

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

8'2023

Том 63

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА
ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
С ПОМОЩЬЮ КТ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ
КРИТЕРИЙ РЕЦИДИВА ФП ПОСЛЕ
КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ

ПРИМЕНЕНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА
ПРИ ОДСН: РЕЗУЛЬТАТЫ
РАНДОМИЗИРОВАННОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ИМ У БОЛЬНЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ
СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-
АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ:
ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
В ТЕЧЕНИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

ДЕФОРМАЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ПЕРЕХОДА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В СНСФВ

ПОЧЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА
У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ
В СОЧЕТАНИИ С Д 2 ТИПА

PREDICTORS OF CORONARY TORTUOSITY
IN PATIENTS WITH CHRONIC
CORONARY SYNDROME

БЕССИМПТОМНОЕ ТЕЧЕНИЕ
РАБДОМИОМЫ СЕРДЦА

Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный



Махачкала



Омск

24-25 марта	Саратов	Региональный конгресс РКО
15 апреля	Махачкала	Региональный конгресс ОССН
20-22 апреля	Санкт-Петербург	Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»
26-27 мая	Тюмень	Региональный конгресс РКО
01 июня	Казань	Региональный конгресс ОССН
15-16 сентября	Омск	Региональный конгресс РКО
21-23 сентября	Москва	Российский национальный конгресс кардиологов 2023
Ноябрь 2023	Грозный	Региональный конгресс РКО
08-09 декабря	Москва	Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

8'2023

Том 63

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Мареев Ю. В.,
Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 25.08.2023. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Количественная оценка эпикардиальной жировой ткани
с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий
рецидива фибрилляции предсердий после катетерной абляции
Голухова Е.З., Булаева Н.И., Александрова С.А.,
Сапарбаев А.А., Абгарян А.А., Бердибеков Б.Ш. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Применение дапаглифлозина при острой декомпенсации хронической
сердечной недостаточности: результаты рандомизированного исследования
Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Никифорова Т.В., Дымчишина А.С., Соболева Т.В.,
Шкляров А.М., Кусова З.М., Меситская Д.Ф., Новикова Н.А., Андреев Д.А. 11

- Клинико-морфологические особенности инфаркта миокарда
у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19
Завьялова М.В., Неклюдов А.А., Завьялов А.В., Андрюхова Е.С.,
Падеров Ю.М., Балахонова М.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В. 19

- Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной
пневмонией: динамическое наблюдение в течение госпитализации
Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Карасев А.А., Никитина Т.А., Белоглазова И.П.,
Ковалевская Е.А., Паршин В.В., Лысенко М.А., Ибрагимова А.М., Сморицок В.Н. 26

- Деформация правого желудочка и правого предсердия в прогнозировании
перехода доклинической диастолической дисфункции левого желудочка
в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса
Тунян Л.Г., Чилингарян А.А., Адамян К.Г., Тумасян Л.Р., Кждрян О.К., Зелвеян П.А. 33

- Почечная гемодинамика у больных резистентной артериальной
гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа
Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В.,
Солонская Е.И., Личикаки В.А., Рябова Т.Р., Вторушина А.А.,
Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Евтух А.А., Гусакова А.М., Мордовин В.Ф. 42

- Inflammatory biomarkers derived from whole blood cell count in atrial fibrillation patients
Özden Kutlay, Zafer Yalım, Arzu Keskin Aktan 50

- Predictors of coronary tortuosity in patients with chronic coronary syndrome
Ferhat Siyamend Yurdam, Mehmet Kış, Yusuf Demir,
Eren Ozan Bakır, Onur Akhan, Tuncay Güzel 56

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Клинический случай применения экзогенного фосфокреатина
у пациентки с хронической сердечной недостаточностью
с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
Терещенко С.Н., Сафиуллина А.А. 62

- Бессимптомное течение рабдомиомы сердца
Чепурненко С.А., Насытко А.Д., Шавкута Г.В. 68

Голухова Е. З., Булаева Н. И., Александрова С. А.,
Сапарбаев А. А., Абгарян А. А., Бердибеков Б. Ш.

ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ

Цель	Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и мета-анализа с целью изучения прогностической роли количественной оценки объема эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов после катетерной аблации по поводу фибрилляции предсердий (ФП).
Материал и методы	Мы провели поиск исследований в PubMed и Google Scholar, в которых изучалось прогностическое значение объема ЭЖТ, измеренного с помощью КТ, для рецидива ФП у пациентов, перенесших процедуру катетерной изоляции легочных вен. Значения отношения рисков (ОР) в исследованиях, где были доступны аналогичные оценочные критерии, были объединены для мета-анализа.
Результаты	Для этого систематического обзора и мета-анализа было отобрано 18 исследований из 901 публикации. Всего в анализ было включено 4087 пациентов (средний возраст 59,0 лет, средний срок наблюдения 14,9 мес.). Пациенты с рецидивами ФП после аблации имели более высокие показатели объема левопредсердной ЭЖТ по сравнению с пациентами без рецидива (разница средневзвешенных значений – 5,99 мл; 95% ДИ: от –10,04 до –1,94; $p=0,004$). Прирост объема левопредсердной ЭЖТ на каждый 1 мл статистически значимо ассоциировался с развитием рецидива ФП после аблации (ОР 1,08; 95% ДИ: от 1,01 до 1,16; $p=0,03$). Пациенты с рецидивами ФП после аблации также имели более высокие показатели общего объема ЭЖТ по сравнению с пациентами без рецидива (разница средневзвешенных значений – 11,67 мл; 95% ДИ: от –19,81 до –3,54; $p=0,005$). Однако статистически значимой связи между общим объемом ЭЖТ и риском рецидива ФП обнаружено не было (ОР 1,00; 95% ДИ: от 1,00 до 1,01; $p=0,06$).
Выводы	Объем ЛП ЭЖТ, оцененный с помощью КТ, имеет важное прогностическое значение у пациентов с ФП, перенесших катетерную аблацию, и может использоваться в качестве инструмента для стратификации риска рецидива ФП.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; эпикардиальная жировая ткань; катетерная аблация; рецидив фибрилляции предсердий; прогностическая ценность; прогноз
Для цитирования	Golukhova E.Z., Bulaeva N.I., Alexandrova S.A., Saparbaev A.A., Abgaryan A.A., Berdibekov B.Sh. Quantification of epicardial adipose tissue by computed tomographic scanning as a prognostic criterion of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(8):3–10. [Russian: Голухова Е.З., Булаева Н.И., Александрова С.А., Сапарбаев А.А., Абгарян А.А., Бердибеков Б.Ш. Количественная оценка эпикардиальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий рецидива фибрилляции предсердий после катетерной аблации. <i>Кардиология</i> . 2023;63(8):3–10].
Автор для переписки	Бердибеков Бектур Шукурбекович. E-mail: b.berdibekov@yahoo.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой аритмией, диагностируемой в клинической практике. Более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе фибрилляции предсердий, и развитие интервенционных и хирургических методов лечения изменили подход к пациентам с данной аритмией. Катетерная изоляция легочных вен (ЛВ), выполненная должным образом обученным оператором, представляет собой безопасную и эффективную альтернативу антиаритмическим препаратам. Успешность операции в течение 12 меся-

цев составляет примерно 60–65% после первой процедуры и 80% после нескольких процедур [1, 2]. Выявление групп пациентов с более высоким риском развития рецидивирующей ФП после катетерной изоляции ЛВ, может помочь в разработке профилактических стратегий и адаптации терапии контроля ритма после катетерной аблации (КА). В поисках механизмов развития ФП был сформулирован ряд гипотез относительно предикторов ее развития, к которым сегодня относят исходные клинико-анамнестические данные пациента, структурно-функциональные изменения миокарда предсердий, про-

воспалительные биомаркеры и т.д. [3]. Как известно, ожирение оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, оно также является признанным фактором риска развития ФП [4]. Фрамингемское исследование показало, что увеличение перикардального жира было тесно ассоциировано с риском развития ФП, даже после поправки на индекс массы тела (ИМТ) [5]. На данный момент количественная и качественная оценка эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), чему способствует развитие методов визуализации, несомненно, вызывает растущий интерес исследователей. Измерение ЭЖТ может быть произведено с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), двухмерного эхокардиографического исследования и компьютерной томографии (КТ) сердца [6]. Последний является методом визуализации, который наиболее часто применяется в клинической практике для оценки анатомии ЛВ и объема левого предсердия (ЛП) перед КА ЛВ. Однако данные исследований, изучающих прогностическую роль оценки ЭЖТ для прогнозирования риска рецидива ФП с помощью КТ, ограничены и показывают противоречивые результаты. Кроме того, большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки.

В связи с этим мы провели систематический обзор и мета-анализ с целью изучения прогностической роли количественной оценки объема ЭЖТ по данным КТ у пациентов после КА по поводу ФП.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA) в базе данных PubMed (MEDLINE) и Google Scholar. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 10 апреля 2022 г. Для поиска данных в PubMed (MEDLINE) мы использовали следующие ключевые слова: ((atrial fibrillation)) AND ((adipose tissue) OR (epicardial adipose) OR (epicardial fat) OR (epicardial adipose tissue)) AND ((CT)) OR (computed tomography)) AND (catheter ablation) AND ((predictive value) OR (prognostic value) OR (atrial fibrillation recurrence)). Для поиска в Google Scholar использовали запрос: atrial fibrillation, epicardial adipose, epicardial fat, catheter ablation, computed tomography, atrial fibrillation recurrence, predictive value, hazard ratio cox regression. Для отбора подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и мета-анализ два автора независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения.

Критерии включения/исключения

Критериями включения первичных исследований в систематический обзор с последующим мета-анализом были: исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования с адекватно представленными исходными данными, главным образом результатами количественной оценки объема эпикардальной жировой ткани по данным компьютерной томографии. Кроме того, обязательным условием включения публикаций в мета-анализ было представление данных о клинических исходах в виде рецидивов фибрилляции предсердий в отдаленном периоде, а также предоставление результатов унивариантного регрессионного анализа Кокса с данными отношения рисков (ОР). Нижним порогом длительности периода наблюдения за пациентами был установлен срок 6 месяцев (средний период). Статьи на других языках кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из мета-анализа.

Методика оценки объема

эпикардальной жировой ткани

Для оценки объема ЭЖТ во включенных в наш анализ исследованиях применялись различные протоколы с использованием разных программных обеспечений для постобработки данных. В большинстве исследований ЭЖТ была идентифицирована с использованием порогового значения единиц Хаунсфилда (HU) в диапазоне от –50 до –200. Общий объем ЭЖТ был подсчитан путем полуавтоматической реконструкции с использованием разных программных обеспечений из смежных 0,5 мм срезов аксиальных изображений от бифуркации легочной артерии до диафрагмы. Объем ЛП ЭЖТ был вручную сегментирован из общего ЭЖТ, путем удаления объема ЭЖТ со стороны левого желудочка впереди митрального кольца и со стороны правого предсердия впереди правой верхней ЛВ, а затем с нижней стороны коронарного синуса от общей ЭЖТ [7, 8]. Основные характеристики КТ оборудования и программного обеспечения представлены в таблице 1.

Оценка методологического качества

Качество исследований определялось по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [25]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп; сопоставимость групп; установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись после обсуждения авторами работы.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась в программах Review Manager (RevMan), версия 5.4.1

Таблица 1. Характеристика (спецификация) КТ оборудования для оценки ЭЖТ

Исследование	КТ система	HU	Программное обеспечение для постобработки данных
Tsao, 2011 [9]	Aquilion 64 CFX, Toshiba Medical System, Tokyo, Japan	от –50 до –200	NR
Nagashima, 2011 [7]	Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan	от –50 до –200	Zio M900 Quadra; Amin, Tokyo, Japan
Kim, 2014 [10]	Philips, Brilliance 63, Netherlands	от –30 до –190	ITK-SNAP, Penn Image Computing and Science Laboratory (PICSL), University of Pennsylvania, USA
Nakahara, 2014 [8]	Somatom-Definition; Siemens-Medical Solutions, Forchheim, Germany	от –50 до –200	NavX system image integration software (EnSite-Verismo; St. Jude Medical)
Kocyigit, 2015 [11]	Somatom Definition; Siemens, Erlangen, Germany	от –30 до –250	Leonardo workstation, Siemens, Erlangen, Germany
Masuda, 2015 [12]	Aquilion ONE; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan	от –50 до –200	Zio M900 Quadra; Amin, Tokyo, Japan
Maeda, 2018 [13]	NR	от –30 до –190	NR
Sanghai, 2018 [14]	Somatom Definition; Siemens, Erlangen, Germany	NR	NR
Kawasaki, 2019 [15]	Aquilion One ViSION Edition; Toshiba Medical, Otawara, Japan	от –195 до –45	Ziostation2 version 2.9; Ziosoft Inc., Tokyo, Japan
Tanisawa, 2020 [16]	SOMATOM Definition AS+Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany	от –50 до –200	Synapse Vincent; Fujifilm, Tokyo, Japan
Romanov, 2021 [17]	NR	от 0 до –190	Advantage workstation 4.7 v (GE)
Hammache 2021 [18]	Revolution CT, GE	от –50 до –250	Advantage workstation 4.7 v (GE)
El Mahdoui, 2021 [19]	Brilliance iCT 256, Phillips Healthcare, Best, the Netherlands	от –45 до –195	MASS software (Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands)
Beyer, 2021 [20]	NR	от –5 до –195	AW Server 3.2, General Electric
Yang, 2022 [21]	Somatom Force, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany	от –50 до –200	SyngoVia, VB20, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany
Matos, 2022 [22]	Somatom Definition®, Siemens Healthineers®, Erlangen, Germany	от –30 до –250	TeraRecon Aquarius® Workstation (version 4.4.12, TeraRecon®, San Mateo, CA, USA)
Ilyushenkova, 2022 [23]	GE Discovery NM/CT 570c, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA	от –30 до –190	Advantage Workstation 4.6, GE Healthcare
Jian, 2022 [24]	CT (Toshiba and Germany)	от –50 до –200	NR

КТ – компьютерная томография, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань.

(The Cochrane Collaboration, 2020) и Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Biostat, NJ). Мета-анализ проводился по модели случайных эффектов с применением метода обратной дисперсии. Графически основные результаты представлены в виде «форест» диаграммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; $30-60\%$ – умеренной гетерогенности; $50-90\%$ – значительной гетерогенности; $75-100\%$ – высокой гетерогенности. В качестве исходных значений для мета-анализа показателей выживаемости использовались значения нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) ОР, определенного для изменения объема ЭЖТ. Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$. Оценка публикационного смещения проводилась с помощью теста Эггера.

Результаты

Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (MEDLINE) и Google Scholar всего найдена 901 публикация. Число публикаций после удаления дубликатов составило 874. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовала 61 публикация. После скрининга абстрактов дальнейшему полнотекстовому анализу подверглись 29 статей, из которых окончательно в наш обзор было включено 18 исследований. Процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов, включенных в данный анализ, которым проводилась количественная оценка объема ЭЖТ по данным КТ, составило 4087. Средний возраст пациентов составлял 59,0 лет. Средняя продолжительность периода наблюдения 14,9 месяца. Данные об исходных характеристиках пациентов обобщены в таблице 2. Основной конечной точкой

в исследованиях, включенных в анализ, были рецидивы ФП после КА АВ.

Объем левопредсердной эпикардальной жировой ткани

Средние значения показателей объема ЛП ЭЖТ в зависимости от развития рецидива ФП были представлены в шести исследованиях. Нами был выполнен мета-анализ разности средних значений объема ЛП ЭЖТ у пациентов с развитием рецидива ФП и без таковой (рис. 2А). Как следует из рисунка 2А, пациенты без рецидивов ФП после КА имели меньшие показатели объема ЛП ЭЖТ по сравнению с пациентами с развитием рецидива ФП. Так, средневзвешенная разница значений ЛП ЭЖТ составила 5,99 мл (95% ДИ: от –10,04 до –1,94 мл), данные различия были статистически значимыми ($p=0,004$). Следует отметить, что при оценке однородности исследований был получен статистически значимый результат ($p=0,0006$; $I^2=77\%$). Мы также проанализировали значения ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателей объема или толщины ЭЖТ в качестве

предиктора развития рецидива ФП в отдаленном периоде наблюдения после катетерной изоляции АВ. Оцениваемое изменение объема или толщины ЭЖТ, а также соответствующее ему ОР были представлены в девяти исследованиях (табл. 3).

Данные унивариантного анализа изменения рисков развития рецидива ФП при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения объема ЛП ЭЖТ были представлены лишь в двух исследованиях (табл. 3). Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1 мл), что позволило провести мета-анализ этих публикаций. Количество пациентов с развитием рецидива ФП в данных исследованиях составило 62 (48,4% от 128 пациентов), средний период наблюдения составил 20,0 месяцев. По результатам объединенного анализа более высокие показатели ЛП ЭЖТ были ассоциированы со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития рецидива ФП (ОР: 1,08 на каждый 1 мл увеличения ЛП ЭЖТ; 95% ДИ: от 1,01 до 1,16; $p=0,03$) (рис. 3А).

Таблица 2. Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор), год	(n) пациентов	Период наблюдения, мес.	Возраст (лет)	Муж., n (%)	ИМТ [кг/м ²]	АГ, n (%)	СД, n (%)	Пароксизмальная форма ФП, n (%)	Рецидив ФП, n (%)
Tsao, 2011[9]	68	7,5	54,7±8,5	52 (76%)	25,6±3,3	10 (15)	7 (10)	43(63,2)	24 (35,2)
Nagashima, 2011[7]	40	10,2	58,0±10,2	31 (77,5)	23,0±2,6	15 (37,5%)	NR	24(57,1)	15 (37,5)
Kim, 2014[10]	665	19,3±8,5	57,2±11,1	510 (76,7)	24,7 ± 3,0	309 (46,5)	87 (13,1)	450 (67,7)	176 (26,4)
Nakahara, 2014[8]	60	16,0 [12–16]	63,1±10,4	50 (83%)	NR	NR	NR	0	47 (78,3)
Kocyigit, 2015[11]	249	29 [8–48]	55,6±10,7	120 (48,2)	24,3±1,6	107 (43,0)	34 (13,7)	203 (81,5)	60 (24,1)
Masuda, 2015[12]	53	16±4	61±11	36 (68)	24,2±3,2	26 (49)	10 (19)	22 (42)	24 (45)
Maeda, 2018[13]	221	17,36	64,0 ± 10,1	163 (74,8)	25,7 ± 3,8	146 (67,0)	58 (26,6)	143 (64,7)	157 (71)
Sanghai, 2018[14]	274	12	61 ± 10	138 (51)	32 ± 9	195 (71)	56 (20)	189 (69)	109 (39,8)
Kawasaki, 2019[15]	64	11±4	71±9	32 (50)	23,9± 3,5	36 (56,2)	2 (0,03)	64 (100)	14 (21,8)
Tanisawa, 2020[16]	68	24	65±11	39 (57,3)	24,45	39 (57,3)	8(11,7)	42 (61,7)	15 (22)
Romanov, 2021[17]	45	12	55,2±10,2	25 (55,5)	31,3 ± 4,6	32 (71,1)	5 (11,1)	15 (33,3)	9 (20)
Hammache 2021[18]	389	12	58,1±11,1	256 (65,8)	27,1 ± 4,7	156 (40,1)	28 (7,2)	–	128 (32,9)
El Mahdiui, 2021[19]	460	18 [6–32]	61±10	302 (66)	29±5	330 (72)	70 (15)	354 (77)	168 (36,5)
Beyer, 2021[20]	732	7	57,5	536	26,9	338	30	NR	270 (36,8)
Yang, 2022[21]	251	12	62 [55–67]	148 (59,0)	25,01±3,00	136 (54,2%)	35 (13,9%)	173(68,9)	68 (27,1)
Matos, 2022[22]	68	22 [12–31]	61±12	46 (67,6)	28±4	41 (60,3)	6 (8,8)	48 (70,6)	31(45,6)
Plushenkova, 2022[23]	43	12 [5,2–12,2]	42 [35–47]	35 (81,3)	28,3 [24,8–30,8]	NR	NR	20 (46,5)	19 (44,2)
Jian, 2022[24]	337	12	55	210	25	NR	53	NR	235(69,7)

АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий.

Объем общей эпикардиальной жировой ткани

Средние значения показателей объема общей ЭЖТ в зависимости от развития рецидивов ФП были представлены в 7 исследованиях. Нами был выполнен мета-анализ разности средних значений объема общей ЭЖТ у пациентов с развитием рецидива ФП и без таковой (рис. 2Б). Как следует из рисунка 2Б, пациенты без рецидивов ФП после КА АВ имели меньшие показатели объема общей ЭЖТ по сравнению с пациентами с развитием рецидива ФП. Так, средневзвешенная разница значений ЛП ЭЖТ составила 11,67 мл (95% ДИ: от -19,81 до -3,54 мл), данные различия были статистически значимыми ($p=0,005$). Следует отметить, что при оценке однородности исследований был получен статистически значимый результат ($p<0,0001$; $I^2=83\%$), что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки разности средних значений.

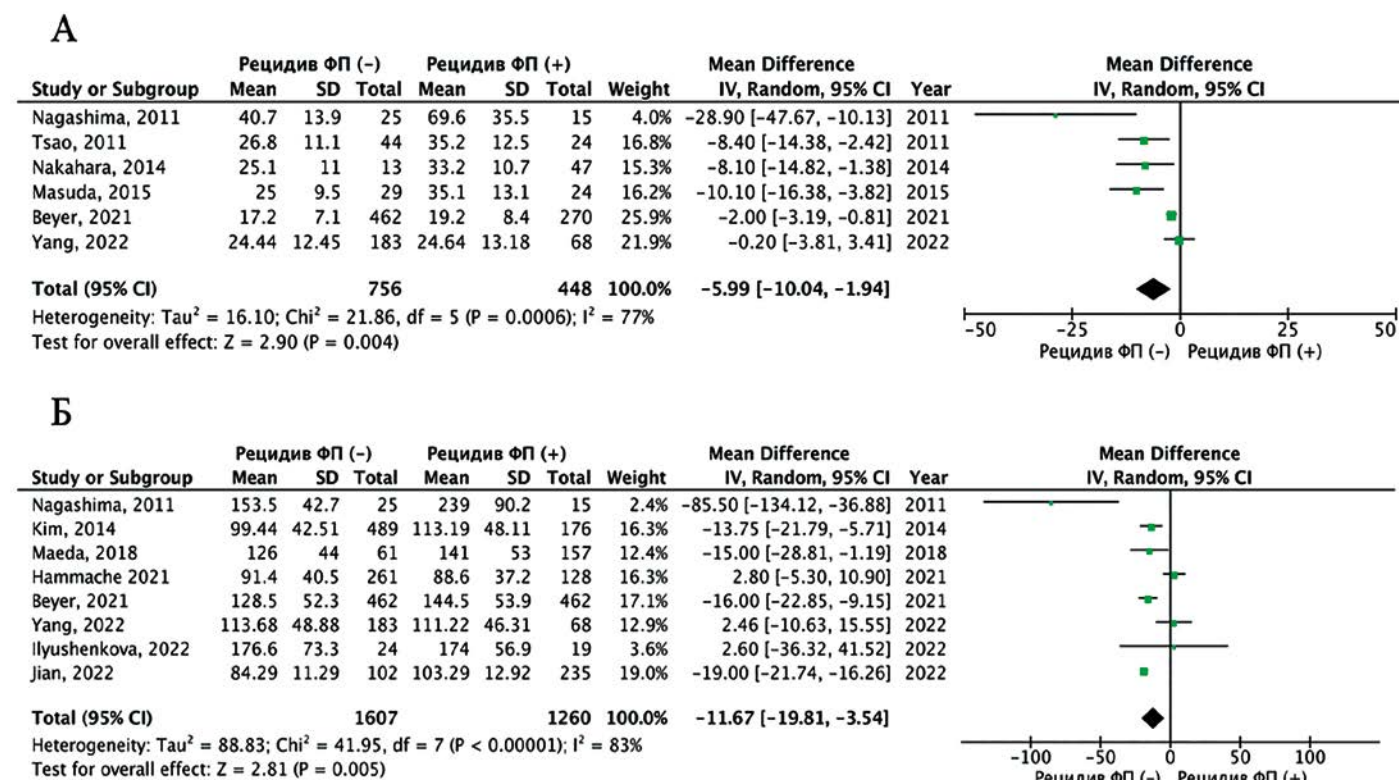
Данные унивариантного анализа изменения рисков развития рецидива ФП при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения общего объема ЭЖТ были представлены в четырех исследованиях (табл. 3). Количество пациентов с рецидивом ФП в данных исследованиях составило 356 (35,8% от 995 пациентов), средний период наблюдения составил 14,9 месяца.

