindrom pri ostroy ishemicheskoy bolezni serdca [Cardiorenal syndrome in acute coronary heart disease]. *Med. zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).

8. Mitkovskaya N., Rummo O., Grigorenko E. Stratifikaziya riska vnezapnoy serdechnoy smerti u rezipientov transplantatov pecheni i pochek [Stratification of the risk of sudden cardiac death in recipients of liver and kidney transplants]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2014, vol. 3, pp. 27-33. (in Russian).

#### Описание статьи из сборника

1. Pavlyukovskaya E.G. Primenenie pribora spektrofotometr v stomatologicheskoy praktike [Application of the device spectrophotometer in dental practice]. *Studenty i molodye uchenye belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - meditsinskoy nauke i zdравоохранeniyu Respubliki Belarusi* : sb. nauch. tr. studentov i molodych uchenykh pod red. A. V. Sikorskogo, O. K. Doroninoy. Minsk : BGMU, 2016, pp. 317-320. (in Russian).

#### Описание автореферата или диссертации

1. Ponomareva M.N. *Diagnostika i medikamentoznaya korekziya narusheniy gemodinamiki pri ishemicheskoy neyropatii zritel'nogo nerva u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Diagnosis and drug correction of hemodynamic disorders in ischemic neuropathy of the optic nerve in patients with cardiovascular diseases] : Diss. dokt. med. nauk : 14.01.07. M., 2010, 235 s. (in Russian).

#### Описание патента

1. Chichkan D.N., Ulaschik V.S., Mitkovskaya N.P., Mucharskaya Yu.A., Kul'chizkiy V.A. *Sposob lecheniya revmatoidnogo artrita* [A method of treating rheumatoid arthritis]. Patent BY no 10617, 2006. (in Russian).

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).

## 4. ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### Раздел должен содержать следующее:

- фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность;
- полный почтовый адрес учреждения и электронную почту каждого автора, рабочий телефон;
- мобильный телефон (для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью - в журнале не указывается).

## 5. ТАБЛИЦЫ

Все таблицы должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц и подписи в них должны быть продублированы на английском языке.

## 6. РИСУНКИ

Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен сопровождаться нумерованной подписью. Названия рисунков и диаграмм, подписи в них также должны быть продублированы на английском языке. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Иллюстрации (графики, диаграммы, схемы, чертежи), рисованные средствами MS Office, должны быть контрастными и четкими. Иллюстрации должны быть выполнены в отдельном файле и сохранены как изображение (в формате \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif), и затем помещены в файл рукописи как фиксированный рисунок. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо не только вставлять в текст рукописи, но и загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx - в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением в произвольной форме.

**Предоставление статьи для публикации в журнале «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.**

### Адрес для писем:

220006, г. Минск, ул. Ленинградская 6, кабинет 2.

Телефон: 8 (017) 328-58-92

Эл. почта: emcardio@bsmu.by

# GUIDELINES FOR AUTHORS

The requirements for submitting scientific articles are based on the "Unified Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" of the International Committee of Medical Journal Editors (the official version is available on the website [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)).

Submission of an article implies that the work described has not been previously published or already accepted for publication in other journals. The articles are published in Belarusian, Russian, and English. The articles which do not meet the "Rules and Norms of Humane Treatment of Biological Objects of Research" are not accepted for publication. All articles submitted to the editorial office undergo multi-stage peer review, including verification by "Anti-plagiarism" system of automatic text checking for borrowings from the publicly available information sources. Comments of reviewers are sent to the author without specifying the names of reviewers. After receiving the reviews and the author's reply, the editorial board makes a decision on publication (or rejection) of the article. The editors reserve the right to reject the article without stating reasons. The order and sequence of an article publication is determined depending on the volume of published materials and the list of sections in a particular issue. Minor corrections of stylistic, nomenclature and formal character are made without the author's consent. If the article was processed by the author in the process of preparation for publication, the date of receipt is considered to be the day of the final text submission.

The Editorial Board of the journal "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" accepts the following types of articles:

- 1) original scientific materials and research data;
- 2) scientific reviews.

The electronic version of the article should be typed in Microsoft Word and printed on one side of the paper, Times New Roman font, 12. The font color is black.

size 14 and 1,5 spaced in two copies. The width of the left margin is 3 cm, top and bottom – 2,5 cm, right – 1 cm. Portrait orientation. No hyphenation. Formatting is made in the "width" parameter. Headings and subheadings are typed in bold with alignment to the left; no dot is placed at the end of the heading. No other text formatting is allowed in the article. One paragraph indent is left before the headings.

## ARTICLE STRUCTURE

### 1. ARTICLE DESCRIPTION

#### 1.1. Article Description (in Russian)

- 1.1.1. UDC (Universal Decimal Classification) code
- 1.1.2. Initials and surnames of the author(s)
- 1.1.3. Title of the article
- 1.1.4. Official name of the organization where the authors work (superscript Arabic numerals indicate the institution)
- 1.1.5. Abstract in Russian (the volume for original research should be from 1800 to 2500 characters with spaces; and at least 1000 characters for review articles and descriptions of clinical cases). Original scientific research articles require structured abstracts: the purpose, methods, main results and conclusions of the work.
- 1.1.6. Keywords

#### 1.2. Article Description (in English)

- 1.2.1. Initials and surnames of the author(s) (should correspond to the passport or be transliterated in the BSI system (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>)
- 1.2.2. Title of the article
- 1.2.3. Official name of the organization where the author(s) work (superscript Arabic numerals indicate the institution)
- 1.2.4. Abstract in English (the volume for original research should be from 1800 to 2500 characters with spaces and at least 1000 characters for review articles and descriptions of clinical cases). The abstract is a brief summary of a research article and may be published as a separate entity.