Рисунок 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований



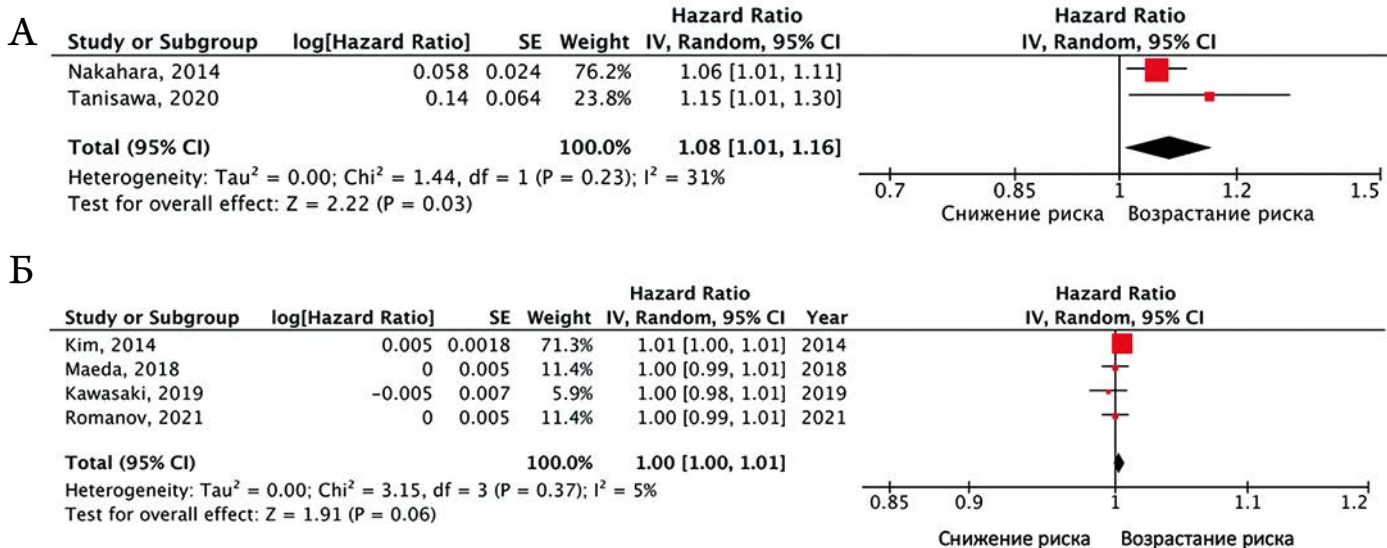
По результатам объединенного анализа статистически значимой ассоциации более высоких показателей объема общей ЭЖТ с риском развития рецидива ФП обнаружено не было (ОР 1,00; 95% ДИ: от 1,00 до 1,01; $p=0,06$) (рис. 3Б).

Рисунок 2. Результаты мета-анализа разности средних значений объема ЛП ЭЖТ (А) и общей ЭЖТ (Б) в группе с рецидивом ФП и без рецидива ФП



Зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки – 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение разности средних значений ЛП ЭЖТ. ДИ – доверительный интервал, ЛП ЭЖТ – левопредсердная эпикардиальная жировая ткань, ФП – фибрилляция предсердий.

Рисунок 3. Результаты мета-анализа значений ОР рецидива ФП при увеличении объема ЛП ЭЖТ (А) и общей ЭЖТ (Б) на 1 мл



Красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки – 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ЛП ЭЖТ – левопредсердная эпикардальная жировая ткань, ФП – фибрилляция предсердий.

Оценка публикационного смещения

Оценка публикационного смещения проводилась с помощью теста Эггера, по результатам которого в отношении данных ЛП ЭЖТ в группе с рецидивом и без рецидива ФП было выявлено статистически значимое публи-

кационное смещение ($t=2,47$; $df=4,00$; p (1-tailed)=0,03). В отношении общего объема ЭЖТ согласно результатам теста Эггера статистически значимого публикационного смещения обнаружено не было ($t=0,45$; $df=6,00$; p (1-tailed)=0,33).

Таблица 3. Оцениваемое изменение объема или толщины ЭЖТ, а также соответствующее ему ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса

Исследование	Показатели	ОР	95% ДИ	Log HR	SE
Kim, 2014	Объем общей ЭЖТ (10 см ³)	1,05	1,02–1,09	0,049	0,015
	Объем общей ЭЖТ (1 см ³)	1,005	1,002–1,009	0,00499	0,00177
Nakahara, 2014	Объем ЛП ЭЖТ (мл)	1,06	1,01–1,11	0,058	0,024
Kocyigit, 2015	Периатриальная ЭЖТ (мм)	1,099	1,058–1,142	–	–
	Общая ЭЖТ (мм)	1,010	0,999–1,022	–	–
Maeda, 2018	Объем общей ЭЖТ (1 мл)	1,00	1,00–1,01	0,000	0,005
	Индексированный объем общей ЭЖТ (мл/м ²)	1,02	1,00–1,03	–	–
Kawasaki, 2019	Объем общей ЭЖТ (1 мл)	0,995	0,980–1,009	–0,005	0,007
	Периатриальный объем ЭЖТ (мл)	1,018	0,957–1,064	–	–
	Отношение периатриальной к общей ЭЖТ (%)	1,131	1,008–1,270	–	–
	Отношение периатриальной к общей ЭЖТ ($\geq 17,1\%$)	7,772	2,118–49,951	–	–
Tanisawa, 2020	Объем ЛП ЭЖТ (мл)	1,15	1,02–1,31	0,140	0,064
	Объем ПП ЭЖТ (мл)	1,14	1,06–1,24	–	–
	Объем ЛП ЭЖТ $\geq 6,8$ мл	3,3	1,0–10,3	–	–
	Объем ПП ЭЖТ $\geq 6,2$ мл	5,4	1,2–24,0	–	–
Romanov, 2021	Объем общей ЭЖТ (1 мл)	1,00	0,99–1,01	0,000	0,005
	Периатриальный объем ЭЖТ (мл)	1,02	0,99–1,05	–	–
	Периатриальный объем ЭЖТ / Объем общей ЭЖТ	1,07	0,96–1,19	–	–
	Объем общей ЭЖТ / ИМТ	0,95	0,65–1,40	–	–
El Mahdiui, 2021	Периатриальный объем ЭЖТ / ИМТ	1,55	0,47–5,07	–	–
	Масса ЛП (задней) жировой ткани (г)	1,00	0,97–1,03	–	–
Matos, 2022	Индексированный объем общей ЭЖТ LM	2,19	1,65–2,91	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ИМТ – индекс массы тела, ЛП ЭЖТ – левопредсердная эпикардальная жировая ткань, ПП ЭЖТ – правопредсердная эпикардальная жировая ткань, ФП – фибрилляция предсердий, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, SE – стандартная ошибка.

Обсуждение

ФП является наиболее распространенной аритмией сердца, которая тесно ассоциирована с риском развития инсульта, сердечной недостаточности, а также снижением качества жизни пациентов. В настоящее время ожирение считается независимым фактором риска возникновения и прогрессирования ФП [26]. Учитывая, что ИМТ чрезвычайно неоднороден по своим детерминантам и то, что распределение жировой ткани, по-видимому, является ключевым фактором в определении риска сердечно-сосудистых заболеваний, неудивительно, что роль отдельных депо жировой ткани вызывает большой интерес [27].

В последние годы современные методы визуализации, такие как КТ и МРТ, все чаще используются для визуализации сердца, в том числе ЭЖТ, которая может быть количественно определена данными методами визуализации. Все больше клинических исследований демонстрируют связь объема ЭЖТ с развитием, тяжестью и рецидивами ФП, в том числе после КА АВ [28].

В мета-анализе Gaeta M. и соавт., опубликованном в 2017 году, показано, что у больных с ФП выявляются значительно большие объемы ЭЖТ по сравнению со здоровыми участниками. Так, средневзвешенная разница объема ЭЖТ между пациентами с ФП и здоровыми участниками составила 32,0 мл (95% ДИ: от 21,5 до 42,5) [29].

Первым мета-анализом, изучившим связь между ЭЖТ и рецидивами ФП после КА, является исследование Sepehri Shamloo и соавт., опубликованное в 2019 году. В данный анализ было включено 12 исследований, причем сюда вошли работы, оценивающие объем ЛП и общей ЭЖТ по данным КТ (по четыре исследования, соответственно) а в четырех исследованиях проводилась оценка толщины ЭЖТ по данным эхокардиографического исследования. Мета-анализ показал, что объем ЛП ЭЖТ и общий объем ЭЖТ были выше у пациентов с рецидивами ФП после КА (объем ЛП ЭЖТ: SMD=0,862 мл; I² = 0; 95% ДИ: от 0,57 до 1,16; общий объем ЭЖТ: SMD=1,02 мл, I²=0; 95% ДИ: от 0,75 до 1,29). Кроме того, у пациентов с рецидивом ФП наблюдалась статистически значимо большая толщина ЭЖТ по сравнению с пациентами без рецидива ФП (SMD=0,81 мм, I² = 91,2; 95% ДИ: от 0,21 до 1,40) [30]. Однако в данный мета-анализ было включено ограниченное количество исследований, кроме того, не проводился объединенный анализ результатов ОР по данным регрессионного анализа Кокса, где в качестве предикторов включены показатели ЭЖТ.

По результатам нашего мета-анализа пациенты с рецидивами ФП после КА имели статистически значимо более высокие показатели как объема ЛП ЭЖТ, так и общего объема ЭЖТ. Так, разница средневзвешенных значений составила – 5,99 мл (95% ДИ: –10,04; –1,94 мл) и – 11,67 мл (95% ДИ: –19,81; –3,54 мл), соответственно. В нашей работе впервые проведен объединенный анализ показателей ЭЖТ в качестве предикторов рецидива ФП после КА по данным регрессионного анализа Кокса. По результатам нашего анализа прирост объема ЛП ЭЖТ на каждый 1 мл статистически значимо ассоциировался с риском рецидива ФП после КА на 8%, в то же время между общим объемом ЭЖТ и развитием рецидива ФП отмечалась лишь тенденция к статистически значимой ассоциации (p=0,06).

Ограничения исследования

Во-первых, в наш систематический обзор и мета-анализ включено небольшое количество исследований в отношении объединенной оценки значений ОР. Во-вторых, мы включали в анализ только данные ОР, полученные для показателя объема ЭЖТ по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса, мы не изучали мультивариантное ОР (скорректированное, adjusted) из-за того, что в разных исследованиях при проведении многофакторного анализа наряду с показателем объема ЭЖТ включались различные переменные (возраст, пол, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и др.). Кроме того, в большинстве исследований не представлены данные о принимаемой антиаритмической терапии после проведенной катетерной изоляции легочных вен. Наконец, для оценки объема ЭЖТ применялись различные протоколы с использованием разных программных обеспечений для постобработки данных.

Заключение

Мы полагаем, что оценка объема ЛП ЭЖТ по данным КТ может быть приемлемой стратегией для стратификации риска рецидива ФП после катетерной аблации. Эти данные требуют дальнейшей проверки на отдельных более крупных популяциях с более длительным периодом наблюдения. Существует потребность в создании единых протоколов оценки объема ЭЖТ, чтобы обеспечить стандартизацию, воспроизводимость техники измерений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation:

A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of the American Heart Association. 2013;2(2):e004549. DOI: 10.1161/JAHA.112.004549

2. Arbelo E, Brugada J, Lundqvist CB, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *European Heart Journal*. 2017;38(17):1303–16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw564
3. Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Arakelyan M.G., Lifanova L.S., Shlyappo M.A. et al. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrinogenic Mediators. *Kardiologiya*. 2018;58(7):59–65. [Russian: Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г., Лифанова Л.С., Шляппо М.А. и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. *Кардиология*. 2018;58(7):59–65]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10145
4. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(3):139–52. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.004
5. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellnor PT et al. Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):345–50. DOI: 10.1161/CIRCULATION.109.912055
6. Bonou M, Mavrogeni S, Kapelios CJ, Markousis-Mavrogenis G, Aggeli C, Cholongitas E et al. Cardiac Adiposity and Arrhythmias: The Role of Imaging. *Diagnostics*. 2021;11(2):362. DOI: 10.3390/diagnostics11020362
7. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T et al. Association Between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Circulation Journal*. 2011;75(11):2559–65. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0554
8. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K et al. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: Its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1343–51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.040
9. Tsao H-M, Hu W-C, Wu M-H, Tai C-T, Lin Y-J, Chang S-L et al. Quantitative Analysis of Quantity and Distribution of Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium in Patients With Atrial Fibrillation and Effect of Recurrence After Ablation. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(10):1498–503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.027
10. Kim T-H, Park J, Park J-K, Uhm J-S, Joung B, Lee M-H et al. Pericardial fat volume is associated with clinical recurrence after catheter ablation for persistent atrial fibrillation, but not paroxysmal atrial fibrillation: An analysis of over 600-patients. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):841–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.008
11. Kocyigit D, Gurses KM, Yalcin MU, Turk G, Evranos B, Yorgun H et al. Periatrial epicardial adipose tissue thickness is an independent predictor of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(4):295–302. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.011
12. Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, Minamiguchi H, Konishi S, Ohtani T et al. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015;44(1):31–7. DOI: 10.1007/s10840-015-0031-3
13. Maeda M, Oba K, Yamaguchi S, Arasaki O, Sata M, Masuzaki H et al. Usefulness of Epicardial Adipose Tissue Volume to Predict Recurrent Atrial Fibrillation After Radiofrequency Catheter Ablation. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(10):1694–700. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.005
14. Sanghai SR, Sardana M, Hansra B, Lessard DM, Dahlberg ST, Aurigemma GP et al. Indexed Left Atrial Adipose Tissue Area Is Associated With Severity of Atrial Fibrillation and Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients Undergoing Catheter Ablation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:76. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00076
15. Kawasaki M, Yamada T, Furukawa Y, Morita T, Tamaki S, Kida H et al. Are cardiac sympathetic nerve activity and epicardial adipose tissue associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients without heart failure? *International Journal of Cardiology*. 2020;303:41–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.092
16. Tanisawa H, Akutsu Y, Ito H, Nomura K, Sekimoto T, Kaneko K et al. Epicardial Adipose Tissue in the Right Atrium Is Associated with Progression of Atrial Fibrillation and Recurrence after Pulmonary Vein Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *The Showa University Journal of Medical Sciences*. 2020;32(1):11–24. DOI: 10.15369/sujms.32.11
17. Romanov A, Minin S, Nikitin N, Ponomarev D, Shabanov V, Losik D et al. The relationship between global cardiac and regional left atrial sympathetic innervation and epicardial fat in patients with atrial fibrillation. *Annals of Nuclear Medicine*. 2021;35(10):1079–88. DOI: 10.1007/s12149-021-01643-2
18. Hammache N, Pegorer-Sfes H, Benali K, Magnin Poull I, Olivier A, Echiard M et al. Is There an Association between Epicardial Adipose Tissue and Outcomes after Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation? *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(14):3037. DOI: 10.3390/jcm10143037
19. El Mahdoui M, Simon J, Smit JM, Kuneman JH, Van Rosendaal AR, Steyerberg EW et al. Posterior Left Atrial Adipose Tissue Attenuation Assessed by Computed Tomography and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(4):e009135. DOI: 10.1161/CIRCULATION.120.009135
20. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtner G, Hintringer F, Honold S et al. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(11):2199–208. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.027
21. Yang M, Cao Q, Xu Z, Ge Y, Li S, Yan F et al. Development and Validation of a Machine Learning-Based Radiomics Model on Cardiac Computed Tomography of Epicardial Adipose Tissue in Predicting Characteristics and Recurrence of Atrial Fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:813085. DOI: 10.3389/fcvm.2022.813085
22. Matos D, Ferreira AM, Freitas P, Rodrigues G, Carmo J, Costa F et al. The Relationship between Epicardial Fat and Atrial Fibrillation Cannot Be Fully Explained by Left Atrial Fibrosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;118(4):737–42. DOI: 10.36660/abc.20201083
23. Ilyushenkova J, Sazonova S, Popov E, Zavadovsky K, Batalov R, Archakov E et al. Radiomic phenotype of epicardial adipose tissue in the prognosis of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with isolated atrial fibrillation. *Research Square*. 2022. [Av. at: <https://www.research-square.com/article/rs-1456502/v1>]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1456502/v1
24. Jian B, Li Z, Wang J, Zhang C. Correlation analysis between heart rate variability, epicardial fat thickness, visfatin and AF recurrence post radiofrequency ablation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):65. DOI: 10.1186/s12872-022-02496-x
25. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603–5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z
26. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2022–35. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.002
27. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *European Heart Journal*. 2016;37(20):1573–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv375
28. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *European Heart Journal*. 2016;38(17):1294–302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw045
29. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelutti M, Pelissero G et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2017;19(5):747–52. DOI: 10.1093/europace/euw398
30. Sepehri Shamloo A, Dages N, Dinov B, Sommer P, Husser-Bollmann D, Bollmann A et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;22:132–8. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.01.003

Чарая К. В., Щекочихин Д. Ю., Никифорова Т. В., Дымчишина А. С., Соболева Т. В., Шкляр А. М., Кусова З. М., Меситская Д. Ф., Новикова Н. А., Андреев Д. А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Определить влияние ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2i) на функцию почек при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОД СН).
Материал и методы	Проведено контролируемое рандомизированное исследование применения дапаглифлозина при ОД СН. Пациентов рандомизировали в основную (в дополнение к стандартной терапии назначался дапаглифлозин) или в контрольную (стандартная терапия при ОД СН) группу. За первичную конечную точку было принято развитие острого повреждения почек (ОПП). Включены 200 пациентов (средний возраст 74 ± 12 лет, 51% мужчины). У 31% пациентов был сахарный диабет (СД) 2-го типа. Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила $47 \pm 14\%$, у 44,5% ФВ ЛЖ была менее 45%. Медиана уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 5225 [3120; 9743] пг/мл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 51 [38; 64] мл/мин/1,73 м ² .
Результаты	Внутрибольничная смертность составила 6,5%. При анализе динамики снижения массы тела выявлены статистически значимые различия (4 200 [2 925; 6 300] г против 3 000 [1 113; 4 850] г; $p=0,011$) в пользу группы дапаглифлозина. Необходимость в увеличении суточной дозы фуросемида и добавления диуретических препаратов другого класса (тиазидов или ацетазоламида) не различалась между группами, однако медиана дозы фуросемида за период пребывания в стационаре оказалась меньше в группе дапаглифлозина (80 [67; 120] мг против 102 [43; 120] мг; $p=0,016$). Через 48 ч после рандомизации отмечено статистически значимое снижение СКФ в группе дапаглифлозина ($-5,5$ [-11 ; 3] мл/мин/1,73 м ²) по сравнению с группой контроля ($-0,3$ [-4 ; 5] мл/мин/1,73 м ² ; $p=0,012$). Несмотря на это, при выписке СКФ между группами не различалась (51 [41; 66] мл/мин/1,73 м ² и 49 [38; 67] мл/мин/1,73 м ² соответственно; $p=0,84$). В группе дапаглифлозина по сравнению с контрольной группой не наблюдалось увеличения частоты эпизодов ОПП (13 и 9,4% соответственно; $p=0,45$).
Заключение	Применение дапаглифлозина при ОД СН связано с более выраженным снижением массы тела и меньшими средними дозами петлевых диуретиков за период пребывания в стационаре, не сопровождаясь клинически значимым ухудшением функции почек.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; кардиоренальный синдром; острая декомпенсация сердечной недостаточности; фармакология; сердечно-сосудистые заболевания; дапаглифлозин
Для цитирования	Charaya K.V., Shchekochikhin D.Yu., Nikiforova T.V., Dimchishina A.S., Soboleva T.V., Shklyarov A.M. et al. The use of Dapagliflozin in Acute Decompensated Heart Failure: Results of the Randomized Study. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(8):11–18. [Russian: Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Никифорова Т.В., Дымчишина А.С., Соболева Т.В., Шкляр А.М. и др. Применение дапаглифлозина при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного исследования. <i>Кардиология</i> . 2023;63(8):11–18].
Автор для переписки	Чарая Кристина Вахтанговна. E-mail: charaya9716@gmail.com

Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОД СН) служит одной из ведущих причин госпитализаций и характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. Основой лечения при ОД СН является применение петлевых диуретиков, однако у 30% пациентов не удается достичь достаточного уменьшения застойных явлений вследствие развития кардиоренального синдрома (КРС). Под термином «острый КРС», или КРС I ти-

па, подразумевается острое повреждение почек (ОПП), возникшее из-за ухудшения функции сердца, проявляющееся снижением функции почек и развитием резистентности к диуретикам [2].

Гипогликемические пероральные средства – ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2i) – продемонстрировали снижение сердечно-сосудистой смертности и риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности

сти (XCH) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [3]. В настоящее время доступны результаты двух исследований применения SGLT2i у пациентов с XCH со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) без СД 2-го типа. В исследовании DAPA-HF (The Study to Evaluate the Effect Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Chronic Heart Failure) [4] оценивалась эффективность дапаглифлозина в комбинации с рекомендуемой при XCH медикаментозной терапией, в исследовании EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction) [5] – эмпаглифлозина. В обоих исследованиях продемонстрировано уменьшение числа госпитализаций по поводу XCH и сердечно-сосудистой смертности при применении SGLT2i независимо от наличия СД 2-го типа [6].

Несмотря на успехи в применении SGLT2i при XCH, вопрос об использовании препаратов этой группы при ОДСН остается открытым. По данным исследования K. Damman и соавт. [7], эмпаглифлозин не влиял на одышку, уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и ответ на диуретическую терапию при ОДСН, однако был безопасен и снижал смертность и частоту повторных госпитализаций в течение 60 дней после выписки.

Одним изстораживающих факторов при назначении SGLT2i является временное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наблюдаемое при начале приема препаратов этой группы [7], что может быть связано с худшим прогнозом [8].

Цель

Оценка влияния SGLT2i на функцию почек у пациентов с ОДСН.

Материал и методы

Открытое контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе стационара скорой помощи в период с 06.12.2020 г. по 01.11.2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Диагноз ОДСН ставили на основании наличия застойных явлений (отек легких, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, периферические отеки, набухание шейных вен, гепатомегалия, асцит, гепатоюгулярный рефлюкс) и необходимости внутривенного введения петлевых диуретиков. Диагноз подтверждали данными эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ <50%) или критериями диастолической дисфункции ЛЖ (соотношение максимальной скорости митрального потока к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу

(Е/е'>14); индекс объема левого предсердия >34 мл/м²; максимальная скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с) [9] и наличием расширенной нижней полой вены, не коллабирующей при вдохе.

Критерии включения:

Клинически диагностированная ОДСН, необходимость внутривенного введения петлевых диуретиков в первые сутки госпитализации, возраст >18 лет. Пациентов включали в исследование после подписания ими информированного согласия.

Критерии исключения:

- 1) Кардиогенный шок (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. в течение более 30 мин, среднее артериальное давление менее 65 мм рт.ст. в течение более 30 мин или необходимость в вазопрессорах для поддержания систолического давления ≥ 90 мм рт.ст.; признаки критической гипоперфузии органов – измененный психический статус, холодные кожные покровы, снижение темпа диуреза <30 мл/ч, уровень лактата крови >2 ммоль/л);
- 2) Активный инфекционный процесс в мочевыводящих путях;
- 3) Наличие в анамнезе СД 1-го типа, эпизодов диабетического кетоацидоза или гипогликемии, потребовавших срочного медицинского вмешательства;
- 4) Ритм электрокардиостимулятора (ЭКС) >20% в сутки;
- 5) Терапия любым препаратом из группы SGLT2i, проводимая регулярно в течение 1 мес до госпитализации;
- 6) Потенциально обратимые причины сердечной недостаточности, такие как воспалительные заболевания миокарда, перикардит, миксомы предсердий, анемия, гипер- и гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), если с момента развития острого инфаркта миокарда (ИМ) прошло менее 1 мес; миокардиальная недостаточность как компонент полиорганной недостаточности, пороки сердца;
- 7) СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI);
- 8) Индивидуальная непереносимость компонентов препаратов;
- 9) Печеночная недостаточность (класс С по Чайлд–Пью);
- 10) Психическое заболевание (неспособность подписать информированное согласие);
- 11) Беременность, грудное вскармливание.

Протокол исследования

Скрининг и включение проводили в первые 24 ч госпитализации. Пациентов рандомизировали методом конвертов. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии получали дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты группы контроля получали стандартную терапию ОДСН, основу которой составляло внутривенное введение петлевых диуретиков [10].

Внутривенное введение 40 мг фуросемида допускалось не позднее чем в первые 24 ч с момента поступления (при условии, что пациент ранее не получал регулярно петлевые диуретики). Если в течение 1 мес до госпитализации проводилась регулярная терапия петлевыми диуретиками, суточную дозу увеличивали более чем в 2 раза с переходом на внутривенное введение.

Клиническое состояние пациентов и биохимические данные (креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота и электролиты) оценивали при рандомизации, спустя 48 ч после рандомизации и при выписке. В качестве показателя эффективности диуретической терапии за период пребывания в стационаре оценивали динамику массы тела каждое утро натошак.

Первичная конечная точка

Развитие ОПП – уровень креатинина в крови $\geq 26,4$ мкмоль/л в течение 48 ч (KDIGO) [11].

Вторичные конечные точки

Смерть за период пребывания в стационаре. Развитие резистентности к диуретикам (необходимость увеличения суточной дозы фуросемида более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же необходимость добавления диуретических препаратов другого класса [12]). Снижение массы тела за период пребывания в стационаре. Повторная госпитализация или смерть по любой причине в течение 30 дней после выписки.

Наблюдение после выписки

Через 30 дней после выписки проводили телефонный опрос пациентов или их родственников, при котором выясняли случаи повторных госпитализаций и смерти.

Включено 200 пациентов (94 – в группу дапагифлозина, 106 – в группу контроля). Средний возраст 74 ± 12 лет, 51% мужчины. Средняя ФВ ЛЖ $47 \pm 14\%$, у 44% пациентов ФВ ЛЖ сохранна, у 44,5% была менее 45%. Ишемический генез ХСН был выявлен у 48% пациентов. У 31% пациентов в анамнезе указан СД 2-го типа. Медиана уровня NT-proBNP составила 5225 [3120; 9743] пг/мл. СКФ достигала 51 [38; 64] мл/мин/1,73 м².

У 58% пациентов в анамнезе имелись повторные госпитализации по поводу ХСН. Сформированные группы сопоставимы по основным клинико-функциональным характеристикам (табл. 1).

Статистический анализ

Все количественные переменные проверяли на наличие нормального распределения при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Переменные с нормальным распределением описывали средним значением и стандартным отклонением. В случае, если распреде-

Таблица 1. Исходные характеристики обследованных больных

Характеристика	Группа дапагифлозина	Контрольная группа	p
Возраст, годы	73±12	75±12	0,13
Мужской пол, n (%)	53 (56)	49 (48)	0,15
ХСН в анамнезе, n (%)	60 (64)	56 (53)	0,12
Инфаркт миокарда, n (%)	44 (47)	49 (48)	0,93
ЧКВ, n (%)	21 (22)	15 (15)	0,13
АКШ, n (%)	4 (4)	5 (5)	0,88
СД 2-го типа, n (%)	27 (29)	35 (34)	0,61
Глюкоза, ммоль/л	7,4±3	7,5±3	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)	90 (96)	101 (99)	0,88
Мерцательная аритмия, n (%)	61 (65)	72 (71)	0,65
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	3 (3,2)	5 (4,7)	0,58
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52 [39; 77]	48 [37; 60]	0,07
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	30 (32)	40 (38)	0,39
Анемия, n (%)	47 (50)	61 (58)	0,29
Плевральный выпот, n (%)	56 (60)	70 (72)	0,34
Отечный синдром, n (%)	56 (60)	70 (69)	0,34
САД, мм рт. ст.	131±16,5	130±18	0,28
ДАД, мм рт. ст.	79±8,5	79±9,6	0,98
ЧСС, уд/мин	94±19	98±22	0,14
Амбулаторная терапия			
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)	71 (76)	72 (71)	0,23
Бета-адреноблокаторы, n (%)	61 (65)	65 (64)	0,6
Спиронолактон, n (%)	44 (47)	37 (36)	0,087
Петлевые диуретики, n (%)	59 (63)	55 (54)	0,12
ЭхоКГ			
ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, n (%)	40 (42,5)	47 (44)	0,065
ФВ ЛЖ 41–49%, n (%)	14 (15)	25 (24)	0,12
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	40 (42,5)	34 (32)	0,13
Средняя ФВ ЛЖ, %	45±15	48±14	0,15

АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; ингибиторы АПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭхоКГ – эхокардиография.

Таблица 2. Динамика СКФ у пролеченных больных

Параметр	Группа дапаглифлозина	Контрольная группа	p
Динамика СКФ (рандомизация; 48 ч после рандомизации), мл/мин/1,73 м ²	-5,5 (-11; 3)	-0,3 (-4; 5)	0,012
Динамика СКФ (48 ч после рандомизации; день выписки), мл/мин/1,73 м ²	-1 (-5,6; 7,6)	2 (-3,75; 7)	0,3
Динамика СКФ (поступление; день выписки), мл/мин/1,73 м ²	-5 (-15; 4)	4,25 (1,25; 8,5)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м ²			
• при рандомизации	52 [39; 77]	48 [37; 60]	0,07
• через 48 ч после рандомизации	50 [42; 67]	48 [38; 68]	0,24
СКФ при выписке	51 [41; 66]	49 [38; 67]	0,84

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ление отличалось от нормального, его описывали медианой и межквартильным размахом между 25-м и 75-м перцентилями и сравнивали при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовали критерий t Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их сравнения применяли критерий хи-квадрат или критерий Фишера. Для статистического анализа использовали SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Чикаго, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходы госпитализации

Внутрибольничная смертность составила 6,5%: умерли 7 (7,4%) пациентов в контрольной группе и 6 (5,6%) в группе дапаглифлозина ($p=0,26$).

По итогам анализа динамики снижения массы тела выявлены статистически значимые межгрупповые различия (4200 г [2925; 6300;] vs 3000 г [1113; 4850]; $p=0,011$) в пользу группы дапаглифлозина.

Необходимость увеличения суточной дозы фуросемида и добавления диуретических препаратов другого класса (тиазидов или ацетазоламида) не различалась между группами ($p=0,3$ и $0,6$ соответственно). Кроме того, не выявлены различия по частоте развития резистентности к диуретикам – 24 (26%) и 32 (30%) в группе дапаглифлозина и в группе контроля соответственно ($p=0,46$). Несмотря на это, применение дапаглифлозина было связано с меньшими дозами фуросемида за период пребывания в стационаре (80 мг [67; 120] по сравнению с 102 мг [43; 120]; $p=0,016$).

На момент рандомизации СКФ в группе дапаглифлозина и в контрольной группе составила 52 [39; 77] мл/мин/1,73 м² и 48 [37; 60] мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,07$). Через 48 ч отмечено снижение СКФ в группе дапаглифлозина (-5,5 [-11; 3] мл/мин/1,73 м²) по сравнению с контрольной груп-

пой (-0,3 [-4; 5] мл/мин/1,73 м²; $p=0,012$), что не сопровождалось статистически значимыми межгрупповыми различиями по СКФ (50 [42; 67] мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и 48 [38; 68] мл/мин/1,73 м² в группе контроля; $p=0,24$). К моменту выписки СКФ в группе дапаглифлозина и группе контроля также не различались (51 [41; 66] мл/мин/1,73 м² и 49 [38; 67] мл/мин/1,73 м² соответственно; $p=0,84$). Снижение СКФ за период пребывания в стационаре оказалось статистически значимым в группе дапаглифлозина (-5 [-15; 4] мл/мин/1,73 м² по сравнению с 4,25 [1,25; 8,5] мл/мин/1,73 м²; $p=0,02$; табл. 2).

В основной группе по сравнению с контрольной не наблюдалось эпизодов ухудшения функции почек (повышение уровня креатинина крови на $\geq 26,4$ мкмоль/л в течение 48 ч – 13 и 9,4% соответственно; $p=0,45$). Отмена дапаглифлозина из-за снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² потребовалась у 23 (11,5%) пациентов с последующим возобновлением терапии после нормализации уровня креатинина у 14 (60%).

Таблица 3. Исходы госпитализации

Параметр	Группа дапаглифлозина	Контрольная группа	p
Число летальных исходов, n (%)	7 (7,4)	6 (5,6)	0,26
Смерть в течение 30 дней, n (%)	13 (14)	18 (17)	0,54
Повторная госпитализация в течение 30 дней, n (%)	24 (24,5)	30 (28)	0,66
Резистентность к диуретикам, n (%)	24 (26)	32 (30)	0,46
Увеличение дозы фуросемида, n (%)	15 (16)	23 (22,5)	0,3
Добавление диуретиков другого класса, n (%)	13 (14)	12 (11,8)	0,6
Дозы фуросемида за время госпитализации, мг	80 [67; 120]	102 [43; 120]	0,016
Ухудшение функции почек, n (%)	12 (13)	10 (9,4)	0,45
Динамика массы тела, г	4200 [2925; 6300;]	3000 [1113; 4850]	0,011

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСННФВ^{#1-3}



↓ **26%**

Снижает риск СС смерти или госпитализаций по поводу СН^{*,3}

(OR 0,74, 95% ДИ (0,65–0,85), $p < 0,001$, NNT = 21)

↓ **18%**

Снижает риск СС смерти^{3}**

(OR 0,82, 95% ДИ (0,69–0,98))

↓ **30%**

Снижает риск госпитализаций^{3}**

(OR 0,70, 95% ДИ (0,59–0,83))

ДОСТУПЕН В ЛЬГОТЕ



^{#1} Имеется в виду сочетание характеристик: снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF (OR 0,82 95% ДИ (0,69–0,98)) и отсутствие необходимости титрации дозы дапаглифлозина у пациентов с СННФВ, вне зависимости от наличия у пациентов СД².



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



включен в ЖНВЛП⁴, в рекомендации² и стандарты⁵ по ХСН

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORXIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диетическим и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости, комбинированной терапии (в том числе, в комбинации с метформин, тиазолидинскими, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ПП-1) – экстендери пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, сахарной диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (HFr) функциональный класс по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском прогрессирования риска устойчивого снижения рФВ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Преположения: • Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. • Сахарный диабет 1-го типа. • Диабетический кетоацидоз. • Нарушение функции почек при расчетной СКВ (рСКВ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). • Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). • Наличие тяжелой непереносимости лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. • Беременность и период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). • Осторожность: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателей гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденного младенца. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинскими, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ПП-1 – экстендери пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформин, с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Сахарная комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД 2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Табичное

действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Нежелательные гипогликемические и диабетические кетоацидозы наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100), нечасто (≥ 1/1000), редко (≥ 1/10000), очень редко (≥ 1/10000), очень редко (≥ 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, банит и связанные с ними генитальные инфекции; инфекция мочевыводящих путей; часто* – вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто** – снижение ОЦР, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2b). Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** – запор, спазм в рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек мочевыводящих путей: часто* – дисурия, полиурия; нечасто** – нитриты. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия H, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. а) Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. b) См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. c) Вульвовагинит, банит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предопределяющие термины: вульвовагинальный грибок, вульвовагинальную инфекцию, вагинальную инфекцию, банит, грибок, инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный банит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предопределяющие термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. e) Снижение ОЦР включает, например, следующие заранее определенные предопределяющие термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. Полиурия включает предопределяющие термины: полиакуризм, полиурия и увеличение диуреза. f) Среднее изменение значения гематокрита от исходных значений составило 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. h) Среднее изменение значений гематокрита в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составило: общий контроль 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПНП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. i) Частота основана на годовом показателе. j) Отмечена при постстратификационном наблюдении. k) Сыпь включает следующие предопределяющие термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. l) В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований: группа, получающая дапаглифлозин: n=593; контрольная группа: n=3403. Частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». **Отмечены у ≥ 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. *Отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большинства количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСННФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС – сердечно-сосудистый, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

* Включая неотложные обращения по причине СН. ** Компонент первичной конечной точки эффективности в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014. 2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4070-2020-4083. 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. 4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и дистанционное наблюдение)". (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714). 6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 сентября 2022 г. № 616н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение ритма сердца (синдром брадикардия, инфаркт миокарда, а также которые были выполнены аспирационное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний)". (https://regulation.gov.ru/projects/StarBase-133.2022#para=131380 (эл. ресурс, дата доступа 03.10.2022)).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (дапаглифлозин). ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс». 123112, г. Москва, 1-й Красноводский проезд, д.21, стр.1. Башня «ЮКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 795-56-99, факс: +7 (495) 795-56-98, www.astrazeneca.ru, www.astrazeneca.com. Номер одобрения: FOR-RU-16005. Дата одобрения: 28.02.2023. Дата истечения: 27.02.2025.



За время наблюдения ни у одного из пациентов не выявлено тяжелой гипогликемии, диабетического кетоацидоза и случаев мочеполовых инфекций.

Посредством телефонного опроса удалось собрать сведения у 187 (94%) пациентов (96% в группе дапаглифлозина и 92% в группе контроля). Число летальных исходов в течение 30 сут в группе дапаглифлозина и в группе контроля составило 13 (14%) и 18 (17%) соответственно ($p=0,54$); число повторных госпитализаций – 24 (24,5%) и 30 (28%) соответственно ($p=0,66$). Информация по исходам госпитализации и 30-дневному прогнозу представлена в табл. 3.

Обсуждение

Снижение ответа на диуретики и ухудшение функции почек как проявление КРС значительно ограничивает возможности лечения пациентов с ОДЧН [13]. Подходом к преодолению резистентности к диуретикам является применение высоких доз фуросемида, что у таких пациентов связано с худшим прогнозом. С целью облегчения симптомов перегрузки жидкостью могут использоваться диуретические препараты других классов (тиазидные, тиазидоподобные диуретики и ингибиторы карбоангидразы), однако результат их сочетанного применения с петлевыми диуретиками ограничивается увеличением диуреза без улучшения прогноза [14].

Наши результаты свидетельствуют об улучшении ответа на диуретическую терапию в группе дапаглифлозина. Во-первых, в группе дапаглифлозина использовались меньшие дозы фуросемида. Во-вторых, применение дапаглифлозина было связано с более выраженным снижением массы тела пациентов. При этом увеличение динамики массы тела за период пребывания в стационаре было показано в недавно опубликованном исследовании EMPULSE (Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure), в котором оценивалась эффективность применения эмпаглифлозина при ОДЧН [15].

Снижение СКФ через 48 ч после начала приема дапаглифлозина было ожидаемым, хоть и явилось основной причиной отмены препарата. Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о снижении СКФ при инициации SGLT2i [7]. В исследовании E. Boersma и соавт. [16] добавление SGLT2i к рекомендованной при ОДЧН терапии также было ассоциировано со снижением СКФ в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо на 4-е сутки пребывания в стационаре. По-видимому, снижение СКФ связано с несколькими факторами: во-первых, благодаря ингибированию в проксимальном извитом канальце реабсорбции натрия повышается его доставка к macula densa,

что приводит к увеличению высвобождения аденозина, который вызывает сужение приносящей почечной артериолы. Во-вторых, благодаря блокаде реабсорбции глюкозы с натрием снижается клубочковая гипертензия. Возникающее при этом снижение СКФ и фильтрационной фракции манифестирует как снижение СКФ с последующей ее стабилизацией [17]. В нашем исследовании уже к моменту выписки из стационара СКФ в группе дапаглифлозина и группе контроля не различалась. Как в исследовании K. Damman и соавт. [7], так и в исследовании EMPULSE [15], применение SGLT2i не было связано с увеличением частоты развития ОПП, что подтверждается и нашими данными.

На момент проведения исследования дапаглифлозин в отсутствие СД 2-го типа был рекомендован только при ФВ ЛЖ <40%. Несмотря на это, в наше исследование пациенты включались независимо от уровня ФВ ЛЖ. Это решение было принято, во-первых, в соответствии с парадигмой ведущей роли воспаления в патогенезе СНсФВ, где SGLT2i может принести пользу за счет блокады рецепторов NH1 [18]. Во-вторых, было показано, что SGLT2i улучшает диастолическую функцию ЛЖ [19]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин также снижал число повторных госпитализаций и смертность у пациентов с СД 2-го типа независимо от ФВ ЛЖ [20]. В-третьих, независимо от ФВ ЛЖ основной лечения при ОДЧН является терапия диуретиками [2], при этом могут быть полезны натрийуретические свойства SGLT2i [3].

Несмотря на то что в целом наше исследование сходно по дизайну с исследованием EMPULSE [15], есть некоторые различия, которые могли повлиять на результаты: во-первых, мы включали пациентов в течение первых 24 ч от момента поступления в стационар, в то время как в исследовании EMPULSE рандомизация и включение проходили со 2-х по 5-е сутки госпитализации. Во-вторых, одним из критериев включения в исследование EMPULSE служили стабильные дозы петлевых диуретиков в течение 6 ч до рандомизации. У нас нет критерия относительно стабильности доз.

Средняя ФВ ЛЖ в нашем исследовании составила 47%, у 44% пациентов ФВ ЛЖ была сохранна. Таким образом, набранная нами популяция отличается от таковой в исследованиях K. Damman и соавт. [7] и EMPULSE [15], где средняя ФВ ЛЖ составила 36 и 31%, соответственно. Возможно, это объясняет разницу в полученных результатах. Косвенным свидетельством того, что значения ФВ ЛЖ в набранной нами популяции пациентов могли отразиться на исходах исследования, могут быть и результаты применения SGLT2i у пациентов с ХСН стабильного течения. Так, в недавно опубликованном исследовании, включившем пациентов с ФВ ЛЖ

≥40%, в группе эмпаглифлозина продемонстрировано снижение комбинированного показателя общей смертности и частоты госпитализаций по поводу ОДСН [21]. Полученные результаты, однако, в первую очередь определялись сокращением числа госпитализаций, а не смертей. Важно, что у 12,5% из набранных нами пациентов ФВ ЛЖ была выше 65%. Согласно объединенному анализу [22], влияние эмпаглифлозина на исходы у пациентов с ХСН было значимым и сопоставимым при ФВ ЛЖ <65%, ослабляясь при более высокой ФВ ЛЖ.

В нашем исследовании не выявлены различия по госпитальному прогнозу между группами. В рамках исследования также оценивался 30-дневный прогноз после выписки. Число летальных исходов и госпитализаций оказалось меньше в группе дапаглифлозина, однако на полученной выборке разница не была значимой ($p=0,54$ и $p=0,66$ соответственно). Таким образом, мы не выявили, что дапаглифлозин улучшает прогноз при ОДСН. Принимая во внимание, что почти у 44% набранных нами пациентов ФВ ЛЖ превышала 50%, и учитывая недавно опубликованное исследование с СНсФВ [21], можно предположить, что наши результаты во многом были определены популяцией пациентов. В то же время наши результаты согласуются с имеющимися в настоящее время данными о влиянии SGLT2i на прогноз пациентов с ОДСН после выписки: в исследовании K. Damman и соавт. [7] разница по числу повторных госпитализаций и летальных исходов была достигнута на 60-е сутки после выписки из стационара, в исследовании EMPULSE [15] – на 90-е.

Ограничения исследования

Небольшое число пациентов ограничивает мощность исследования. Поскольку в исследование не включались пациенты со СКФ <30 мл/мин/1,73 м², а также нуждающиеся во внутривенном применении инотропных

и сосудорасширяющих препаратов, результаты не могут быть применены к общей популяции пациентов с ОДСН. Исследование не было плацебо-контролируемым.

Несмотря на то что у 26% пациентов была ФВ ЛЖ <35%, среди них не было тех, кто принимал ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на амбулаторном этапе лечения, а также пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором и кардиоресинхронизирующей терапией.

Из-за отсутствия стандартизированного протокола лечения решение о дозировках диуретических препаратов было оставлено на усмотрение лечащего врача. Продолжительность пребывания в стационаре была сокращена из-за пандемии COVID-19. Поскольку протокол исследования не включал клиническое обследование пациентов после выписки, у нас нет данных о лабораторных изменениях и клиническом состоянии пациентов после выписки.

Заключение

Добавление дапаглифлозина к стандартной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности связано с более выраженным снижением массы тела и меньшими дозами петлевых диуретиков за время пребывания в стационаре. В группе дапаглифлозина не отмечено увеличения частоты острого повреждения почек.

Для подтверждения полученных результатов необходимо дальнейшее изучение применения SGLT2i при острой декомпенсации сердечной недостаточности на более широкой выборке пациентов.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2
2. Funahashi Y, Chowdhury S, Eiwaz MB, Hutchens MP. Acute Cardiac Renal Syndrome: Models and Heart-Kidney Connectors. *Nephron*. 2020;144(12):629–33. DOI: 10.1159/000509353
3. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5863. DOI: 10.3390/ijms22115863
4. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(5):665–75. DOI: 10.1002/ehf.1432
5. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
6. Ferrannini G, Savarese G, Rydén L. Sodium-glucose transporter inhibition in heart failure: from an unexpected side effect to a novel treatment possibility. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;175:108796. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108796
7. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):713–22. DOI: 10.1002/ehf.1713
8. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(8):599–608. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventric-

- ular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321–60. DOI: 10.1093/ehjci/jew082
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179–84. DOI: 10.1159/000339789
12. Vaduganathan M, Kumar V, Voors AA, Butler J. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2015;13(10):1075–8. DOI: 10.1586/14779072.2015.1087313
13. Tang WHW, Kiang A. Acute Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: from Dogmas to Advances. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(11):143. DOI: 10.1007/s11886-020-01384-0
14. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1415–22. DOI: 10.1002/ehj.1478
15. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P, Biegus J et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Circulation*. 2022;146(4):279–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725
16. Boorsma EM, Beusekamp JC, Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, Veldhuisen DJ et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(1):68–78. DOI: 10.1002/ehf.2066
17. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annual Review of Physiology*. 2021;83(1):503–28. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920
18. Bayes-Genis A, Iborra-Egea O, Spitaleri G, Domingo M, Revuelta-López E, Codina P et al. Decoding empagliflozin's molecular mechanism of action in heart failure with preserved ejection fraction using artificial intelligence. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12025. DOI: 10.1038/s41598-021-91546-z
19. Tadic M, Sala C, Saeed S, Grassi G, Mancina G, Rottbauer W et al. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? *Heart Failure Reviews*. 2022;27(4):1137–46. DOI: 10.1007/s10741-021-10106-9
20. Savarese G, Uijl A, Lund LH, Anker SD, Asselbergs FW, Fitchett D et al. Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(8):888–95. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.05.012
21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
22. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal*. 2022;43(5):416–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab798

Завьялова М. В., Неклюдов А. А., Завьялов А. В., Андрюхова Е. С.,
Падеров Ю. М., Балахонова М. В., Крахмаль Н. В., Вторушин С. В.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Цель	Анализ летальных исходов от инфаркта миокарда (ИМ) у больных, перенесших COVID-19.
Материал и методы	Изучали данные протоколов патологоанатомических исследований и историй болезни 612 пациентов, находившихся на лечении в клиниках СибГМУ с 01.01.2020 по 31.12.2021. Из них 68 (11%) пациентов поступили в клиники переводом из респираторных госпиталей для реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Основным условием для госпитализации был негативный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2. Не имели перенесенного COVID-19 в анамнезе 544 (89%) больных. Частота развития ИМ составила 14% (7/68) у больных, перенесших COVID-19, и 10% (74/544) без такового. В протоколах патологоанатомических исследований и данных историй болезни 81 пациента с диагностированным ИМ оценивали макроскопические и гистологические изменения сердца, полости перикарда, коронарных артерий, результаты лабораторных исследований. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA, версия 10.0.
Результаты	У пациентов, перенесших COVID-19, обнаружены меньший процент стеноза, более частое возникновение тромбоза коронарных артерий, положительный D-димер; по нашим данным, ИМ возникал спустя 10,0 (2,0; 21,0) дня от момента поступления в стационар, был обширнее по площади, всегда носил трансмуральный характер и приводил к быстрой смерти пациентов – срок некротических изменений во всех случаях не превышал 24 ч. На момент поступления пациентов в стационар тест ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 был негативным, а острые воспалительные изменения купированы на предыдущем этапе госпитализации.
Заключение	Риск тромбообразования в коронарных артериях у пациентов, перенесших COVID-19, сохраняется после купирования признаков острого воспалительного ответа и элиминации инфекционного агента, создавая угрозу развития ИМ, нередко приводящего к летальному исходу.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; тромбоз коронарных артерий
Для цитирования	Zavyalova M.V., Neklyudov A.A., Zavyalov A.V., Andryukhova E.S., Paderov Yu.M., Balakhonova M.V. et al. Clinical and Morphological Features of Myocardial Infarction in Patients With a New Coronavirus Infection COVID-19. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(8):19–25. [Russian: Завьялова М.В., Неклюдов А.А., Завьялов А.В., Андрюхова Е.С., Падеров Ю.М., Балахонова М.В. и др. Клинико-морфологические особенности инфаркта миокарда у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2023;63(8):19–25].
Автор для переписки	Завьялова Марина Викторовна. E-mail: zavyalovamv@mail.ru

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, во время пандемии COVID-19 смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы увеличилась на 25% [1]. Основной причиной наступления летальных исходов у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, наряду с острой мозговой патологией, является инфаркт миокарда (ИМ). По данным Росстата, заболеваемость острым ИМ в России в 2019 г. составляла 141,1, в 2020 г. – 133,1 на 100 тыс. населения. Смертность от ИМ в 2018 г. соответствовала 38,8, в то время как в 2020 г. – 39,7 на 100 тыс. населения [2]. Возникновение ИМ значительно отягощает течение новой коронавирусной инфекции и увеличивает частоту наступления летального исхода [3–6].

Риск возникновения ИМ у пациентов с COVID-19 обычно связывают с острой фазой течения вирусной инфекции. Наиболее часто ИМ возникает в течение 1-й недели от начала заболевания. В этот период большое значение уделяют прямому повреждающему воздействию вируса на эндотелиальные клетки сосудов [7] и так называемому цитокиновому шторму [8]. Вирус проникает в кардиомиоциты через связывание S-белка (spike) с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), нарушая сигнальные пути [9, 10]. Непосредственный механизм воздействия вируса связывают с активацией, повреждением, дисфункцией и апоптозом эндотелиальных клеток, блокированием рецепторов АПФ-2, активацией тромбоцитов, что приводит к ги-

перкоагуляции [7, 8, 11]. Под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, α -фактора некроза опухоли) происходит активация макрофагов, синтезирующих коллагеназы, пептидазы, тканевой фактор [12, 13]. Коллагеназы разрушают структуру покрышки атеросклеротических бляшек, что способствует их дестабилизации в коронарных артериях (КА) [14, 15]. Тканевой фактор, являющийся прокоагулянт, приводит к состоянию гиперкоагуляции и тромбообразованию на нестабильных бляшках [16, 17]. Тромбоз КА, нарастающая гипоксия и непосредственное повреждение кардиомиоцитов в острый период новой коронавирусной инфекции приводят к развитию ИМ [18, 19].