The abstract must outline the most important aspects of the study. Abstracts should have a structured format (for original scientific articles: purpose, methods, results and conclusions). However, the subject, topic, purpose, method of research are given if they are new or of special interest. The text of the abstract should be clear and concise without any secondary information, general statements or complicated grammar structures.

References to the literature and abbreviations (except standard ones) are not allowed.

The results are stated precisely. The main theoretical and experimental findings, actual data, discovered relationships and patterns are given. Special emphasis should be placed on the new findings and the data having potential practical implication.

The conclusions can be accompanied by recommendations, evaluations, suggestions, hypotheses, described in the article.

The abstract in English should not be a mere translation of the Russian version.

- 1.2.5. Keywords (according to MeSH)

### 2. ARTICLE BODY

Depending on the type of the manuscript, the structure of the full text may be different.

The volume of original research and clinical cases descriptions, including figures, tables, literature index and summary should not exceed 30 thousand characters with spaces and that of reviews and lectures – 45 thousand characters with spaces.

Abbreviations are not allowed to be used, except for the chemical and common abbreviations, mathematical values, measurements and terms. The author of the article is to use the International System of Units (SI).

## 2. 1. Original scientific articles

Original scientific articles contain the results of original research.

### Sections of Original Scientific Article:

- Introduction (not exceeding 2 pages) should state the topicality of the problem, including its significance (prevalence, morbidity, etc.) as well as mediated effects (social, economic). The solved and unsolved aspects of the problem should be identified with the analysis of previously published data.
- Purpose of research;
- Methods (the section should contain information on the design of the study, its duration, the method for evaluating the results, testing the hypothesis with describing the statistical methods and processing the results);
- Results (description of the research content and main findings in detail; if necessary the section may be broken into subsections);
- Discussion (the obtained results should be discussed from the point of view of novelty and compared with the known data);
- Conclusion (should be presented in the form of a complete text);
- Source of financing (specify the source of funding for the work);
- Conflict of interests (presence of obvious and potential conflicts of interests, that is, conditions and facts that can influence the results of the research or their interpretation);
- Expression of gratitude.

## 2. 2. Scientific Review

The purpose of the review article should be a discussion of the accumulated material and the presentation of a new view of the author on previously described phenomena, a rethinking and search for new approaches to their interpretation, but not just listing the facts and stating the current state of the problem.

### Sections of Scientific Reviews:

- Introduction;
- Discussion (may be presented as a separate section or run systematically through the text);
- Conclusion (should be presented in the form of a complete text);
- Source of financing (specify the source of funding for the analytical work);
- Conflict of interests (presence of conflicts of interests, i.e. conditions and facts that can affect the results of the research or their interpretation);
- Expression of gratitude.

## 3. REFERENCES

Bibliographic index is placed at the end of the original article and should not contain more than 25 sources cited by the author. For scientific reviews it may be of no more than 50 sources in order of mention. In the text the author makes reference to the serial Index number in square brackets. Bibliographical description of the cited references should be in accordance with the requirements of the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus.

According to the requirements of international systems of citation the authors of the articles have to present references in the original language and in Latin alphabet. English references are identical to the ones transliterated to Latin alphabet.

## 4. AUTHOR INFORMATION

### The following elements must be included:

- full names of all authors, their academic titles and degrees;
- postal address of the institution, the e-mail of each author and phone numbers.

## 5. TABLES

All the tables should be titled, numbered and self-explanatory. The data presented in tables should correspond to the numbers in the text but not duplicate results described elsewhere in the article. References to tables in the text are required. The titles of the tables and descriptions should be duplicated in English.

## 6. ILLUSTRATIONS

The quantity of graphics should be minimal. Each illustration should have numbered picture captions. References to illustrations are required. The titles of the figures and diagrams and their descriptions should be also duplicated in English. Links to figures in the text are required.

Illustrations (graphs, charts, drawings) performed in MS Office format should be contrast and clear. Illustrations should be performed in a separate file in \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif formats and placed in the article as fixed images. Do not use MS WORD to apply any elements on top of the inserted image (arrows, captions) due to the high risk of missing symbols during the editing and page make-up stages.

Photos, screenshots and other images should be embedded in the main text and also provided as separate files in \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif formats (\*.doc and \*.docx – in case of additional marks). The resolution of photographic images should be >300 dpi.

Each file should be titled and correspond to the image number in the text. In the file description picture captions should be placed and correspond to the name of the image embedded in the text.

The article should be submitted to the editor in the electronic version with the signatures of the authors. The article must be accompanied by a Letter of Application written in a free form.

**Submission of an article for publication to "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" journal implies the consent of the author (s) with the published rules.**

**Address for letters**

E-mail: [emcardio@bsmu.by](mailto:emcardio@bsmu.by)