Несомненное патогенетическое значение в формировании ИМ у больных COVID-19 имеет гипоксия, обусловленная развитием вирусной пневмонии с поражением интерстициальной ткани легких. В таких случаях ИМ возникает на 2-й неделе течения инфекционного процесса [20], часто встречаясь у пациентов с тяжелым COVID-19 [21]. В этот период в патогенезе ИМ важную роль играет несоответствие между нарастающей гипоксией и увеличением потребности миокарда в кислороде из-за активации симпатической системы, тахикардии и гипотензии [22].

Следует подчеркнуть, что риск возникновения ИМ также повышается на 28-й день с момента заболевания COVID-19. Указанные сроки объясняют присоединением внутрибольничной пневмонии с усугублением имеющейся гипоксии [6].

Обнаружены маркеры, ассоциированные с высоким риском наступления летальных исходов у больных ИМ. Такими маркерами принято считать тропонин I и D-димер. Повышенный уровень тропонина I обнаруживался в случаях наступления летальных исходов чаще, чем при его нормальных значениях [23]. D-димер представляет собой продукт деградации фибрина и служит надежным прогностическим маркером, связанным с высокой смертностью у пациентов с COVID-19 [24].

Представляет интерес изучение клинико-морфологических особенностей ИМ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, у которых острые воспалительные изменения, гипоксия и гиперкоагуляция купировались, и, казалось бы, риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений миновал.

Цель

Анализ случаев летальных исходов от ИМ у больных, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Изучены летальные исходы у 612 пациентов, находившихся на лечении в клиниках СибГМУ с 01.01.2020 по 31.12.2021. Из них 68 (11%) пациентов поступили в клиники переводом из респираторных госпиталей для реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции. У 544 (89%) больных указаний на COVID-19 в анамнезе не было. Основным условием для госпитализации в клиники являлся негативный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2.

В группе с перенесенным COVID-19 было 37 (54%) мужчин и 31 (46%) женщина, средний возраст составил 72,0 года. В группе без перенесенной новой коронавирусной инфекции было 276 (51%) мужчин, 268 (49%) женщин, средний возраст составил 71,0 года.

Частота развития ИМ не различалась в исследуемых группах и составила 14% (7/68) у больных, перенесших COVID-19, и 10% (74/544) без такового.

Длительность периода пребывания в респираторных госпиталях у пациентов, поступивших в клиники для прохождения реабилитации после перенесенного COVID-19, не различалась в группах с ИМ и без такового – 24,0 [21,0; 32,0] и 30,0 [24,0; 30,0] дней соответственно.

Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Исследовали протоколы патологоанатомических исследований и данные историй болезни пациентов с диагностированным ИМ. Изучали макроскопические и гистологические изменения сердца и полости перикарда. В КА выделяли 6 типов атеросклеротических изменений (I тип – начальные изменения, II тип – пятна и полосы, III тип – преатерома, IV тип – атерома, V тип – фиброатерома, VI тип – осложненные поражения) [25]. Отдельно анализировали стабильные – с плотной фиброзной покрышкой и нестабильные атеросклеротические бляшки КА с разрушением покрышки, кровоизлиянием в покрышку и тромбозом [26, 27]. Учитывали локализацию и процент стеноза, локализацию нестабильных бляшек и тромбоза в КА. Изучали состояние полости перикарда, массу, размеры сердца, консистенцию миокарда, локализацию постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и ИМ. Для ПИКС и ИМ рассчитывали условный размер очага поражения, представляющий собой произведение наибольшей длины и наибольшей ширины очага, выраженных в миллиметрах. При гистологическом исследовании миокарда учитывали наличие кариопикноза, кариолизиса, потерю поперечной исчерченности, фрагментацию кардиомиоцитов, выраженность воспалительной инфильтрации, наличие перивазального и диффузного мелкопетлистого фиброза. Учитывали сочетанные заболевания, осложнения, непосредственную причину смерти. Анализиро-

вали скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по формуле СКД-EPI. В результатах лабораторных исследований анализировали уровни высокочувствительного тропонина, общего фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), D-димера.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica 10.0. Для анализа данных использовали базовую статистику и непараметрические критерии. Частоту выявления признаков определяли методом описательной статистики – n (%). Сравнение частоты выявления признаков выполняли с использованием парного разностного теста. Для описания количественных признаков рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили [LQ; UQ]. Статистическую значимость различий двух выборок определяли с помощью критерия Манна-Уитни (для независимых выборок). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение клинических параметров и морфологических проявлений патологических процессов в случаях возникновения ИМ в группах больных, перенесших COVID-19, и без указаний на новую коронавирусную инфекцию в анамнезе, позволило выявить ряд особенностей. Различий по полу, возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела, наличию и степени ожирения не наблюдалось (табл. 1).

Состояние полости перикарда, форма, размеры, масса сердца, содержимое камер сердца также достоверно не различались. Консистенция миокарда чаще была дряблой в группе больных COVID-19 в анамнезе (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика клинических параметров у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	Без COVID-19 (n=74)	Перенесли COVID-19 (n=7)	p
Мужчины	37 (50%)	5 (71%)	0,191
Женщины	37 (50%)	2 (29%)	0,283
Возраст, годы	78,0 [65,0; 84,0]	65,0 [60,0; 67,0]	0,069
Рост, см	165,0 [160,0; 174,0]	170,0 [164,0; 176,0]	0,309
Масса тела, кг	80,0 [61,0; 100,0]	94,0 [60,0; 130,0]	0,401
ИМТ, кг/м ²	29,0 [24,2; 34,0]	32,0 [20,8; 40,1]	0,516
Ожирение	35 (47%)	4 (57%)	0,353
Степень ожирения			
I	22 (63%)	2 (50%)	0,360
II	7 (20%)	0	0,257
III	6 (17%)	2 (50%)	0,194

ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде абс. числа (%) или медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей [LQ; UQ].

У больных, перенесших COVID-19, в сравнении с группой без COVID-19 чаще выявлялись атеросклеротические бляшки V-VI типов: 1/7 (14%) и 0/74 соответственно ($p=0,0006$). Нестабильные бляшки в исследуемых группах обнаруживались с приблизительно одинаковой частотой: в 5/7 (71%) наблюдениях в группе с перенесенным COVID-19 и в 46/74 (62%) случаях в группе без COVID-19 в анамнезе. Однако одновременное поражение устьев левой и правой КА в группе с COVID-19 в анамнезе обнаруживалось в 10 раз чаще, чем в группе без COVID-19 – 1/5 (20%) и 1/46 (2%) соответственно ($p=0,025$).

У больных, перенесших COVID-19, в сравнении с группой больных без COVID-19 в анамнезе обнаруживалось атеросклеротическое поражение с меньшим процентом стеноза – 80,0 [70,0; 80,0] и 90,0 [80,0; 90,0] соответственно ($p=0,003$), чаще (5/7 – 72%) определялся стеноз

Таблица 2. Морфологическая характеристика полости перикарда и сердца у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	Без COVID-19 (n=74)	Перенесли COVID-19 (n=7)	p
Объем трансудата в полости перикарда, мл	20,0 [5,0; 60,0]	20,0 [5,0; 60,0] см. табл. 1	–
Масса сердца, г	500,0 [400,0; 680,0]	610,0 [460,0; 940,0]	0,229
Форма сердца			
• конусовидная	29 (39%)	2 (29%)	0,390
• шаровидная	45 (61%)	5 (71%)	0,332
Длинник сердца, см	13,0 [12,0; 15,0]	16,0 [13,0; 17,0]	0,128
Поперечник сердца, см	13,0 [10,0; 15,0]	13,0 [12,0; 16,0]	0,573
Толщина миокарда левого желудочка, мм	18,5 [18,0; 20,0]	20,0 [16,0; 21,0]	0,539
Толщина миокарда правого желудочка, мм	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,271
Гипертрофия миокарда левого желудочка	74 (100%)	7 (100%)	0,500
Гипертрофия миокарда правого желудочка	10 (13%)	2 (29%)	0,291
Консистенция миокарда			
• эластичная	22 (30%)	0	0,231
• плотно-эластичная	2 (3%)	0	0,414
• дряблая	50 (67%)	7 (100%)	0,043
Содержимое камер сердца			
• пустые	2 (3%)	0	0,414
• жидкая кровь	12 (16%)	2 (29%)	0,332
• сгустки	4 (5%)	0	0,382
• кровь и сгустки	51 (69%)	4 (57%)	0,311
• пристеночные тромбы левого желудочка	5 (7%)	1 (14%)	0,307

в области устья левой КА в сравнении с частотой такой локализации стеноза в группе без COVID-19 в анамнезе – 29/74 (39%; $p=0,047$).

Тромбоз в КА чаще – 3/7 (43%) случаев обнаруживался у больных, перенесших COVID-19, в сравнении с группой без указаний на новую коронавирусную инфекцию – 9/74 (12%; $p=0,013$).

Диагноз хронической ишемической болезни сердца имели 86% (6/7) больных с COVID-19 и 78% (58/74) больных без COVID-19 в анамнезе. В 86% (6/7) случаев в группе больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, был обнаружен ПИКС. Частота развития ПИКС у пациентов без COVID-19 в анамнезе составила 74% (55/74), статистически значимых различий не выявлено. В случаях с перенесенной новой коронавирусной инфекцией зона заместительного фиброза чаще (3/7; 43%) локализовалась в передней стенке левого желудочка (ЛЖ), в группе больных без COVID-19 – в передней (26/74; 35%) и в задней (19/74; 25%) стенке ЛЖ. Условный размер зоны ПИКС не различался в исследуемых группах. В миокарде у больных, перенесших COVID-19, чаще обнаруживался перивазальный (6/7; 86%) и диффузный (6/7; 86%) мелкопетлистый фиброз в сравнении с группой больных без COVID-19 – 41/74 (55%; $p=0,045$) и 40/74 (54%; $p=0,045$) соответственно.

На основании результатов патологоанатомического исследования в группе больных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией в 14% (1/7) случаев был установлен диагноз острого, в 57% (4/7) – повторного, в 28% (2/7) – повторного рецидивирующего ИМ. В случаях без COVID-19 в анамнезе острый ИМ диагностирован в 24% (18/74), рецидивирующий – в 7% (5/74), повторный – в 54% (40/74), повторный рецидивирующий – в 15% (11/74) наблюдений. Число случаев с разными вариантами ИМ не различалось в исследуемых группах больных. Во всех случаях у больных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией был диагностирован ИМ 1-го типа. У 1 (1%) из 74 из группы больных без COVID-19 развился ИМ 2-го типа.

В обеих группах больных ИМ чаще локализовался в передней стенке ЛЖ: в 57% (4/7) случаев у больных с перенесенным COVID-19 и в 31% (23/74) у больных без COVID-19. У больных, перенесших COVID-19, все случаи (7/7; 100%) ИМ характеризовались трансмуральным поражением, причем во всех случаях (7/7; 100%) некротические изменения соответствовали сроку до 24 ч, что согласовывалось с клиническими данными и достоверно отличалось от данных параметров группы больных без COVID-19: 46% (34/74); $p=0,006$ и 71% (53/74) соответственно; $p=0,045$. Условный размер некротических изменений миокарда в группе больных с COVID-19 в анамнезе был в 4,2 раза больше ус-

ловного размера ИМ у больных без COVID-19 в анамнезе – 2 500,0 [1 645,0; 3 600,0] и 600,0 [300,0; 1 200,0] соответственно ($p=0,0003$).

Положительный D-димер чаще – в 5/7 (72%) случаях обнаруживался в группе больных, перенесших COVID-19, в сравнении с группой без COVID-19 – 4/74 (5%; $p=0,0000$). Уровни высокочувствительного тропонина, общего фибриногена, международного нормализованного отношения и АЧТВ не различались в исследуемых группах (рис. 1).

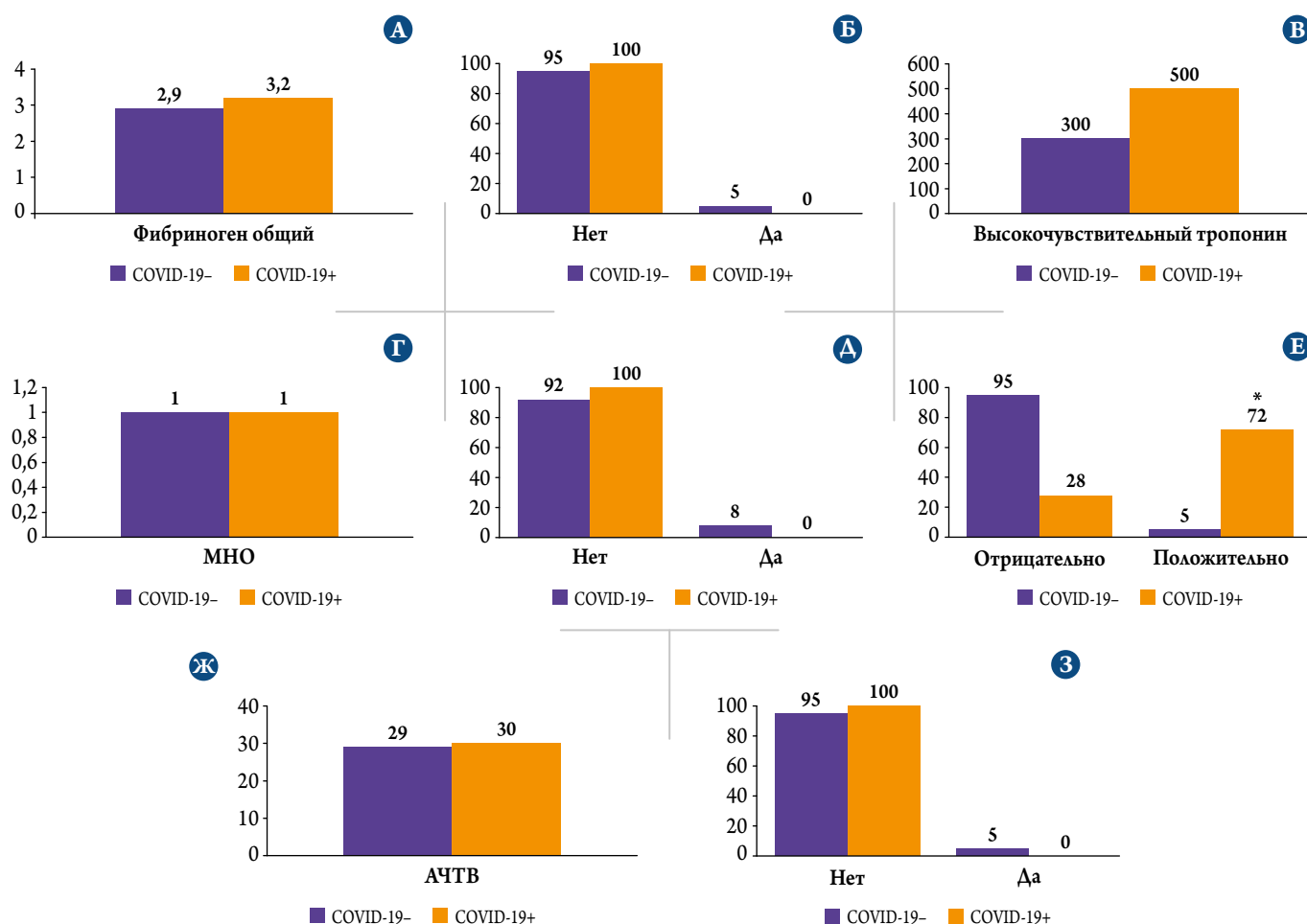
В качестве сочетанных состояний у больных ИМ определялись гипертоническая болезнь или сахарный диабет. Частота выявления этих заболеваний не различалась в исследуемых группах. В 43% (3/7) случаев у больных, перенесших COVID-19, и в 65% (48/74) наблюдений у больных без COVID-19 диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП). Достоверных различий при оценке стадии ХБП и скорости клубочковой фильтрации у больных с COVID-19 и без новой коронавирусной инфекции не обнаружено (табл. 3).

В исследуемых группах больных с приблизительно одинаковой частотой встречались такие осложнения ИМ, как кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность (ОСН), острая почечная недостаточность (ОПН), отек легких, отек головного мозга, эрозии желудка, тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). При гистологическом исследовании ткани почек тубулонекроз у больных с COVID-19 в анамнезе встречался чаще – 7/7 (100%) в сравне-

Таблица 3. Сочетанные заболевания у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	Без COVID-19 (n=74)	Перенесшие COVID-19 (n=7)	p
Гипертоническая болезнь	72 (97%)	7 (100%)	0,381
Сахарный диабет	32 (43%)	4 (57%)	0,299
Тип сахарного диабета			
1-й	2 (6%)	0	0,379
2-й	30 (94%)	4 (100%)	0,340
Хроническая болезнь почек	48 (65%)	3 (43%)	0,223
Стадии хронической болезни почек			
С2	5 (10%)	0	0,331
С3А	8 (17%)	1 (33%)	0,314
С3Б	15 (31%)	1 (33%)	0,478
С4	15 (31%)	1 (33%)	0,478
С5	4 (8%)	0	0,351
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	36,0 [21,0; 45,0]	43,5 [29,0; 54,0]	0,487

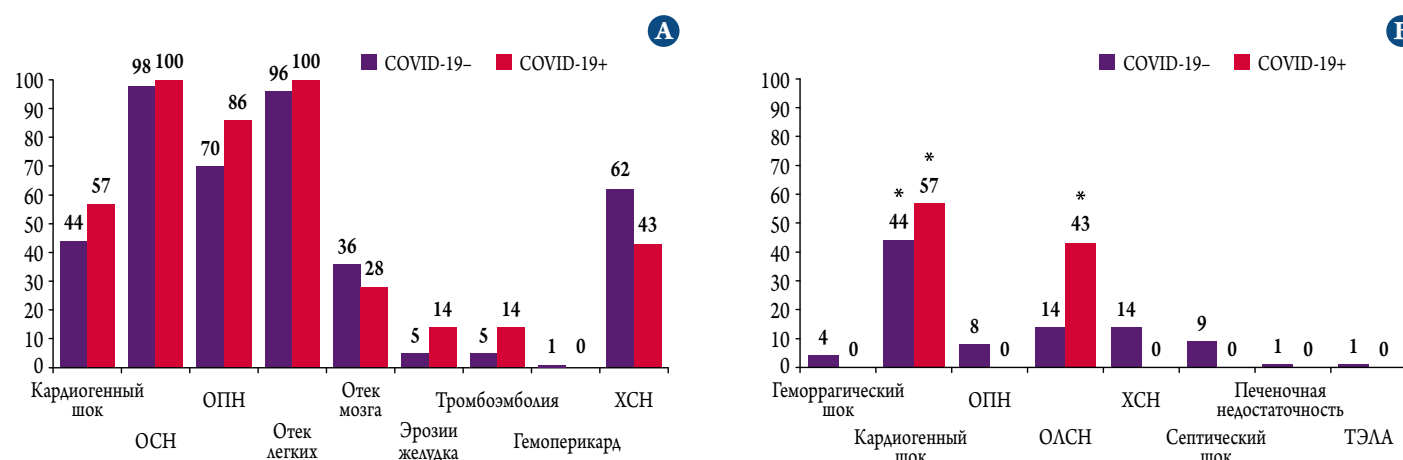
Рисунок 1. Лабораторные показатели у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19



А – фибриноген общий, г/л, Ме [Q1; Q3]; Б – повышение общего фибриногена, n (%); В – высокочувствительный тропонин, пг/мл, Ме [Q1; Q3]; Г – МНО, Ме [Q1; Q3]; Д – снижение МНО, n (%); Е – D-димер, n (%); Ж – АЧТВ, с, Ме [Q1; Q3]; 3 – снижение АЧТВ, n (%); * – различия достоверны (p < 0,05).

МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Рисунок 2. Осложнения и непосредственная причина смерти у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19



А – осложнения инфаркта миокарда, n (%); Б – непосредственная причина смерти, n (%); * – различия достоверны (p < 0,05).

нии с группой больных без COVID-19 – 52/74 (70%; $p=0,045$). У больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, тубулонекроз во всех случаях (7/7; 100%) носил тотальный характер, в отличие от группы больных без COVID-19, в которой данные изменения встречались лишь в 56% (29/52) наблюдений ($p=0,014$). Третья стадия ХСН обнаруживалась у больных с COVID-19 в анамнезе в 10 раз чаще, чем в группе больных без новой коронавирусной инфекции – 50% (1/2) и 5% (4/74) соответственно ($p=0,0001$).

Непосредственной причиной смерти у больных ИМ, перенесших COVID-19, чаще служили кардиогенный шок (4/7; 57%) и острая сердечно-легочная недостаточность (3/7; 43%), у пациентов группы сравнения – кардиогенный шок (33/74; 44%). Реже в качестве непосредственной причины смерти регистрировались такие состояния, как геморрагический шок, ОПН, ХСН, септический шок, печеночная недостаточность, массивная тромбоэмболия легочной артерии (рис. 2).

В исследуемых группах различалась длительность пребывания больных в стационаре. Так, длительность пребывания в стационаре была большей у больных, перенесших COVID-19, в сравнении с группой больных без COVID-19 (11,0 [3,0; 22,0] и 6,0 [1,0; 11,0] дня соответственно; $p=0,05$). Причем ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе возникал спустя 10,0 [2,0; 21,0] дня от момента поступления в стационар для прохождения реабилитации по поводу сохраняющихся признаков дыхательной недостаточности, в то время как период с момента госпитализации до возникновения ИМ в группе больных без COVID-19 составлял 4,0 [0; 10,0] дня.

Обсуждение

Группы больных с COVID-19 и без COVID-19 в анамнезе статистически значимо не различались по частоте развития ИМ, полу, возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела, сопутствующей патологии. Вместе с тем в ходе проведенного исследования были обнаружены признаки, позволяющие констатировать особенности этиологии, патогенеза, морфологических и клинических проявлений ИМ, возникающего у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Так, в частности, меньший процент стеноза и более частое обнаружение тромбоза КА свидетельствуют о важной роли тром-

бообразования при возникновении ИМ у обсуждаемого контингента больных. На склонность к гиперкоагуляции указывает и обнаруженное повышение уровня D-димера. Все это согласуется с известными данными о роли тромбообразования в развитии ИМ при COVID-19.

ИМ, возникающий у больных, перенесших COVID-19, был обширнее по размеру очага, всегда носил трансмуральный характер и приводил к быстрой смерти пациентов – срок некротических изменений, обнаруженных при аутопсийном исследовании, во всех случаях не превышал 24 ч. Не исключено, что такого рода клинко-морфологические особенности могут быть связаны с предшествующим вирусным поражением кардиомиоцитов и ткани почек.

Следует отметить и то, что ИМ у больных с COVID-19 в анамнезе возникал спустя 10,0 [2,0; 21,0] дня от момента поступления в стационар для прохождения реабилитации по поводу сохраняющихся признаков дыхательной недостаточности, при том что длительность периода пребывания в стационаре на предыдущем этапе госпитализации составляла 24,0 [21,0; 32,0] сут.

Заключение

Проведенное исследование показало, что риск тромбообразования в коронарных артериях у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, сохраняется после купирования признаков острого воспалительного ответа и элиминации инфекционного агента, создавая угрозу развития инфаркта миокарда. Не исключено, что тяжесть клинко-морфологических проявлений инфаркта миокарда и его осложнений у перенесших COVID-19 больных может быть обусловлена структурными изменениями миокарда и почек. Авторы выражают надежду, что полученные данные могут быть использованы для определения тактики ведения подобного контингента пациентов во время прохождения ими реабилитации в стационарах терапевтического профиля.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 24.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. - Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN 978-92-4-002705-3
2. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2021. Statistical book. - М.: Rosstat; 2021. - 171 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2021. - 171с. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>]
3. Vakili K, Fathi M, Pezeshgi A, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M et al. Critical complications of COVID-19: A descriptive meta-analysis study. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2020;21(3):433–42. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.03.129

4. Boytsov S.A. Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):5–9. [Russian: Бойцов С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):5–9]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160115
5. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
6. 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. *The Lancet*. 2021;398(10300):599–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
8. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11):2508–29. DOI: 10.3390/cells9112508
9. Manolis A, Manolis T. Cardiovascular Complications of the Coronavirus (COVID-19) Infection. *Rhythmos*. 2021;16(4):73–8. [Av. at: <https://www.researchgate.net/publication/340445670>]
10. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Melita H. The Controversy of Renin-Angiotensin-System Blocker Facilitation Versus Countering COVID-19 Infection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2020;76(4):397–406. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000894
11. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020;116(6):1097–100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
12. Ambrose JA, Bhullar AS. Inflammation and thrombosis in coronary atherosclerosis: pathophysiologic mechanisms and clinical correlations. *European Medical Journal*. 2019;4(1):71–8. [Av. at: <https://www.emjreviews.com/wp-content/uploads/sites/2/2019/03/Inflammation-and-Thrombosis-in-Coronary-Atherosclerosis-Pathophysiologic-Mechanisms-and-Clinical-Correlations.pdf>]
13. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3038–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623
14. Poonia A, Giridhara P, Arora YK, Sharma V. ST-elevation myocardial infarction in patients with Covid-19 – A case series. *IJH Cardiovascular Case Reports*. 2021;5(3):142–4. DOI: 10.1016/j.ijhccr.2021.10.005
15. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):345–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090
16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
17. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*. 2020;80(6):607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
18. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2021;26(1):12–24. DOI: 10.1177/1074248420958973
19. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman OP et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(10):1168–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.022
20. Kaur P, Patel P, Singh B, Guragai N, Vasudev R, Virk HS et al. ST-Segment Elevation in Patients with COVID-19: A Late Complication. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021;361(3):403–5. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.09.019
21. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *IJC Heart & Vasculture*. 2020;30(1):100631–9. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631
22. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Palazzuoli A, Gasperetti A et al. Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1683–702. DOI: 10.3390/jcm9061683
23. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020;12(5):E527–39. DOI: 10.3390/v12050527
24. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):49–60. DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z
25. Fruchart J-C. Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. Part 1. -France: University of Lille;2003. - 65p. [Av. at: <https://slideplayer.com/slide/10465395/>]
26. Shah PK, Sharifi B. Insights into the Molecular Mechanisms of Plaque Rupture and Thrombosis. Chapter 10. P. 455–472. DOI: 10.1007/0-387-36279-3_21. In: *Biochemistry of Atherosclerosis* Cheema SK, editor Springer US;2006. ISBN: 978-0-387-31252-1
27. Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskiy A.M. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(5):88–95. [Russian: Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротической бляшки и нестабильные типы бляшек: патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(5):88–95]. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95

Потешкина Н. Г.^{1,2}, Крылова Н. С.^{1,2}, Карасев А. А.¹, Никитина Т. А.², Белоглазова И. П.^{1,2}, Ковалевская Е. А.^{1,2}, Паршин В. В.², Лысенко М. А.^{1,2}, Ибрагимова А. М.¹, Сморщок В. Н.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией: динамическое наблюдение в течение госпитализации

Цель	Динамическая оценка состояния правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией различной степени тяжести на фоне регресса напряженности системной воспалительной реакции (СВР).
Материал и методы	В одноцентровое проспективное исследование включены 46 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и вирусной пневмонией по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Проводились лабораторное и эхокардиографическое обследование пациентов.
Результаты	Согласно результатам оценки по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС–КОВИД), пациенты были разделены на 2 группы: группа А – пациенты с оценками от 6 до 9 баллов, группа Б – с оценками от 10 до 14 баллов. Оценку результатов исследований у пациентов обеих групп проводили дважды: на $10 \pm 2,5$ -й день от начала симптомов – группы А ₁₀ и Б ₁₀ , повторная на $17 \pm 1,8$ -й день – группы А ₁₇ и Б ₁₇ соответственно. Пациенты группы Б ₁₀ имели более выраженную СВР (уровень С-реактивного белка $111,38 \pm 52,5$ мг/л), больший объем паттерна «матовое стекло» ($38,3 \pm 9,6\%$). На первом этапе исследования наблюдались более высокие значения глобальной продольной деформации правого желудочка (GLS ПЖ) в группе Б ₁₀ – $-23,2 \pm 4,8\%$ против $-19,9 \pm 3,5\%$ в группе А ₁₀ ($p=0,048$). На фоне регресса напряженности СВР, положительной динамики КТ при сравнении групп наблюдались более низкие значения Е/А у пациентов группы Б ₁₇ – $1,0 [0,98; 1,2]$, в группе А ₁₇ – $1,4 [1,18; 1,5]$ ($p=0,015$) и е'/а' у пациентов группы Б ₁₇ – $0,66 [0,58; 0,85]$ против $0,95 [0,79; 1,12]$ в группе Б ₁₇ ($p=0,010$). Выявлена взаимосвязь отношений Е/А и е'/а' и уровня общей фракции лактатдегидрогеназы ($r=-0,452$ и $p=0,006$; $r=-0,334$ и $p=0,050$ соответственно).
Заключение	У пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии на фоне регресса напряженности СВР наблюдались изменения показателей, отражающих формирование диастолической дисфункции ПЖ.
Ключевые слова	COVID-19; системная воспалительная реакция; эхокардиография; правый желудочек; диастолическая функция
Для цитирования	Poteshkina N.G., Krylova N.S., Karasev A.A., Nikitina T.A., Beloglazova I.P., Kovalevskaya E.A. et al. Condition of the Right Heart in Patients With COVID-19-Associated Pneumonia: Follow-Up During Hospitalization. Kardiologiya. 2023;63(8):26–32. [Russian: Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Карасев А.А., Никитина Т.А., Белоглазова И.П., Ковалевская Е.А. и др. Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией: динамическое наблюдение в течение госпитализации. Кардиология. 2023;63(8):26–32].
Автор для переписки	Карасев Антон Андреевич. E-mail: akara95_2010@mail.ru

Введение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 характерно поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Продемонстрировано, что у 50% госпитализированных пациентов при эхокардиографии (ЭхоКГ) встречаются изменения сердца [2]. Наиболее частыми изменениями правых отделов сердца были дисфункция правого желудочка (ПЖ) от легкой до тяжелой степени, реже наблюдались легочная гипертензия,

дилатация ПЖ, D-образный ПЖ [2]. Коллективом авторов описана гиперфункция правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на $10 \pm 2,5$ -й день от начала симптомов как ответ на возросшую постнагрузку в условиях выраженной системной воспалительной реакции (СВР) [3]. При этом в доступной литературе отсутствуют данные о состоянии правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на фоне регресса выраженности СВР.

Цель

Динамическая оценка состояния правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией различной степени тяжести на фоне регресса напряженности СВР.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование были включены 46 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с положительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР «+») и вирусной пневмонией, подтвержденной данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). Возраст пациентов составлял от 31 до 78 лет (средний 55 ± 11 лет), из них 30 (65,2%) мужчины. Респираторная поддержка пациентам с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) проводилась в объеме низкотоковой оксигенации ($n=42$), средняя скорость подачи кислородной смеси составила $8,8 \pm 1,2$ л/мин.

Критерии включения в исследование: положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2; вирусная пневмония, подтвержденная данными МСКТ ОГК.

Критерии исключения: систолическая дисфункция левого желудочка по данным ЭхоКГ; тяжелая сопутствующая легочная и сердечно-сосудистая патология: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, острое нарушение мозгового кровообращения с выраженным неврологическим дефицитом, постинфарктный кардиосклероз, постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелые нарушения функции почек. Для оценки клинического статуса пациентов применяли шкалы NEWS2 и ШОКС–КОВИД [4, 5]. Выполняли МСКТ ОГК с определением объема поражения легочной паренхимы при помощи программного обеспечения MULTI-VOX. Проводили общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентрации тропонина I и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Выполняли ЭхоКГ (аппарат Siemens SC2000, Германия) с углубленной оценкой структурных параметров (диаметр ПЖ, толщина стенки ПЖ) объема правого предсердия (ПП), гемодинамических параметров (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА, среднее давление в легочной артерии – срДЛА, максимальный градиент давления на легочной артерии – ЛА) и функциональных (систолическая и диастолическая функция ПЖ с расчетом индексов Tei и глобальной продольной деформации – GLS ПЖ и ПП) параметров.

Пациенты получали комбинированную лекарственную терапию инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации 9-й версии [6].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 203 от 21.01.2021). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Согласно дизайну исследования на основании оценок по шкале ШОКС–КОВИД пациенты были разделены на 2 группы: группа А – 16 пациентов с оценками от 6 до 9 баллов, что соответствовало среднетяжелому течению COVID-19, группа Б – 30 пациентов с оценками от 10 до 14 баллов включительно, что соответствовало тяжелому течению COVID-19 на момент включения в исследование.

Оценка клинических, лабораторных, инструментальных данных у пациентов обеих групп проводилась дважды: на $10 \pm 2,5$ -й день от начала симптомов – группы A_{10} ($n=15$) и B_{10} ($n=26$), повторная оценка – на $17 \pm 1,8$ -й день от начала симптомов – при достижении стойкой нормотермии в течение 48 ч и нормализации острофазовых показателей (уровней лейкоцитов, С-реактивного белка – СРБ, фибриногена, ферритина) – группы A_{17} ($n=15$) и B_{17} ($n=26$) соответственно. Ввиду ухудшения состояния и перевода в отделение интенсивной терапии были исключены из исследования 1 пациент из группы A_{10} и 4 пациента из группы B_{10} .

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета IBM SPSS версии 26.0 (США). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), в отсутствие нормального распределения – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью t -критерия Стьюдента или t -критерия Уэлча (при неравенстве дисперсий), U -критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществляли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и силу корреляций между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате анализа клиническо-демографических данных установлено, что мужской пол превалировал в группе A_{10} (86,6%) по сравнению с группой B_{10} (57,7%; $p=0,030$). Пациенты группы B_{10} были старше, средний возраст составил 58 ± 11 лет против 48 ± 10 лет в группе A_{10} ($p=0,004$).

Пациенты группы B_{10} характеризовались более тяжелым клиническим статусом, о чем свидетельствовали оценки по шкалам тяжести состояния пациентов – были получены достоверные различия по шкалам NEWS (в группе A_{10} – 3 [3; 3] балла, в группе B_{10} – 4 [3; 5] балла; $p=0,002$) и ШОКС–КОВИД (в группе A_{10} – 7 [7; 8] баллов, в группе B_{10} – 12 [11; 13] баллов; $p<0,001$). Пациенты группы B_{10} имели достоверно более высокую температуру тела на момент исследования – $37,9 \pm 0,7^\circ\text{C}$ против $37,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в группе A_{10} ($p<0,001$), более низкую сатурацию кислорода (SaO_2) – $90 \pm 3\%$ против $94 \pm 2\%$ в группе A_{10} ($p<0,001$).

В группе B_{10} в отличие от группы A_{10} наблюдались достоверно более высокие уровни основного маркера СБР – СРБ ($111,38 \pm 52,5$ мг/л против $63,85 \pm 47,5$ мг/л; $p=0,006$) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – $355,8$ [318; 396,6] ед/л против $278,0$ [239,1; 334,6] ед/л ($p=0,008$), соответственно.

Уровень тропонина I находился в пределах нормы у пациентов обеих групп. Уровень NT-proBNP в группе B_{10} превышал референтные значения – 155 [82; 415] нг/л, в группе A_{10} – 115 [56; 189] нг/л, при этом достоверных различий между группами не выявлено ($p=0,166$).

Объем поражения легочной паренхимы у пациентов группы B_{10} был больше, чем в группе A_{10} : объем паттерна «матовое стекло» у пациентов группы B_{10} – $38,3 \pm 9,6\%$, у пациентов группы A_{10} – $15,6 \pm 10,1\%$ ($p<0,001$). Объем уплотнений легочной паренхимы также был больше в группе B_{10} – $0,7$ [0,2; 2,6] % в сравнении с $0,2$ [0,2; 0,6] % в группе A_{10} ($p=0,043$) (табл. 1).

При сравнении структурных и гемодинамических показателей ЭхоКГ между группами достоверных различий не обнаружено (табл. 2). При оценке функциональных параметров ПЖ наблюдались более высокие значения GLS ПЖ в группе B_{10} – $23,2 \pm 4,8\%$ в сравнении с $19,9 \pm 3,5\%$ в группе A_{10} ($p=0,048$).

Пациенты группы B_{10} с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии (10–14 баллов по шкале ШОКС–КОВИД) на $10 \pm 2,5$ -й день заболевания, на фоне высокой напряженности СБР имели больший объем поражения легочной паренхимы и, соответственно, более высокую степень ОДН по сравнению с пациентами группы A_{10} со среднетяжелым течением. Особенностью группы B_{10} являлись более высокие показатели GLS ПЖ, свидетельствующие о гиперфункции ПЖ.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на $10 \pm 2,5$ -й день заболевания

Показатель	Группа A_{10} (n=15)	Группа B_{10} (n=26)	p
Мужчины, n (%)	13 (86,6)	15 (57,7)	0,030
Возраст, годы	48 ± 10	58 ± 11	0,004
Оценка по шкале NEWS2, баллы	3 [3; 3]	4 [3; 5]	0,002
Оценка по ШОКС–КОВИД, баллы	7 [7; 8]	12 [11; 13]	<0,001
Температура тела, $^\circ\text{C}$	$37,2 \pm 0,5$	$37,9 \pm 0,7$	0,003
SaO_2 , %	94 ± 2	90 ± 3	<0,001
Лабораторные показатели			
лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,5$ [3,5; 9,7]	$4,8$ [4,0; 7,6]	0,924
лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$	0,597
тромбоциты, $10^9/\text{л}$	218 ± 65	198 ± 50	0,288
СРБ, мг/л	$63,85 \pm 47,5$	$111,38 \pm 52,5$	0,006
ЛДГ, ед/л	$278,0$ [239,1; 334,6]	$355,8$ [318; 396,6]	0,005
ферритин, г/л	636 ± 323	822 ± 505	0,243
прокальцитонин, нг/мл	$0,17$ [0,12; 0,23]	$0,09$ [0,05; 0,14]	0,196
NT-proBNP, нг/л	115 [56; 189]	155 [82; 415]	0,166
фибриноген, г/л	$7,2 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,3$	0,328
D-димер, нг/мл	168 [136; 203]	274 [182; 493]	0,096
тропонин I, нг/л	<0,02	<0,02	> 0,05
Поражение легких			
стадия по КТ	2 [1; 2]	2 [2; 3]	<0,001
здоровая ткань, %	$83,2$ [75,5; 88,1]	$49,1$ [38,5; 64,4]	<0,001
«матовое стекло», %	$15,6 \pm 10,1$	$38,3 \pm 9,6$	<0,001
«плотное матовое стекло», %	$2,1$ [1,1; 4,1]	$3,3$ [1,7; 7,9]	0,136
уплотнения, %	$0,2$ [0,2; 0,6]	$0,7$ [0,2; 2,6]	0,043
сосуды, %	$6,4 \pm 1,1$	$6,0 \pm 1,7$	0,653

Данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения показателя. NEWS2 – The National Early Warning Score; ШОКС–КОВИД – Шкала оценки клинического состояния больных с COVID-19; SaO_2 – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; КТ – компьютерная томография.

Следующий этап работы – сравнительный анализ параметров пациентов групп A_{17} (n=15) и B_{17} (n=26) на фоне регресса напряженности СБР. Найдены достоверные различия по оценкам по ШОКС–КОВИД: в группе A_{17} – 1 [1; 2] балла, в группе B_{17} – 2 [2; 5] балла ($p=0,002$). На $17 \pm 1,8$ -й день SaO_2 у пациентов различалась: в группе A_{17} – 95 [95; 96] %, в группе B_{17} – 94 [93; 95] % ($p<0,001$). Достоверных различий между группами пациентов по оценкам по шкале NEWS2 не выявлено ($p=0,210$).

У пациентов групп A_{17} и B_{17} наблюдалась нормализация показателей СБР. Уровни NT-proBNP достоверно различались в группах: в группе B_{17} он был достоверно более высоким – 147 [92; 271] нг/л по сравнению с группой

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на 10±2,5-й день заболевания

Параметр	Группа А ₁₀ (n=15)	Группа Б ₁₀ (n=26)	p
ФВ ЛЖ, %	62 [60; 65]	60 [57; 64]	0,178
ПЖ, парастеральный доступ, мм	3,0±0,4	2,9±0,3	0,293
Базальный сегмент ПЖ, апикальный доступ, мм	3,8±0,5	3,8±0,4	0,809
Средний сегмент ПЖ, апикальный доступ, мм	3,1±0,3	3,1±0,5	0,998
Длина ПЖ, апикальный доступ, см	7,1±1,1	7,0±1,1	0,764
Толщина стенки ПЖ, см	0,6 [0,5; 0,7]	0,5 [0,5; 0,6]	0,287
Максимальный градиент на ЛА, м/с	2,1 [1,8; 2,9]	2,0 [1,8; 2,7]	0,807
СДЛА, мм рт. ст.	31,3 [29,5; 32,3]	30,3 [26; 32,6]	0,535
СрДЛА, мм рт. ст.	14,8 [10,2; 22,2]	16,2 [12,2; 23,3]	0,342
TAPSE, см	2,6±0,4	2,4±0,3	0,130
ПЖ ESA инд., мм ²	5,4 [4,2; 6,1]	5,6 [4,2; 6,2]	0,811
ПЖ EDA инд., мм ²	10,4 [8,7; 11,8]	10,5 [9,0; 11,1]	0,870
ПЖ FAC, %	44,4±6,1	47,7±9,3	0,244
ПЖ e', м/с	0,13±0,02	0,14±0,03	0,326
ПЖ a', м/с	0,15 ±0,03	0,16±0,04	0,209
ПЖ s', м/с	0,14 [0,14; 0,15]	0,15 [0,12; 0,16]	0,485
ПЖ E, м/с	0,53±0,13	0,55±0,10	0,717
ПЖ A, м/с	0,49±0,09	0,47±0,10	0,533
ПЖ E/A	1,12±0,32	1,19±0,3	0,490
ПЖ E/e'	4,07±0,75	3,99±0,91	0,776
ПЖ DT, м/с	196,4±40,1	201±55	0,775
Индекс Tei (PW)	0,18±0,08	0,22±0,08	0,235
Индекс Tei (TDI)	0,31±0,09	0,31±0,13	0,990
ПЖ e'/a'	0,8 [0,76; 1,05]	0,8 [0,7; 0,95]	0,308
GLS ПЖ, %	19,9±3,5	23,2±4,8	0,048
GLS ПП, %	24,0 [22,1; 35,7]	33,4 [24,2; 38,2]	0,268

Данные представлены в виде M±SD или Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения показателя. ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; инд. – индексированный; ESA – конечная систолическая площадь; EDA – конечная диастолическая площадь; FAC – фракция укорочения; PW – импульсноволновая доплерография; TDI – цветная доплерография; GLS – глобальная продольная деформация; ПП – правое предсердие.

A₁₇ – 84 [30; 107] нг/л (p=0,024). Уровень тропонина I сохранялся в пределах нормы в обеих группах (табл. 3).

Таким образом, на 17±1,8-й день у пациентов группы Б₁₇ сохранялся больший объема паттерна «матовое стекло» – 15,8 [9,8; 24,4] % в сравнении с 3,9 [1,2; 10,9] % в группе А₁₇ (p=0,001) и более высокая степень тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии – 2 [2; 2] в сравнении с 2 [1; 2] в группе А₁₇ (p=0,021).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на 17±1,8-й день заболевания

Показатель	Группа А ₁₇ (n=15)	Группа Б ₁₇ (n=26)	p
Клинический статус			
Оценка по шкале NEWS2, баллы	1 [1; 1]	1 [1; 2]	0,210
Оценка по ШОКС–КОВИД, баллы	1 [1; 2]	2 [2; 5]	0,002
SaO ₂ , %	96 [95; 96]	94 [93; 95]	<0,001
Лабораторные показатели			
лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,6±3,3	8,7±4,3	0,950
лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,8 [1,1; 2,5]	1,8 [0,9; 2,2]	0,179
тромбоциты, 10 ⁹ /л	273 [250; 326]	267 [211; 337]	0,867
СРБ, мг/л	3,8±2,6	2,7±1,8	0,094
ЛДГ, ед/л	251,4 [207,9; 304,4]	271,1 [235,9; 356,8]	0,102
ферритин, г/л	685 [487; 914]	632 [457; 1012]	0,988
NT-proBNP, нг/л	84 [30; 107]	147 [92; 271]	0,024
фибриноген, г/л	4,2±1,0	3,1±0,9	<0,001
D-димер, нг/мл	179 [156; 210]	173 [115; 510]	0,920
тропонин I, нг/л	<0,2	<0,2	> 0,05
Поражение легких			
стадия по КТ	2 [1; 2]	2 [2; 2]	0,021
здоровая ткань, %	95,6 [84,0; 97,9]	83 [72,9; 88,8]	0,002
«матовое стекло», %	3,9 [1,2; 10,9]	15,8 [9,8; 24,4]	0,001
«плотное матовое стекло», %	0,2 [0,1; 0,9]	1,0 [0,2; 2,2]	0,082
уплотнения, %	0,1 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,6]	0,273
сосуды, %	6,0 [5,6; 6,5]	6,7 [5,6; 7,7]	0,162

Данные представлены в виде M±SD или Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения показателя. NEWS2 – The National Early Warning Score; ШОКС–КОВИД – Шкала оценки клинического состояния больных с COVID-19; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; КТ – компьютерная томография.

При сравнении параметров ЭхоКГ отмечалась сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов обеих групп (p=0,456). При оценке структурных показателей у пациентов группы Б₁₇ отмечался меньший размер среднего сегмента ПЖ – 3,1±0,4 см против 3,5±0,5 см (p=0,006). При оценке гемодинамических параметров у пациентов группы Б₁₇ наблюдалось более высокое СДЛА – 30±5 мм рт. ст. против 22,9±4,2 мм рт. ст., однако различия по этому параметру недостоверны (p=0,058). При оценке функциональных параметров обращали внимание достоверно более низкое отношение E/A у пациентов группы Б₁₇ – 1,0 [0,98; 1,2] по сравнению с таковым в группе А₁₇ – 1,4 [1,18; 1,5] (p=0,015) и e'/a' ПЖ у пациентов группы Б₁₇ – 0,66 [0,58; 0,85] против 0,95 [0,79; 1,12] у пациентов группы А₁₇ (p=0,010). У пациентов группы Б₁₇ сохранялась более высокая скорость пика s' фиброзного кольца трикуспидального клапана – 0,16 [0,14;

Таблица 4. Параметры ЭхоКГ пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на 17±1,8-й день

Параметр	Группа А ₁₇ (n=15)	Группа Б ₁₇ (n=26)	p
ФВ ЛЖ, %	61 [59; 63]	60 [59; 62]	0,456
ПЖ, парастернальный доступ, см	3,0±0,4	2,8±0,3	0,153
Базальный сегмент ПЖ, апикальный доступ, см	3,9±0,3	3,7±0,3	0,369
Средний сегмент ПЖ, апикальный доступ, см	3,5±0,5	3,1±0,4	0,006
Длина ПЖ, апикальный доступ, см	6,9±0,8	6,8±0,7	0,738
Толщина стенки ПЖ, см	0,5 [0,5; 0,6]	0,6 [0,6; 0,6]	0,105
Максимальный градиент на ЛА, м/с	2,3±0,6	2,7±0,8	0,131
СДЛА, мм рт. ст.	22,9±4,2	30±5	0,058
СрДЛА, мм рт. ст.	15,7 [10,7; 17,2]	16,9 [12,1; 20,0]	0,155
TAPSE, см	2,2±0,5	2,4±0,4	0,216
ПЖ ESA инд., мм ²	5,5 [4,4; 6,4]	5,2 [4,6; 5,6]	0,495
ПЖ EDA инд., мм ²	11,2 [8,7; 13,0]	9,8 [8,7; 10,9]	0,420
ПЖ FAC, %	44,1±7,3	45,7±9,0	0,620
ПЖ e', м/с	0,11 [0,10; 0,13]	0,12 [0,11; 0,13]	0,505
ПЖ a', м/с	0,13 [0,12; 0,14]	0,17 [0,15; 0,17]	<0,001
ПЖ s', м/с	0,13 [0,12; 0,13]	0,16 [0,14; 0,18]	<0,001
ПЖ E, м/с	0,55±0,12	0,50±0,06	0,208
ПЖ A, м/с	0,41±0,07	0,47±0,09	0,039
ПЖ E/A	1,4 [1,18; 1,5]	1,0 [0,98; 1,2]	0,015
ПЖ E/e'	4,1 [3,5; 4,9]	4,2 [3,8; 5,0]	0,817
ПЖ DT, м/с	200 [176; 225]	215 [171; 268]	0,531
Индекс Tei (PW)	0,20±0,09	0,21±0,09	0,772
Индекс Tei (TDI)	0,30 [0,27; 0,34]	0,30 [0,20; 0,39]	0,528
ПЖ e'/a'	0,95 [0,79; 1,12]	0,66 [0,58; 0,85]	0,010
GLS ПЖ, %	22,4±3,6	22,9±4,2	0,801
GLS ПП, %	32,7±6,0	33,5±6,0	0,784

Данные представлены в виде М±SD или Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения показателя. ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; инд. – индексированный; ESA – конечная систолическая площадь; EDA – конечная диастолическая площадь; FAC – фракция укорочения; PW – импульсно-волновая доплерография; TDI – цветная доплерография; GLS – глобальная продольная деформация; ПП – правое предсердие.

0,18] м/с против 0,13 [0,12; 0,13] м/с в группе А₁₇ (p<0,001). При изучении GLS ПЖ достоверных различий между группами не обнаружено, значения этого параметра находились в пределах нормы (p=0,801; табл. 4).

Интерес представляла взаимосвязь показателей диастолической функции ПЖ и лабораторно-инструментальных данных пациентов на 17±1,8-й день заболевания. Была выявлена обратная корреляция умеренной

силы отношений E/A и e'/a' и уровня общей фракции ЛДГ (r=−0,452, p=0,006 и r=−0,334, p=0,050 соответственно). Уровень общей фракции ЛДГ был взаимосвязан с объемом паттернов «матовое стекло» (r=0,361; p=0,002) и «плотное матовое стекло» (r=0,361; p=0,002). Полученные данные позволяют обсуждать возможное формирование диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с большим объемом поражения легочной паренхимы.

На 17±1,8-й день заболевания напряженность СВР у пациентов обеих групп регрессировала. Наблюдалась положительная динамика картины МСКТ ОГК в обеих группах пациентов. У пациентов группы Б₁₇ сохранялись большой объем поражения легочной паренхимы и умеренная дыхательная недостаточность. По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ сохранялась в пределах нормы. Отмечалось достоверное снижение ряда показателей, характеризующих формирование диастолической дисфункции ПЖ [7].

Обсуждение

Согласно цели исследования, была проведена оценка состояния правых отделов сердца у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии на 10±2,5-й и 17±1,8-й дни на фоне регресса напряженности СВР. На каждом из этапов исследования пациенты обеих групп различались по степени тяжести и объему поражения легочной паренхимы: пациенты групп Б₁₀ и Б₁₇ имели больший объем паттерна «матовое стекло», «плотное матовое стекло» и консолидаций. При сравнительном анализе структурных и гемодинамических параметров правых отделов сердца на 10±2,5-й день заболевания на фоне высокой напряженности СВР достоверных различий не получено, однако у пациентов с более тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии значение функционального параметра GLS ПЖ было более высоким, что трактовалось нами в рамках гиперфункции ПЖ на фоне высокой напряженности СВР.

На 17±1,8-й день заболевания при улучшении общего состояния пациентов, регрессе напряженности СВР, положительной динамике пневмонии по данным КТ, при анализе параметров ЭхоКГ были выявлены изменения структурных и функциональных показателей: у пациентов группы Б₁₇ уменьшился средний диаметр ПЖ, определялась тенденция к нарушению диастолической функции ПЖ, при этом значения GLS ПЖ были нормальными и достоверно не различались между группами.

По данным отечественного регистра АКТИВ (n=2256), включавшего пациентов, перенесших COVID-19, новые случаи хронической сердечной недостаточности зарегистрированы у 0,8% пациентов в первые 3 мес наблюдения и у 1,3% за 4–6 мес наблюдения [8].

Таким образом, актуально исследование состояния ССС у пациентов как на этапе максимальной напряженности СВР, так и в динамике – на фоне ее регресса.

Интересные результаты получены в исследовании N. Günaу и соавт. (2021) [9], в котором проводился сравнительный анализ параметров ЭхоКГ через 30 дней после выписки из стационара у пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме (n=51). В качестве контрольной группы в исследование были включены здоровые добровольцы (n=32). Пациенты, перенесшие COVID-19, имели достоверно большие показатели EDA и ESA ПЖ, размеры базального и среднего диаметров ПЖ при сравнении с контрольной группой ($p<0,001$). Среди функциональных показателей авторы акцентировали внимание на более низких значениях GLS ПЖ у выписанных из стационара пациентов – 15,7 [–12,6; –18,7] % против –18,1 [–14,8; –21] % в контрольной группе ($p=0,011$). Отмечена положительная корреляция между основным маркером СВР – уровнем СРБ и GLS ПЖ ($r=0,612$; $p<0,001$), однако маркеры СВР находились в пределах нормы. При исследовании диастолической функции ПЖ отмечалось увеличение скорости позднедиастолического трикуспидального потока А у пациентов, перенесших COVID-19, – 58 ± 11 в сравнении с 44 ± 10 у пациентов контрольной группы ($p<0,001$). Таким образом, в приведенном выше исследовании авторы акцентируют внимание на изменениях показателей, отражающих структурные, гемодинамические и функциональные параметры правых отделов сердца через 30 дней после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Результаты настоящего исследования также показали, что у пациентов изменилась диастолическая функция ПЖ на фоне регресса СВР. При этом у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией была отмечена взаимосвязь показателей диастолической функции ПЖ и общей фракции АДГ: с увеличением объема поражения легочной паренхимы ухудшались показатели диастолической функции ПЖ. Согласно результатам нашего предыдущего исследования [3], также получена зависимость маркеров СВР и показателя GLS ПЖ, но уровни маркеров СВР и GLS ПЖ были исследованы на момент максимальной напряженности СВР.

В исследовании Е.И. Ярославской и соавт. (2022) [10] изучена динамика параметров ЭхоКГ для ЛЖ и ПЖ у пациентов (n=116), перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 и 12 мес после выписки из стационара. При исследовании ряда параметров правых отделов сердца авторы выявили разнонаправленные изменения геометрии ПЖ – уменьшились длина и переднезадний размеры ПЖ, но увеличился базальный диаметр ПЖ, что увеличивало индекс сферичности ПЖ.

Отмечалось увеличение толщины свободной стенки ПЖ, которое, однако, не достигало значений, соответствующих гипертрофии. Выявлено ухудшение гемодинамических параметров – увеличение диаметра ЛА, рост СДЛА. Среди функциональных показателей отмечается нормализация показателей TAPSE, FAC ПЖ. Полученные данные подтверждают перестройку гемодинамики правых отделов сердца в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19.

В нашем исследовании параметры ПЖ у пациентов были изучены на более ранних сроках заболевания. Уже на ранних сроках заболевания наблюдались особенности геометрии ПЖ у пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии – меньший средний диаметр ПЖ (достоверные различия), меньший базальный диаметр и длина ПЖ, большая толщина свободной стенки ПЖ (различия недостоверны).

С одной стороны, достоверное изменение показателей диастолической функции ПЖ на фоне регресса СВР, выявленная взаимосвязь этих показателей с объемом поражения легких позволяют обсуждать полученные результаты как дебют развития диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией, с другой стороны – трактовать полученные изменения с точки зрения формирования стойкой диастолической дисфункции преждевременно, так как показатели находились на нижней границе нормальных значений.

В нашем исследовании можно отметить ограничения. Среди них: небольшая выборка пациентов, короткое время наблюдения, а также отсутствовала возможность провести расширенное ЭхоКГ-исследование правых отделов сердца у пациентов, переведенных в отделение реанимации (отсутствие оборудования).

Заключение

У пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии на фоне регресса напряженности системной воспалительной реакции наблюдались изменения показателей, отражающих формирование диастолической дисфункции правого желудочка. Необходимо уделять внимание оценке диастолической функции правого желудочка у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в динамике, уже на этапе госпитализации.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ammirati E, Wang DW. SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients. *International Journal of Cardiology*. 2020;311:122–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.086
2. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR и др. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21(9):949–58. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
3. Poteshkina N.G., Krylova N.S., Karasev A.A., Nikitina T.A., Svanadze A.M., Beloglazova I.P. и др. Right heart condition in patients with COVID-19 pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):66–72. [Russian: Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Карасев А.А., Никитина Т.А., Сванадзе А.М., Белоглазова И.П. и др. Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):66–72]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4733
4. Carr E, Bendayan R, Bean D, Stammers M, Wang W, Zhang H и др. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Medicine*. 2021;19(1):23. DOI: 10.1186/s12916-020-01893-3
5. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiia*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Бергамбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
6. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020 г. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
7. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, Harkness A, Oxborough D, Pearce K и др. Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Practical Guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research & Practice*. 2020;7(1):G19–41. DOI: 10.1530/ERP-19-0051
8. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. и др. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):86–98. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):86–98]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
9. Günay N, Demiröz Ö, Kahyaoğlu M, Başlılar Ş, Aydın M, Özer MÇ и др. The effect of moderate and severe COVID-19 pneumonia on short-term right ventricular functions: a prospective observational single pandemic center analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(6):1883–90. DOI: 10.1007/s10554-021-02171-w
10. Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P. и др. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiia*. 2022;62(1):13–23. [Russian: Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Криночкина И.Р., Гульяева Е.П. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*. 2022;62(1):13–23]. DOI: 10.18087/cardio.2022.1.n1859

Тунян Л. Г.^{1,2}, Чилингарян А. Л.^{1,2}, Адамян К. Г.^{1,2}, Тумасян Л. Р.¹, Кждрян О. К.^{1,2}, Зелвеян П. А.¹

¹ НИИ кардиологии им. Л. А. Оганесяна, Ереван, Республика Армения

² Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения

ДЕФОРМАЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПЕРЕХОДА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Цель	Изучение эхокардиографических параметров деформации камер сердца у пациентов с доклинической диастолической дисфункцией (ДДД) левого желудочка (ЛЖ) для определения предикторов перехода ДДД в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ.
Материал и методы	В исследование включены 113 пациентов (в том числе 69 женщин) с метаболическим синдромом и ДДД ЛЖ (средний возраст 65 ± 7 лет). В контрольную группу включены 40 здоровых лиц (средний возраст $63,0 \pm 6,0$ лет; в том числе 59% женщин). Метаболический синдром был диагностирован в соответствии с критериями NСЕР-АТР III 2001 г. ДДД была диагностирована на основании отсутствия симптомов сердечной недостаточности, нормальных уровней мозгового натрийуретического пептида и наличия по крайней мере трех из следующих эхокардиографических критериев в покое или после диастолической стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ): индекс объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м ² , отношение пика скорости трансмитрального потока раннего наполнения Е к усредненной скорости движения латеральной и медиальной частей митрального кольца $e' - E/e' > 14$, $e' < 8,5$, максимальной скорости трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Эхокардиография с определением продольной деформации (ПД) ЛЖ, ПД правого желудочка (ПЖ), ПД правого предсердия (ПП) и ПД левого предсердия (ЛП) методом speckle tracking проводилась ежегодно в течение 3 лет наблюдения.
Результаты	В течение периода наблюдения у 31 пациента развилась СНсФВ. Из них 19 пациентов сообщили о появлении симптомов, у остальных 12 пациентов СНсФВ была определена по данным диастолической стресс-ЭхоКГ. Пациенты с СНсФВ имели достоверно низкие абсолютные значения ПД ПЖ, ПД ЛП, ПД ПП ($-27,8 \pm 2,9$ в группе ДДД в сравнении с $-23,8 \pm 3,2$ в группе СНсФВ; $p < 0,03$, $38,2 \pm 9,1$ в сравнении с $28,6 \pm 10,2$; $p < 0,03$; $46,2 \pm 10,4$ в сравнении с $31,6 \pm 8,3$; $p < 0,03$ соответственно). ПД ПЖ и ПД ПП являлись самыми сильными независимыми предикторами трансформации ДДД в СНсФВ (отношение шансов – ОШ 2,7; 95% доверительный интервал – ДИ 1,48–2,91; $p < 0,001$ и ОШ 2,6; 95% ДИ 1,40–2,75; $p < 0,001$ соответственно).
Заключение	ДДД является не отдельной клинической нозологией, а скорее начальной стадией в патогенезе развития СНсФВ. Примерно у $1/3$ пациентов с ДДД развивается СНсФВ. ПД ПЖ и ПД ПП служат предикторами развития СНсФВ. Продолжительность ДДД, по-видимому, является важным фактором, способствующим развитию СНсФВ.
Ключевые слова	Диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса; продольная деформация
Для цитирования	Tunyan L.G., Chilingaryan A.L., Adamyan K.G., Tumasyan L. R., Kzhdryan H.K., Zelveian P.H. Right ventricular and right atrial free wall deformation predictive value in transformation of preclinical diastolic disfunction to heart failure with preserved ejection fraction. Kardiologia. 2023;63(8):33–41. [Russian: Тунян Л.Г., Чилингарян А.Л., Адамян К.Г., Тумасян Л.Р., Кждрян О.К., Зелвеян П.А. Деформация правого желудочка и правого предсердия в прогнозировании перехода доклинической диастолической дисфункции левого желудочка в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2023;63(8):33–41].
Автор для переписки	Тунян Лусине Герасимовна. E-mail: Lusine@tunyan.com

Введение

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) представляет одну из нерешенных проблем кардиологии со стабиль-

ным повышением числа случаев во всем мире с заболеваемостью и смертностью, соразмерными с таковыми при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса ЛЖ [1–3]. Сложность диагностики СНсФВ заключается

в наличии у этих пациентов часто нескольких сопутствующих заболеваний, каждое из которых может иметь такой же, как у СНсФВ, симптомокомплекс, поэтому в настоящее время принят алгоритм поэтапной диагностики СНсФВ с целью исключения сопутствующих заболеваний как причины одышки и установления диагноза на основании комплексных данных [4–6].

СНсФВ развивается в условиях диастолической дисфункции (ДД), достаточной, чтобы вызвать застой в легочной системе кровотока. Таким образом, ДД ЛЖ является необходимым звеном в патогенезе СНсФВ [7]. Однако при наличии даже выраженной ДД у многих пациентов СНсФВ не развивается, и они находятся в фазе доклинической ДД (ДДД), и, наоборот, симптомы возникают при наличии невыраженной ДД [8, 9]. Несмотря на распространенность, ДДД мало исследована. В частности, неизвестны механизм ее перехода в СНсФВ, а также предикторы этого перехода. Кроме того, при одинаковой выраженности ДД пациенты могут иметь симптомы различной выраженности, а у других пациентов СНсФВ не развивается.

Данное исследование посвящено изучению эхокардиографических параметров деформации камер сердца у пациентов с ДДД ЛЖ для определения предикторов перехода ДДД в СНсФВ. Так как повышение внутриполостного давления в ЛЖ при ДД со временем передается на правые отделы, мы предположили, что начальные изменения функциональных параметров правых отделов сердца и, в частности, параметров деформации миокарда могут указывать на возможность перехода ДДД в СНсФВ и служить предикторами этого перехода.

Материал и методы

В исследование включены 113 пациентов (из них 69 женщин) с метаболическим синдромом и ДДД (средний возраст 65 ± 7 лет). В контрольную группу включены 40 здоровых лиц (средний возраст $63,0 \pm 6,0$ лет; в том числе 59% женщин). Метаболический синдром был диагностирован в соответствии с критериями NСЕР-АТР III 2001 г. при наличии, по крайней мере, трех показателей: низких уровней холестерина липопротеидов высокой плотности (<40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин), высокого нормального артериального давления ($>130/85$ мм рт. ст.) или артериальной гипертензии (АГ), увеличенной окружности талии (>102 см у мужчин и >88 см у женщин), высоких уровней триглицеридов (≥ 150 мг/дл) и глюкозы натощак (>100 мг/дл) [10]. Пациенты до включения в исследование получали антигипертензивное и/или противодиабетическое лечение по мере необходимости.

Критериями исключения служили гемодинамически значимые клапанные поражения, болезни печени и почек, легочное сердце, нестабильная стенокардия, констрик-

тивный перикардит, рестриктивная или гипертрофическая кардиомиопатия.

ДДД была диагностирована на основании нормальных уровней предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и наличия, по крайней мере, трех из следующих критериев по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в покое или после диастолической стресс-ЭхоКГ: индекс объема левого предсердия (ИОЛП) >34 мл/м², отношение пика скорости трансмитрального потока раннего наполнения Е к усредненной скорости движения латеральной и медиальной частей митрального кольца $e' - E/e' >14$, $e' <8,5$, максимальной скорости трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с [11]

ЭхоКГ проводили по рекомендациям Американского общества эхокардиографии на аппарате Vivid 7 Dimension с датчиками М4S и 3V с частотой кадров минимум 50 в секунду [12]. Все изображения получены и сохранены при задержке дыхания. Видеоизображения и данные доплер-ЭхоКГ из 3 циклов сохранены для последующего просмотра с использованием пакета программ EchoPac. Фракция выброса ЛЖ автоматически измерялась с помощью бипланового метода дисков Симпсона. Объем левого предсердия измеряли в конце систолы желудочков с последующим расчетом индекса (ИОЛПмакс) разделением на площадь поверхности тела. Массу ЛЖ рассчитывали по методу площадь – длина с последующим вычислением индекса массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) разделением на площадь поверхности тела (ППТ) [12]. Скорости раннего (Е) и предсердного (А) трансмитральных и транстрикуспидальных потоков, а также время спада Е измерялись в 4-камерной апикальной позиции в режиме пульсовой доплер-кардиографии с установкой метки между кончиками митрального и трикуспидального клапанов в диастолу при скорости 100 мм/с. Регистрировались средние значения 3 последовательных циклов. Скорости движения митрального и трикуспидального кольца в диастолу измерялись усреднением скоростей движения их латеральной и медиальной частей в раннюю диастолу (e'). Соотношение E/e' измерялось для оценки давления наполнения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) [11].

Диастолический стресс-ЭхоКГ-тест с тредмилом проводили пациентам для выявления ДДД или СНсФВ. Тест проводили до повышения частоты сердечных сокращений до 120 уд/мин или появления одышки и считали положительным при наличии всех следующих критериев: $E/e' >14$, e' латеральной части митрального кольца <10 см/с или e' медиальной части митрального кольца <7 см/с и максимальной скорости трикуспидальной регургитации (СТР) $>2,8$ м/с (табл. 1) [11].

Продольная деформация (ПД) ЛЖ (ПДЛЖ) измерялась в режиме автоматизированной функции изображения (АФИ) после получения и сохранения стандартных

апикальных срезов с последующим вычислением ПДЛЖ с помощью программы EchoPac. Отмечали оба конца основания митрального кольца и верхушку ЛЖ, после чего автоматически обводились стенки ЛЖ. При необходимости проводили ручную коррекцию, после чего посегмен-

тарная и общая 17-сегментарная ПДЛЖ вычислялась автоматически (рис. 1, А).

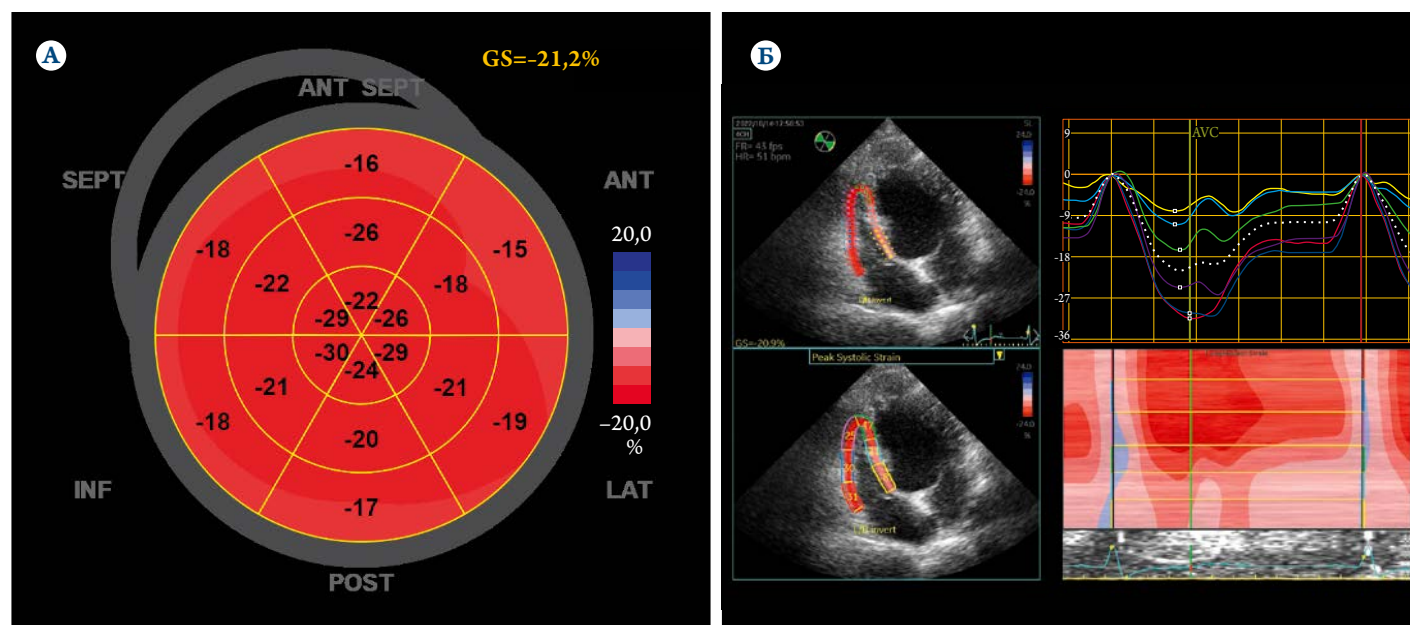
ПД свободной стенки ПЖ (ПДПЖ) определяли в апикальной 4-камерной позиции, адаптированной для визуализации ПЖ, с помощью программы EchoPac

Таблица 1. Диагностика ДД по данным нагрузочного диастолического стресс-ЭхоКГ-теста

Параметр	Отсутствие ДД	Наличие ДД
Е/е'	<10	>14
СТР, м/с	<2,8	>2,8
е' лат, см/с	—	<10
е' мед, см/с	—	<7

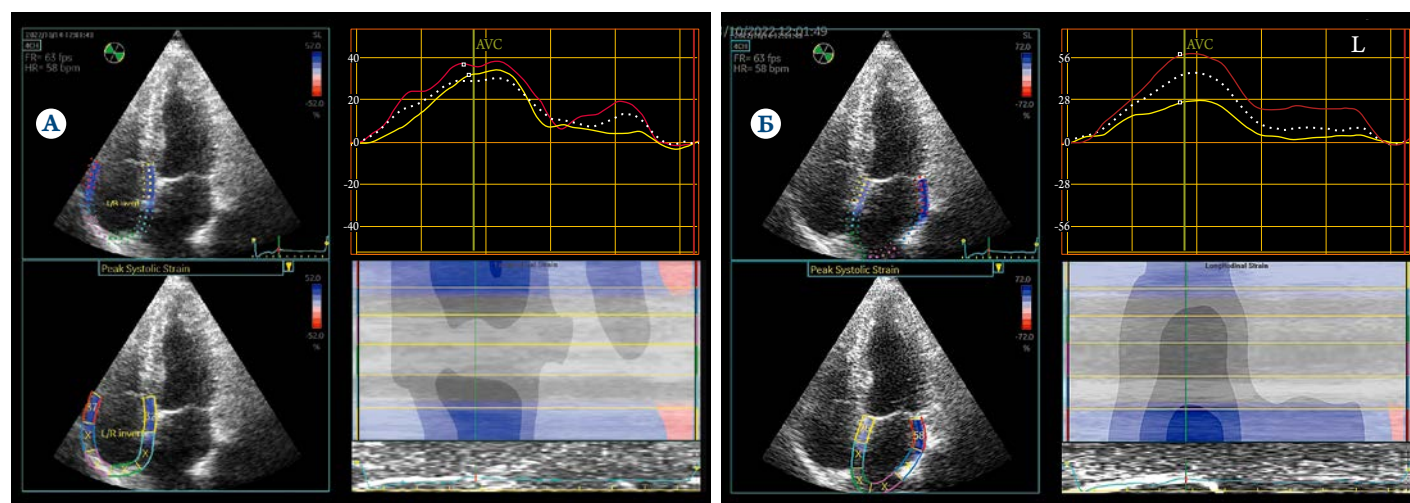
ДД – диастолическая дисфункция; СТР – скорость трикуспидальной регургитации; е' лат – скорость движения латеральной части митрального кольца в раннюю диастолу; е' мед – скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу.

Рисунок 1. Общая и продольная деформация левого желудочка (А) и расчет продольной деформации свободной стенки правого желудочка (Б)



Показатели деформации межжелудочковой перегородки не учитывались.

Рисунок 2. Расчет продольной деформации левого (А) и правого (Б) предсердий



анализировали 6 сегментов, включая межжелудочковую перегородку (МЖП), после чего данные 3 сегментов свободной стенки ПЖ усредняли (рис. 1, Б).

ПД левого предсердия (ПДЛП) и ПД правого предсердия (ПДПП) также измеряли в режиме speckle tracking АФИ в апикальной 4-камерной позиции с помощью программы EchoPac. ПДЛП определяли как среднее значение двух сегментов у митрального кольца, после ручного исключения остальных сегментов из анализа, учитывая, что эти сегменты ЛП представляют либо овальную ямку межпредсердной перегородки (МПП), где практически нет миокарда, либо ушко ЛП, либо прикрыты корнем аорты, либо являются местами входа легочных вен. ПДПП определяли в 4-камерной апикальной позиции как среднее значение 3 сегментов свободной стенки и одного сегмента МПП у трикуспидального кольца, исключая область овальной ямки (рис. 2). Учитывали только максимальные значения деформации предсердий в резервуарной фазе.

Все измерения проводил один специалист. Внутриследовательская вариабельность определения ПДЛЖ, ПДПЖ, ПДЛП, ПДПП оценена у 10 обследуемых лиц (5 пациентов и 5 здоровых лиц) и составила 4 и 6%, 8 и 7% соответственно. Пациенты наблюдались в течение 3 лет. ЭхоКГ проводили в плановом порядке ежегодно. При появлении симптомов одышки, сердцебиения или слабости при физической нагрузке либо в покое в течение периода наблюдения пациентам повторно проводили все исследования.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программы SPSS версия 16.0. Перемешанные исследованы для определения вида распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные параметры представлены как среднее и его стандартное отклонение – $M \pm SD$, категориальные параметры представлены как абсолютные значения и проценты. Данные анализированы с помощью параметрического критерия Стюдента и непараметрического критерия U Манна–Уитни. Корреляционный анализ проведен для оценки линейных зависимостей. Значения $R \geq 0,4$ считались достоверной корреляцией между параметрами. Бинарный регрессионный анализ использован для выявления независимых предикторов ИМР.

Различия при $p < 0,05$ приняты как статистически значимые.

Результаты

Пациенты с ДДД ЛЖ имели достоверно меньшие абсолютные показатели деформации камер сердца, ИОЛП и ИМЛЖ по сравнению с контрольной группой без достоверных различий по показателям систолической функ-

ции ЛЖ и ПЖ. ПДЛП в группе ДДД была достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

В течение 3 лет наблюдения у 31 пациента развилась СНсФВ. Из них 19 пациентов сообщили о появлении симптомов, у остальных 12 пациентов СНсФВ определена во время стресс-ЭхоКГ с нагрузочным тестом (табл. 3).

Пациенты с СНсФВ имели достоверно высокие ИМЛЖ, ИОЛП и низкие абсолютные значения ПДПЖ, ПДЛП, ПДПП, а также более высокие значения СТР, отражающей систолическое давление в легочной артерии (табл. 4).

Наблюдалась тесная корреляция результатов между параметрами ПДЛЖ и ПДЛП с одной стороны, и ПДПЖ и ПДПП – с другой, а также между ПДЛП и ПДПП (табл. 5).

Нами был проведен анализ для определения независимых предикторов перехода ДДД в СНсФВ (табл. 6).

Таблица 2. Демографические, клинические и эхокардиографические показатели пациентов

Показатель	Пациенты основной группы (n=113)	Пациенты контрольной группы (n=40)	p
Женщины, %	61	59	0,3
Возраст, годы	65,0±7,0	63,0±6,0	0,5
ИМТ, кг/м ²	27,4±3,3	21,2±2,1	0,03
САД, мм рт. ст.	142,0±11,0	119,0±14,0	0,03
ДАД, мм рт. ст.	93,0±4,0	79,0±6,0	0,04
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,3	4,1±1,1	0,04
Сахарный диабет, %	26,0	0	–
ИМЛЖ, г/м ²	117,2±16,8	78,3±12,6	0,03
ИОЛП	32,3±8,2	23,4±9,1	0,02
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	19,5±4,3	21,9±6,2	0,08
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	50,6±8,5	53,2±9,3	0,1
ФВ ЛЖ, %	65,8±3,9	61,4±4,6	0,07
e'	7,6±0,9	10±1,3	0,02
ПДЛЖ, %	–19,7±1,6	–20,3±2,1	0,06
ПДПЖ, %	–27,3±3,2	–28,4±3,9	0,09
ПДЛП, %	39,2±9,1	47,6±10,2	0,03
ПДПП, %	44,3±10,1	48,8±11,2	0,06

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИКСО ЛЖ – индекс конечного систолического объема левого желудочка; ИКДО ЛЖ – индекс конечного диастолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; e' – среднее значение скоростей движения латеральной и медиальной частей митрального кольца в раннюю диастолу; ПДЛЖ – продольная деформация левого желудочка; ПДПЖ – продольная деформация правого желудочка; ПДЛП – продольная деформация левого предсердия; ПДПП – продольная деформация правого предсердия.

Таблица 3. Число пациентов с развитием СНсФВ

Показатель	Год наблюдения			
	1-й	2-й	3-й	Итого
Всего, n (%)	9 (8,0)	8 (7,1)	14 (12,4)	31 (27,5)
Женщины, n (%)	5 (55,6)	5 (62,5)	7 (50,0)	17 (54,8)
По результатам ДНТ, n (%)	2 (22,0)	4 (50,)	6 (42,9)	12 (38,7)

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ДНТ – диастолический нагрузочный тест.

Таблица 4. Показатели пациентов с развитием СНсФВ и пациентов с ДДД без развития СНсФВ в конце наблюдения

Показатель	Пациенты с ДДД (n=82)	Пациенты с СНсФВ (n=31)	p
ИМТ, кг/м ²	26,7±3,1	28,1±3,4	0,08
САД, мм рт. ст.	135,0±11,0	137,0±12,0	0,10
ДАД, мм рт. ст.	83,0±6,0	85,0±8,0	0,09
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,3	4,7±1,1	0,11
Глюкоза в крови, мг/дл	5,9±1,4	6,1±1,2	0,09
ИМЛЖ, г/м ²	99,5±11,8	123,3±12,6	0,04
ИОЛП	33,1±8,5	41,7±8,8	0,02
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	19,5±4,5	18,9±4,1	0,06
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	51,7±8,2	49,2±7,8	0,10
ФВ ЛЖ, %	62,7±3,5	63,2±3,1	0,08
e'	7,1±1,2	6,9±1,4	0,07
ПДЛЖ, %	-19,3±1,4	-17,2±1,7	0,04
ПДПЖ, %	-27,8±2,9	-23,8±3,2	0,03
ПДЛП, %	38,2±9,1	28,6±10,2	0,03
ПДПП, %	46,2±10,4	31,6±8,3	0,03
СТР, м/с	2,1±1,6	3,2±1,3	0,02

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИКСО ЛЖ – индекс конечного систолического объема левого желудочка; ИКДО ЛЖ – индекс конечного диастолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; e' – среднее значение скоростей движения латеральной и медиальной частей митрального кольца в раннюю диастолу; ПДЛЖ – продольная деформация левого желудочка; ПДПЖ – продольная деформация правого желудочка; ПДЛП – продольная деформация левого предсердия; ПДПП – продольная деформация правого предсердия; СТР – скорость трикуспидальной регургитации.

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа параметров деформации левых и правых отделов сердца (коэффициент Пирсона r)

Показатель	ПДЛЖ	ПДЛП	ПДПЖ	ПДПП	ИОЛП
ПДЛЖ	—	0,53*	0,41	0,35	0,49*
ПДЛП	-0,53*	—	0,36	0,58*	0,57*
ПДПЖ	0,41	0,36	—	0,53*	0,41
ПДПП	0,35	0,58	0,53	—	0,57*
ИОЛП	0,49*	0,57*	0,1	0,57*	—

* – достоверная корреляция (p<0,05). ПДЛЖ – продольная деформация левого желудочка; ПДЛП – продольная деформация левого предсердия; ПДПЖ – продольная деформация правого желудочка; ПДПП – продольная деформация правого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Таблица 6. Результаты бинарного регрессионного анализа

Параметр	Wald	P	ОШ	95% ДИ
ПДЛЖ	10,835	0,009	2,113	1,437–2,214
ПДЛП	13,947	0,007	2,367	1,241–2,473
ПДПЖ	18,234	0,001	2,689	1,478–2,831
ПДПП	21,138	0,001	2,598	1,398–2,752
ИОЛП	15,212	0,007	2,312	1,132–2,350

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ПДЛЖ – продольная деформация левого желудочка; ПДЛП – продольная деформация левого предсердия; ПДПЖ – продольная деформация правого желудочка; ПДПП – продольная деформация правого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

В табл. 6 приведены только независимые предикторы трансформации ДД в СНсФВ. ПДПЖ и ПДПП являлись самыми сильными независимыми предикторами развития СНсФВ.

Обсуждение

СНсФВ – трудно диагностируемое заболевание, для которого наличие ДД является обязательным, однако связь между выраженностью ДД и симптомами нелинейная. Действительно, многие пациенты с выраженной ДД не имеют клинической манифестации и попадают под категорию ДДД, которая часто не переходит в симптоматическую форму, т. е. в СНсФВ [8, 9]. ДДД представляет мало исследованную проблему. В целом очень мало оригинальных работ, посвященных естественно-му течению ДДД и ее клиническому прогрессированию в СНсФВ [13]. Нами было показано, что, несмотря на отсутствие прогрессирования ДД в СНсФВ у многих пациентов, ДДД является не отдельным клиническим синдромом, а стадией, предшествующей СНсФВ [8]. ДДД встречается у 20–35% пожилого населения, и частота ее развития увеличивается с возрастом и наличием сопутствующих болезней [14, 15]. Наиболее часто прогрессирование ДД в СНсФВ связано с наличием как кардиоваскулярных, так и некардиоваскулярных факторов. В частности, у пациентов с ДДД и сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца или АГ риск прогрессирования ДД в СНсФВ выше, чем у пациентов с теми же заболеваниями, но без ДДД [9]. Кроме того, имеется доказательство, что у пациентов с АГ эффективное лечение предотвращает прогрессию ДД в СНсФВ [16].

Несмотря на данные этих исследований, трудно прогнозировать, у какого пациента с бессимптомной ДД возможно развитие СНсФВ. Кроме того, исследования по изучению конкретных параметров как предикторов перехода ДД в СНсФВ малочисленны [17].

Данное исследование посвящено выявлению факторов, способствующих переходу ДД в СНсФВ, и определению предикторов этой трансформации.

По нашим данным, у 27,5% пациентов с ДДД развилась СНсФВ. Наши данные совпадают с данными исследования D. D. Correia de Sa и соавт. [17], в котором авторы наблюдали умеренное прогрессирование ДД в СНсФВ в течение 2 лет наблюдения у 31,1% пациентов. Авторы также наблюдали, что у пациентов с ДДД только наличие периферического сосудистого заболевания и АГ служило независимым фактором развития СНсФВ.

В наше исследование были включены только пациенты с метаболическим синдромом, у которых, судя по данным указанных исследований, имелся достоверный риск трансформации ДД в СНсФВ.

Исследования, посвященные переходу ДД в СНсФВ, являются в основном эпидемиологическими [13]. Наше исследование, изучающее параметры ПД камер сердца, выявило, что наиболее сильными предикторами трансформации ДД в СНсФВ служили показатели ПД правых отделов сердца. По-видимому, это связано с тем, что пациенты с низкими значениями ПД правых отделов сердца, а следовательно, с доклинической дисфункцией, имели более продолжительную ДДД, которая транслировалась через легочный круг кровообращения в правые отделы, что отражалось на показателях ПД правых отделов. Таким образом, мы предполагаем, что длительность ДДД играет важную роль в развитии СНсФВ.

По нашим данным, имелась тесная корреляция между ПДЛП и ПДПП, что может быть объяснено наличием общей перегородки у обеих камер сердца, а не передачей повышенного давления наполнения через легочный круг кровообращения. Однако мы учитывали только базальный (надклапанный) сегмент перегородки, средний и верхний. Поэтому наличие корреляции трудно объяснить только общей МПП. Кроме того, имелась корреляция между ПДЛЖ и ПДПЖ, что также может быть объяснено наличием общей МЖП. Однако мы также не включили в анализ ПДПЖ средние и верхние сегменты МЖП, поэтому связь обоих желудочков через легочный круг кровотока является более вероятным объяснением такой корреляции. По данным нашего исследования, корреляция также наблюдалась в параметрах ПДПЖ и ПДПП. Эти данные не совпадают с данными исследования M. Padeletti и соавт. [18], в котором авторы объясняют отсутствие корреляции из-за включения в анализ ПДПЖ МЖП, деформация которой определяется, и ЛЖ.

В нашем исследовании пациенты с СНсФВ имели более высокие значения СТР, которые отражают систолическое давление в легочной артерии.

Заключение

Доклиническая диастолическая дисфункция является не отдельной клинической нозологией, а скорее начальной стадией в патогенезе развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Примерно у 1/3 пациентов с доклинической диастолической дисфункцией развивается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Важным способствующим фактором развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса служит продолжительность доклинической диастолической дисфункции. По данным проведенного нами регрессионного анализа, продольная деформация правого желудочка и продольная деформация правого предсердия являются предикторами развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:



Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2



Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л
Рекомендация	+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке* или + Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ и + Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B



Достижение и удержание целевого уровня ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;

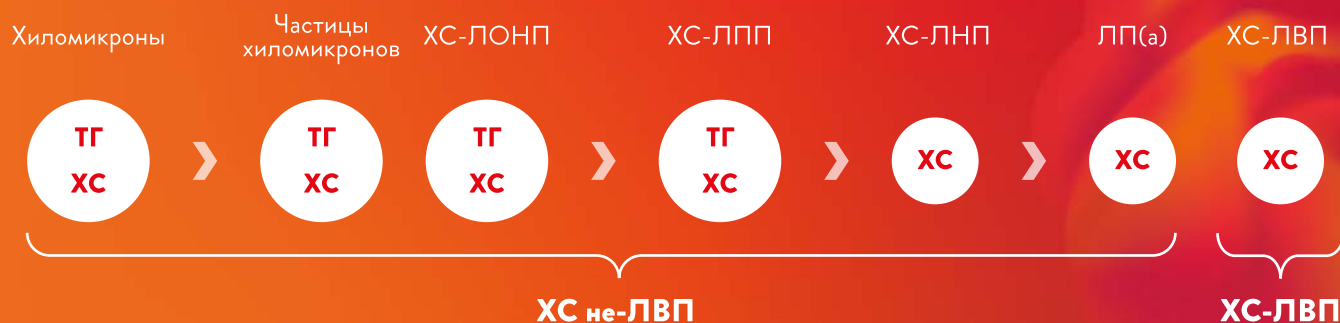


коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АГ – артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023. Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

ХОЛЕСТЕРИН НЕ-ЛВП — МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹

ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов¹



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

**Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов
с различным уровнем сердечно-сосудистого риска²**

Основа SCORE-2

ХС не-ЛВП
< 2,6 ммоль/л
желателен для лиц
с высоким риском

ХС не-ЛВП
< 2,2 ммоль/л
у лиц с очень
высоким риском

ХС не-ЛВП
< 1,8 ммоль/л
для лиц с экстремально
высоким риском

Оценка ХС не-ЛВП не требует
дополнительных затрат

Формула определения
ХС не-ЛВП

Холестерин Не-ЛВП = ОХС - ХС-ЛВП

ХС не-ЛВП — достоверный индикатор сердечно-сосудистой смертности у пациентов:



с ожирением
и метаболическим
синдромом



с ССЗ (ИБС,
перенесенный
инфаркт миокарда)



с СД
2-го типа



с гипертриглице-
ридемией



с низким уровнем
ХС-ЛНП

ХС — холестерин, ТГ — триглицериды; ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПП — холестерин липопротеинов промежуточной плотности; ЛП(а) — липопротеин (а); ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин.

1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ Нарушения липидного обмена 2023 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) Дата доступа: 31.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2280609 (v1.3)

Ограничения исследования

Исследование является одноцентровым, измерения проводились одним специалистом. Возможно, большее число пациентов более точно бы охарактеризовало течение ДД и его трансформацию. Малый срок исследования также может быть ограничением. Согласно данным G. C. Kane и соавт. [19], превалирование ДД

увеличивалось в течение первых 4 лет, и у некоторых пациентов ДД прогрессировала в СНсФВ за 6-летний период наблюдения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Greenberg B. Heart Failure Preserved Ejection Fraction With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2828–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.033
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Mannemann SM, Jiang R et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*. 2006;296(18):2209–16. DOI: 10.1001/jama.296.18.2209
- Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, Karasek J et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Outpatients With Unexplained Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1701–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.076
- Penicka M, Vanderheyden M, Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: role of clinical Doppler echocardiography. *Heart*. 2014;100(1):68–76. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301321
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. 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). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
- Translational Approach to Heart Failure. (Smiseth OA, Remme EW, Opdahl A, Aakhus S, Skulsad H. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: Basic principles and clinical diagnostics. P. 25–61. doi:10.3390/jcdd3030027). Bartunek J, Vanderheyden M, editors -New York, NY: Springer New York;2013. - 516 p. ISBN 978-1-4614-7344-2
- Louridas G, Lourida K. Heart Failure in Patients with Preserved Ejection Fraction: Questions Concerning Clinical Progression. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2016;3(3):27. DOI: 10.3390/jcdd3030027
- Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):407–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.063
- National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421. DOI: 10.1161/circ.106.25.3143
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
- Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE et al. Cardiac Dysfunction and Noncardiac Dysfunction as Precursors of Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction in the Community. *Circulation*. 2011;124(1):24–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203
- Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(7):718–29. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs052
- Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(5):1214–8. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00606-0
- Adamyan K.G., Tunyan L.G., Chilingaryan A.L., Tumasyan L.R. Predictors of heart failure with preserved ejection fraction in patients with metabolic syndrome and preclinical diastolic dysfunction. *Kardiologiya*. 2017;57(2):23–9. [Russian: Адамян К.Г., Тунян Л.Г., Чилингарян А.Л., Тумасян Л.Р. Предикторы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с метаболическим синдромом и доклинической диастолической дисфункцией. *Кардиология*. 2017;57(2):23–9]. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.23-29
- Correa de Sa DD, Hodge DO, Slusser JP, Redfield MM, Simari RD, Burnett JC et al. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart*. 2010;96(7):528–32. DOI: 10.1136/hrt.2009.177980
- Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Malandrino A, Zacà V, Mondillo S. Reference Values of Right Atrial Longitudinal Strain Imaging by Two-Dimensional Speckle Tracking. *Echocardiography*. 2012;29(2):147–52. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01564.x
- Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856–63. DOI: 10.1001/jama.2011.1201

Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Личикаки В. А., Рябова Т. Р., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Евтух А. А., Гусакова А. М., Мордовин В. Ф.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ПОЧЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Цель	Изучить состояние почечной гемодинамики у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и выявить факторы, вовлеченные в увеличение внутрисосудистого сопротивления.
Материал и методы	В исследование включено 59 пациентов (25 мужчин) с РАГ в сочетании с СД2; средний возраст $60,3 \pm 7,9$ года; уровень 24-часового артериального давления (24-АД) (систолическое/диастолическое, САД/ДАД) – $158,0 \pm 16,3 / 82,5 \pm 12,7$ мм рт. ст. на фоне приема 4,3 [4,0;5,0] антигипертензивных препаратов; гликированный гемоглобин (HbA1c) $7,5 \pm 1,5\%$; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $73,1 \pm 21,8$ мл/мин/1,73 м ² (формула СКД-EPI). Всем больным проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД, доплерографию почечных артерий (ПА), рутинные лабораторные тесты с оценкой СКФ (СКД-EPI), суточной экскреции альбумина с мочой, иммуноферментное определение содержания в крови липокалина – 2, цистатина С, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), асимметричного диметиларгинина (АДМА).
Результаты	Частота повышения резистивных индексов (РИ) ПА составила 39%, несмотря на высокую частоту приема вазодилататоров (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 93%, антагонисты кальция – 78%). По данным корреляционно-регрессионного анализа значения РИ ПА имели взаимосвязь с функциональным состоянием почек ($r = -0,46$, $p < 0,001$ для рСКФ, $r = 0,56$, $p = 0,006$ для липокалина-2), возрастом ($r = 0,54$, $p < 0,001$), увеличением концентраций вчСРБ ($r = 0,35$, $p < 0,001$) и АДМА ($r = 0,39$, $p = 0,028$), возрастанием сосудистой жесткости ($r = 0,59$, $p < 0,001$ для пульсового АД (ПАД)), а также длительностью анамнеза СД2 и уровнем HbA1c ($r = 0,33$, $p < 0,001$ для обоих показателей). Независимая связь РИ ПА с возрастом, ПАД и продолжительностью СД2 подтверждена результатами многофакторного регрессионного анализа. По данным ROC-анализа пороговым уровнем РИ ПА, соответствующим снижению СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , были значения $\geq 0,693$ усл.ед.
Заключение	Более чем у трети больных РАГ в сочетании с СД2 документировано повышение почечного сосудистого сопротивления, тесно связанное с нарушением функционального состояния почек, возрастом, длительностью анамнеза и тяжестью СД2, а также маркерами низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и сосудистой жесткости. Величина РИ ПА $\geq 0,693$ усл.ед. является пороговой для развития хронической болезни почек (ХБП).
Ключевые слова	Резистентная артериальная гипертония; сахарный диабет 2 типа; почечная гемодинамика; резистивные индексы почечных артерий
Для цитирования	Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Lichikaki V.A., Ryabova T.R. et al. Renal hemodynamics in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(8):42–49. [Russian: Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Личикаки В.А., Рябова Т.Р. и др. Почечная гемодинамика у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. <i>Кардиология</i> . 2023;63(8):42–49].
Автор для переписки	Мушег Айкович Манукян. E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Актуальность

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и артериальная гипертензия (АГ) – основные причины развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), которая многократно повышает частоту не только почечных, но и сердечно-сосудистых осложнений [1]. Сочетание СД2 и АГ, резистентной к фармакотерапии, ассоциирует-

ся с ускорением процессов почечного повреждения [2] и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Резистивные индексы почечных артерий (РИ ПА) являются маркером субклинического повреждения почек и отражают увеличение сосудистого сопротивления не только в почках [3], но и в других сосудистых регионах. Прогностическая значимость повышения

внутрипочечного сосудистого сопротивления определяется тесной связью с неблагоприятными почечными исходами [4–6], в том числе у больных СД2 [7, 8], а также поражением других органов-мишеней в виде утолщения комплекса интима-медиа сонной артерии, повышения сосудистой жесткости, а также развитием гипертрофии левого желудочка [9–14]. Особенности почечного кровотока и его взаимосвязи с функциональным состоянием почек, а также факторы, вовлеченные в увеличение внутрипочечного сосудистого сопротивления у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с СД2, до настоящего времени изучены недостаточно. Вместе с тем понимание патофизиологии нарушения гемодинамики почек может существенно изменить терапевтические подходы к улучшению не только почечного, но и сердечно-сосудистого прогноза.

В основу настоящего исследования положена гипотеза о том, что у больных РАГ в сочетании с СД2 ухудшение почечного кровотока тесно связано с ухудшением функционального состояния почек и зависит не только от метаболических и гемодинамических нарушений, но и от активности хронического низкоинтенсивного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Цель

Изучить состояние почечной гемодинамики у больных РАГ в сочетании с СД2 и выявить факторы, вовлеченные в увеличение внутрипочечного сосудистого сопротивления.

Материал и методы

В исследование включено 59 пациентов с РАГ в сочетании с СД2, госпитализированных в отделение артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2013 по 2021 г. в связи с тяжелым течением АГ. Диагноз РАГ верифицировали согласно Национальным рекомендациям по лечению АГ [15]. Критериями исключения были псевдорезистентность, вторичные формы АГ, тяжелое течение СД2, уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c) >10%, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м², беременность, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса (NYHA). Информацию о медикаментозной терапии получали по данным опроса.

У всех пациентов проводили измерение офисного, 24-часового АД и доплерографию почечных артерий (ПА) с вычислением значений РИ ПА. Для проведения суточного мониторинга АД (СМАД) использовали системы автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) и ВРLab (ООО «Петр Телегин», Россия), основанные на осцилометрическом методе. РИ ПА рассчитывали согласно формуле:

$$RI\ RA = \frac{V_{\text{сис.}} - V_{\text{диаст.}}}{V_{\text{сис.}}},$$

где РИ ПА (RI RA – Resistance Index Renal Artery) = («пиковая систолическая скорость» – «конечно-диастолическая скорость»)/«пиковая систолическая скорость, измеренная на уровне сегментарных артерий» [16].

Анализировали усредненные значения РИ ПА в верхнем, срединном и нижнем сегментах почки. Показатели РИ ПА для левой и правой почек были также усреднены, учитывая отсутствие значимых различий между левой и правой почками. Пациентов с различиями значений РИ ПА >10% исключали из исследования. Уровень HbA1c определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора Cobas 6000 с 501 (Roche Diagnostics, Япония). Определение концентрации С-реактивного белка (вЧСРБ), асимметричного диметиларгинина (АДМА), липокалина – 2 и цистатина С выполнено в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «hs-CRP EIA» (Biomerica, США), «ADMA Xpress ELISA Kit» (Immunodiagnostik AG, Германия), «Human Lipocalin-2/NGAL» и «Human Cystatin C ELISA» (BioVendor, Чешская республика). Суточную экскрецию альбумина (СЭА) оценивали в суточной моче иммуноферментным методом с использованием диагностического набора «Micro-Albumin» (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценка и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проведены с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 ver. и SPSS 26 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли критерием Шапиро–Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD), при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 1–3-го квартилей (Me [25; 75%]). Качественные и категориальные переменные выражали в абсолютных и относительных величинах (n, %). Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных перемен-

ных в независимых выборках (t-критерий, U-критерий Манна-Уитни). Для сравнения качественных показателей применяли метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для поиска возможных взаимосвязей использовали однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Переменные с распределением, отличным от нормального, перед включением в регрессионный анализ подвергали логарифмированию. Для расчета чувствительности, специфичности, нахождения диагностической точки разделения проводили ROC-анализ. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1, из которой следует, что большинство больных было старше 60 лет, с длительным течением АГ и СД2, высокой частотой ожирения, гипертрофии левого желудочка и периферического атеросклероза, две трети больных страдали ишемической болезнью сердца.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($M \pm SD$, Ме [Q25; Q75], n (%))

Показатели	Всего ($n=59$)
Возраст, годы	60,3 $\pm$ 7,9
Женский пол, n (%)	34 (57,6)
Индекс массы тела, кг/м ²	35,2 $\pm$ 6,0
Продолжительность АГ, годы	22,1 [15,0; 33,0]
Продолжительность СД2, годы	9,7 [5,0; 14,0]
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	37 (62,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (17,0)
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	11 (18,6)
Периферический атеросклероз, n (%)	54 (91,5)
Дислипидемия, n (%)	58 (98,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	49 (83,1)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	52 (88,1)
Офисное САД/ДАД мм рт. ст.	170,7 $\pm$ 19,8/88,2 $\pm$ 14,5
Офисное ЧСС, уд./мин	70 $\pm$ 9,2
САД-24/ДАД-24, мм рт. ст.	158 $\pm$ 16,3/82,5 $\pm$ 12,7
ЧСС, уд./мин	67,2 $\pm$ 10,2
HbA1c, %	7,5 $\pm$ 1,5
Базальная гликемия, ммоль/л	8,8 $\pm$ 2,7
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	69,7 $\pm$ 22,2
Хроническая болезнь почек, n (%)	30 (54,3)
СЗА, n (%)	24 (40,7)
СЗБ, n (%)	6 (10,2)

АГ – артериальная гипертония; СД2 – сахарный диабет 2 типа; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; 24 – среднесуточные показатели; HbA1c – гликированный гемоглобин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

Как видно из таблицы 2, большинство пациентов получали бета-блокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты кальция и диуретики, спиронолактон принимали две трети больных. Коррекция гипергликемии у трети пациентов проводилась с использованием препаратов инсулина.

Данные СЭА были доступны для 38 пациентов и отражены в таблице 3, согласно которой у большинства больных имел место нормальный или умеренно повышенный уровень альбумина в моче.

Средние значения РИ ПА составили 0,68 $\pm$ 0,08 усл.ед. Для выявления факторов, связанных с РИ ПА, был проведен однофакторный корреляционно-регрессионный анализ (рис. 1). Согласно полученным данным увеличение РИ ПА было связано с возрастом, параметрами почечной дисфункции, повышением плазменной концентрации вЧСРБ и АДМА, сосудистой жесткостью в виде возрастания уровня пульсового артериального давления (ПАД-24), с длительным и тяжелым течением СД2, а также с уменьшением частоты сердечных сокращений ($r = -0,34$, $p < 0,001$).

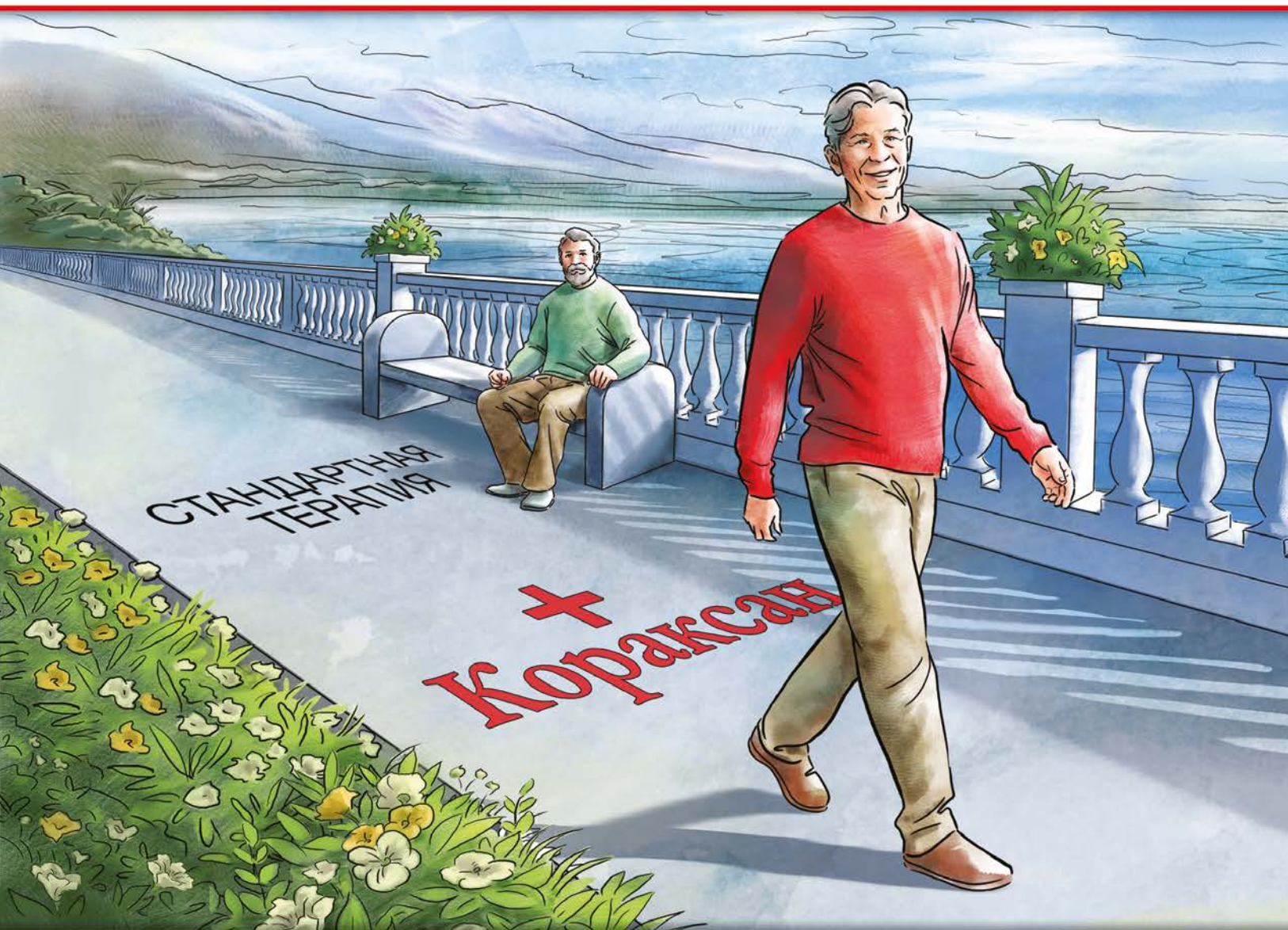
Согласно результатам множественной линейной регрессии связь РИ ПА с ПАД и продолжительностью

Таблица 2. Характеристика антигипертензивной и сахароснижающей терапии

Показатели	Всего ($n=59$)
Антигипертензивная терапия	
Число препаратов	4,3 [4,0;5,0]
Бета-блокаторы	49 (83,1)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	55 (93,2)
Диуретики, n (%)	57 (96,6)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	46 (78,0)
Спиронолактон, n (%)	37 (62,7)
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, n (%)	15 (25,4)
Альфа-блокаторы, n (%)	8 (13,6)
Сахароснижающая терапия	
Диетотерапия без сахароснижающей терапии	5 (8,47)
Монотерапия метформином	22 (37,3)
Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия	12 (20,3)
Инсулинотерапия + пероральная сахароснижающая терапия	20 (33,9)

Таблица 3. Градации альбуминурии (номенклатура KDIGO 2020) у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (Ме [Q25; Q75], n (%))

Показатели	Всего ($n=38$)
Экскреция альбумина, мг/сут.	20,1 [9,2–90,0]
A1	23 (60,5)
A2	10 (26,3)
A3	5 (13,2)

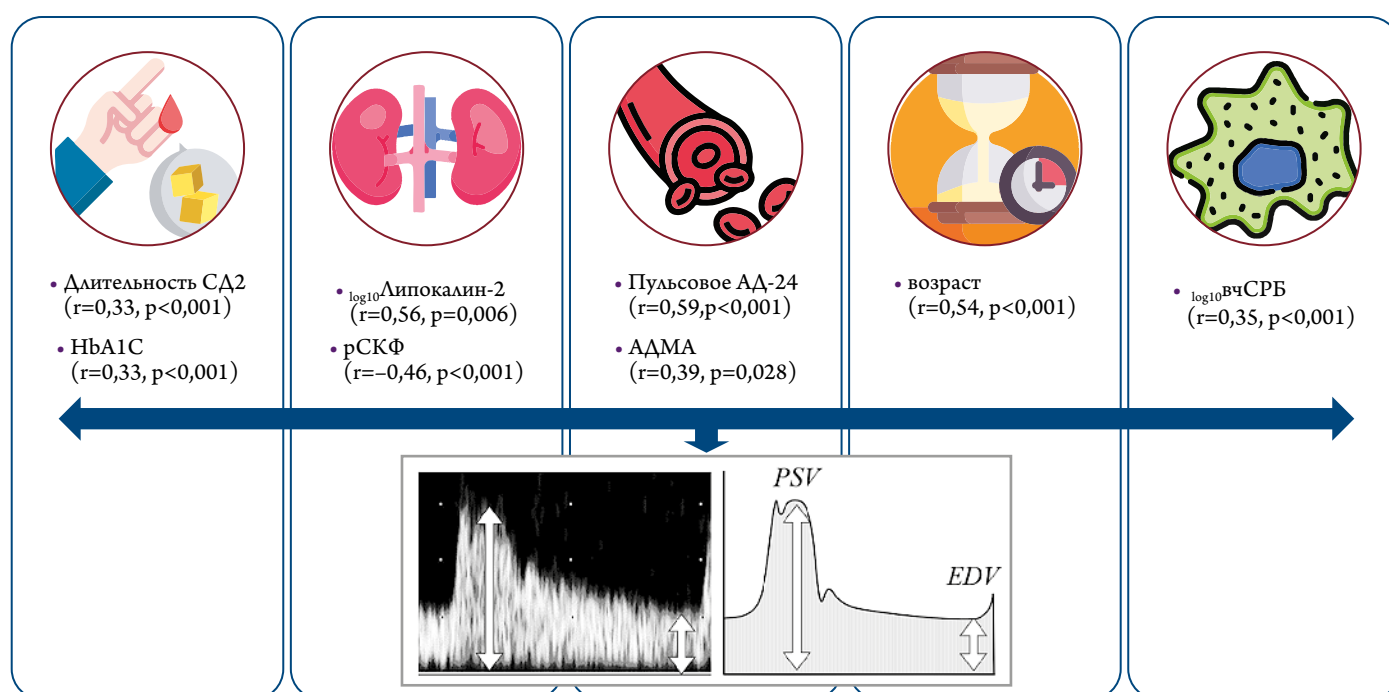


Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиангинальное средство. Показания к применению¹. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоканазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не использующие соответствующие средства контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такое как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая печеночная недостаточность (КМ менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон. Не рекомендуется: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). С осторожностью: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. Беременность и период лактации. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций. Возможное возникновение временного изменения световосприимчивости должно приниматься во внимание при управлении автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменения световосприимчивости (фотофобия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, АВ-блокада I степени, желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, слабость мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неутраченной частоты: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астма, повышенная утомляемость, недомогание, диспепсия, ухудшение зрения. **Передозировка.** Фармакологическое действие. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиангинальную и антиангинальную эффективность. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российский предприниматель ООО «Сервье» по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. ¹ Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационный номер: ЛС-000885 от 13.04.2018.

Рисунок 1. Результаты однофакторного регрессионного анализа взаимосвязей между резистивными индексами почечных артерий и клинико-инструментальными данными



СД2 – сахарный диабет 2 типа; НbA1C – гликированный гемоглобин; log – логарифмированный показатель; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АДМА – асимметричный диметиларгинин; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Таблица 4. Параметры множественного линейного регрессионного анализа взаимосвязей резистивных индексов почечных артерий с поправкой на возраст ($n=59$)

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	B	Ошибка B	t	p
Свободный коэффициент	–	–	0,451	0,131	3,450	0,001
Возраст	0,106	0,109	0,001	0,001	0,978	0,333
Мужской пол	–0,059	0,112	–0,008	0,015	–0,530	0,599
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	–0,210	0,114	–0,001	0,000	–1,842	0,072
САД-24, мм рт. ст.	0,205	0,110	0,001	0,000	1,865	0,068
Пульсовое АД-24, мм рт. ст.	0,379	0,108	0,002	0,000	3,513	0,001
Продолжительность СД2, годы	0,260	0,119	0,003	0,001	2,181	0,034
ЧСС, уд. в мин.	–0,120	0,108	–0,001	0,001	–1,115	0,270

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; Пульсовое АД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЧСС – частота сердечных сокращений

СД2 оставалась значимой после поправки на возраст, пол, рСКФ и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 4).

Для оценки прогностической значимости РИ ПА в развитии ХБП был проведен ROC-анализ (рис. 2). Пороговое значение РИ ПА, соответствующее ХБП С3 (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), составило 0,693 усл. ед. Площадь под ROC-кривой – 0,753 (ДИ: 0,630–0,876), наблюдаемая зависимость была статистически значимой ($p<0,001$) с чувствительностью 68,8% и специфичностью 75,7%.

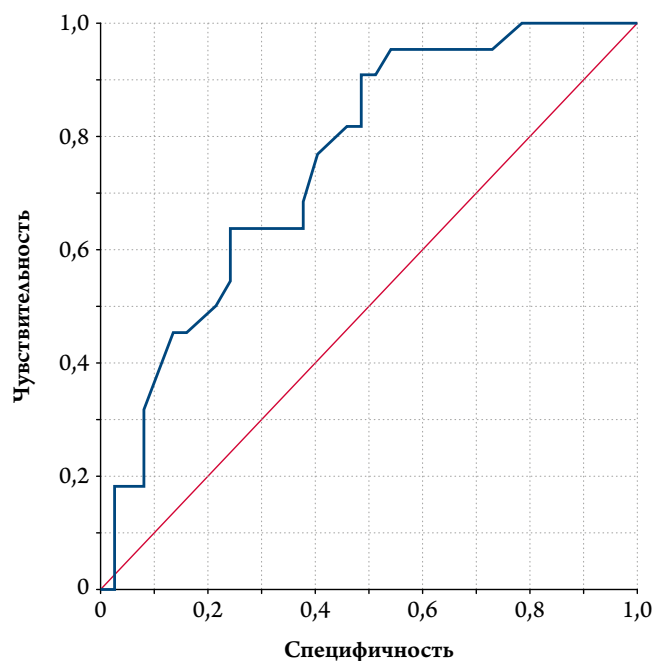
Обсуждение

В нашей работе мы впервые представили сведения о частоте повышения РИ ПА в селективной группе боль-

ных РАГ в сочетании с СД2. Несмотря на то, что большинство пациентов принимали вазодилататоры, у трети больных выявлено повышение внутрипочечного сосудистого сопротивления. Следует отметить, что полученные ранее сведения касались больных РАГ без СД2, либо с впервые выявленным СД2, у которых этот показатель был почти в 2 раза меньше. Так, в исследовании RESIST-POL частота повышения РИ ПА составила 7,2% [17], а в работе Raff и соавт. – 18,8% [14].

Также в представленной работе были проанализированы связи почечных резистивных индексов с клиническими и лабораторно-инструментальными данными. Согласно современным представлениям на показате-

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия хронической болезни почек от уровня резистивными индексами почечных артерий



ли РИ ПА оказывают влияние как ренальные факторы (периферическое сопротивление сосудов почек, интерстициальное и венозное давление), так и системные изменения сосудистого русла (жесткость аорты, ПАД, атеросклероз). В связи с этим РИ ПА рассматривают в качестве индикатора повышенной жесткости сосудов и системного атеросклероза, позволяющего прогнозировать не только почечные, но сердечно-сосудистые исходы [14, 18]. Однако следует отметить, что предыдущие исследования оценивали РИ ПА у пациентов с нелеченой или хорошо контролируемой эссенциальной АГ, а в исследованиях с участием больных РАГ пациенты с СД2 отсутствовали [14], либо СД2 не был ранее диагностирован [17].

К установленным гемодинамическим детерминантам повышения РИ ПА относится возрастание ПАД, что нашло подтверждение и в нашем исследовании, в том числе с поправкой на возраст. Аналогичные взаимосвязи были документированы и в ряде других работ [10, 19, 20], включая польское исследование RESIST-POL у больных РАГ [17]. Вместе с тем Raff и соавт. связи между ПАД и РИ ПА не обнаружили [14]. Выявленной ранее у больных с контролируемой АГ [10, 21, 22] прямой связи РИ ПА и систолического АД в когорте обследованных нами больных не обнаружено. Возможно, это обусловлено характером антигипертензивной терапии, а также тем, что при неконтролируемой АГ степень сосудистого повреждения определяется уже не столько уровнем систолического АД, сколько выраженностью пульсатильной нагрузки.

Поскольку одной из причин вазоконстрикции может быть нарушение функционирования сосудистого эндотелия, выявленная нами прямая связь РИ ПА с уровнем эндогенного ингибитора NO-синтазы – АДМА представляется вполне логичной и соответствует результатам Calabia и соавт. [23]. Кроме того, нарушение эндотелиальной функции сопровождается уменьшением противовоспалительного и антипролиферативного потенциалов эндотелия, что запускает процессы сосудистого ремоделирования.

По данным нашего исследования, другими факторами, связанными с РИ ПА, были тяжесть и длительность анамнеза СД2, оказывающего непосредственное повреждающее действие на сосудистую стенку. Ранее связь HbA1c с РИ ПА у больных с СД2 наблюдали Kawai и соавт. [21]. Примечательно, что прямая связь РИ ПА с уровнем базальной гликемии при РАГ была выявлена даже у больных без СД2 [17].

Старение также приводит к ремоделированию сосудистой стенки и повышению ее жесткости, что объясняет документированную нами связь РИ ПА с возрастом. Аналогичные данные были получены у больных контролируемой АГ [10, 23–25], СД2 [4], а также при РАГ [17]. Выявленную нами обратную взаимосвязь РИ ПА с ЧСС ранее описывали Mostbeck и коллеги [26]. В ее основе лежит тривиальная обратная зависимость скорости кровотока в диастолу от ее продолжительности.

Согласно полученным нами данным РИ ПА имели прямую корреляционную связь с уровнем вЧСРБ, что согласуется с результатами у больных АГ без СД2 [27], а также у пациентов с ХБП [28] и отражает зависимость сосудистого сопротивления от процессов низкоинтенсивного воспаления и ассоциированных с ним вазоконстрикторными реакциями и профибротическими изменениями.

Вполне закономерна и выявленная нами обратная связь РИ ПА с рСКФ, характеризующая зависимость функционального состояния почек от их кровоснабжения. Ухудшение почечного кровотока может сопровождаться разрежением сосудистого русла и нарушением кровоснабжения канальцевого аппарата почек, что запускает процессы их повреждения. Это подтверждается прямой взаимосвязью РИ ПА с уровнем липокалина-2, являющегося наиболее исследованным индикатором канальцевого повреждения [29].

Одним из важных результатов нашей работы было определение порогового уровня РИ ПА ($\geq 0,693$ усл.ед.), детерминирующего развитие ХБП. Ранее близкие результаты были получены для больных с контролируемой АГ [10, 21], в том числе в сочетании с СД2 [30].

Ассоциацию РИ ПА с альбуминурией, в отличие от исследований у пациентов с контролируемой АГ [10] и больных СД2 [8], мы не обнаружили. Это могло быть

следствием небольшого размера выборки, а также реализацией нефропротективных эффектов длительной терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и метформином [31].

Значимой связи показателей РИ ПА с половой принадлежностью выявлено не было, несмотря на то, что в ряде исследований у женщин были отмечены более высокие значения РИ ПА [5, 21, 22, 32], что также могло быть обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Заключение

Таким образом, более чем у трети больных РАГ в сочетании с СД2 документировано повышение почечного сосудистого сопротивления, тесно связанное с нарушением функционального состояния почек, возрастом, длительностью анамнеза и тяжестью СД2, а также маркерами низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и сосудистой жесткости. Величина РИ ПА

$\geq 0,693$ усл.ед. может рассматриваться в качестве пороговой для диагностики наличия ХБП.

Настоящее исследование было ограничено небольшим количеством больных и оценкой приверженности к лечению по данным опроса.

Практическая значимость настоящего исследования заключается прежде всего в выявлении порога РИ ПА, связанного с прогрессированием ХБП в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД2. Предметом будущих исследований может стать изучение эффективности таргетной терапии в отношении повреждения почек, а также почечного и сердечно-сосудистого прогнозов с влиянием на сосудистую жесткость, эндотелиальную дисфункцию и системное низкоинтенсивное воспаление.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.03.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Demidova T.Yu., Kislyak O.A. Current Guidelines for the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):323–31. [Russian: Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Современные рекомендации о лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):323–31]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-04-06
- Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2021;99(3):S1–87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003
- Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Kohler H, Girndt M. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;22(1):163–70. DOI: 10.1093/ndt/gfl484
- Delsart P, Vambergue A, Ninni S, Machuron F, Lelievre B, Ledieu G et al. Prognostic significance of the renal resistive index in the primary prevention of type II diabetes. The Journal of Clinical Hypertension. 2020;22(2):223–30. DOI: 10.1111/jch.13819
- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y et al. Renal Resistive Index and Cardiovascular and Renal Outcomes in Essential Hypertension. Hypertension. 2012;60(3):770–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196717
- Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally JV et al. Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. Hypertension. 2015;66(2):382–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536
- Afsar B, Elsurur R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2017;11(4):291–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.019
- Hamano K, Nitta A, Ohtake T, Kobayashi S. Associations of Renal Vascular Resistance With Albuminuria and Other Macroangiopathy in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2008;31(9):1853–7. DOI: 10.2337/dc08-0168
- Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. Journal of Human Hypertension. 2007;21(4):291–6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002145
- Adar A, Onalan O, Keles H, Cakan F, Kokturk U. Relationship between Aortic Arch Calcification, Detected by Chest X-Ray, and Renal Resistive Index in Patients with Hypertension. Medical Principles and Practice. 2019;28(2):133–40. DOI: 10.1159/000495786
- Geraci G, Mulè G, Geraci C, Mogavero M, D'Ignoto F, Morreale M et al. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients. European Journal of Preventive Cardiology. 2015;22(4):415–22. DOI: 10.1177/2047487314524683
- Geraci G, Mulè G, Costanza G, Mogavero M, Geraci C, Cottone S. Relationship Between Carotid Atherosclerosis and Pulse Pressure with Renal Hemodynamics in Hypertensive Patients. American Journal of Hypertension. 2016;29(4):519–27. DOI: 10.1093/ajh/hpv130
- Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. Nephrology Dialysis Transplantation. 1999;14(2):360–5. DOI: 10.1093/ndt/14.2.360
- Raff U, Schmidt BM, Schwab J, Schwarz TK, Achenbach S, Bär I et al. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. Journal of Hypertension. 2010;28(3):608–14. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833487b8
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017;956:191–208. DOI: 10.1007/5584_2016_170
- Prejbisz A, Warchol-Celińska E, Florkacz E, Dobrowolski P, Klisiewicz A, Szwench-Pietrasz E et al. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study. Kardiologia Polska. 2016;74(2):142–50. DOI: 10.5603/KP.a2015.0114
- Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. Diabetes. 2006;55(1):234–9. PMID: 16380498
- Hashimoto J, Ito S. Central Pulse Pressure and Aortic Stiffness Determine Renal Hemodynamics: Pathophysiological Implication for Microalbuminuria in Hypertension. Hypertension. 2011;58(5):839–46. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469
- Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Popu-

- lation. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(2):105–12. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.822627
21. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(10):3256–62. DOI: 10.1093/ndt/gfr054
22. Ponte B, Puijlm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I et al. Reference Values and Factors Associated With Renal Resistive Index in a Family-Based Population Study. *Hypertension*. 2014;63(1):136–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02321
23. Calabria J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A et al. The Relationship Between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(3):186–91. DOI: 10.1111/jch.12248
24. Alterini B, Mori F, Terzani E, Raineri M, Zuppiroli A, De Saint Pierre G et al. Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link. *Annali Italiani Di Medicina Interna*. 1996;11(2):107–13. PMID: 8974435
25. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(9):2780–5. DOI: 10.1093/ndt/gfp121
26. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D. Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology*. 1990;175(2):511–3. DOI: 10.1148/radiology.175.2.2183288
27. Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi L et al. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(12):723–30. DOI: 10.1038/jhh.2011.93
28. Lai S, Ciccariello M, Dimko M, Galani A, Lucci S, Cianci R et al. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(5):654–62. DOI: 10.1159/000447934
29. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1012–24. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020
30. Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A. Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):112–8. [Russian: Кошельская О.А., Журавлева О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией высокого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):112–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-112-118
31. Halimi J-M. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*. 2012;38(4):291–7. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.04.001
32. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu Y-P, Gu Y-M et al. Doppler Indexes of Left Ventricular Systolic and Diastolic Flow and Central Pulse Pressure in Relation to Renal Resistive Index. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(4):535–45. DOI: 10.1093/ajh/hpu185

Özden Kutlay¹, Zafer Yalım², Arzu Keskin Aktan¹

¹Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

²Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

INFLAMMATORY BIOMARKERS DERIVED FROM WHOLE BLOOD CELL COUNT IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

<i>Aim</i>	This study aimed to evaluate the potential relationships between atrial fibrillation (AF) and hematological indices, such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV), platelet/lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume/platelet (MPV/PLT), neutrophil/monocyte ratio (NMR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), systemic immune inflammation index (SII, platelet x neutrophil/lymphocytes), and monocyte/high-density lipoprotein ratio (MHR), that can be obtained from the complete blood count (CBC test).
<i>Material and method</i>	This retrospective study included 150 patients aged 40–80 yrs who were diagnosed with AF, and 91 age- and gender-matched controls. Hematological indices and inflammation markers were evaluated.
<i>Results</i>	In the AF group, NLR, PLR, SII, MHR, and MPV/PLT were elevated, and LMR was low. Multivariate regression analysis showed that hematological indices NLR, SII, and MHR were significant, independent, predictive factors for AF. ROC curves revealed the following significant sensitivity and specificity values: NLR 75%, 52.3%; LMR 61.3%, 67.3%; SII 67.4%, 64.6%; MHR 100%, 56%.
<i>Conclusion</i>	NLR, PLR, LMR, SII, MPV/PLT, and MHR may be useful in the early prediction of AF development. It is strongly emphasized that among these variables, MHR, may be the best independent variable that can be used to predict AF.
<i>Keywords</i>	Atrial Fibrillation; MHR; MPV/PLT; NMR; LMR; SII
<i>For citations</i>	Özden Kutlay, Zafer Yalım, Arzu Keskin Aktan. Inflammatory biomarkers derived from whole blood cell count in atrial fibrillation patients. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(8):50–55. [Russian: Озден Кутлай, Зафер Ялым, Арзу Кескин Актан. Биомаркеры воспаления, полученные из подсчета клеток цельной крови, у пациентов с фибрилляцией предсердий. <i>Кардиология</i> . 2023;63(8):50–55].
<i>Corresponding author</i>	Özden Kutlay. E-mail: ozden.2007@gmail.com, ozden.kutlay@afsu.edu.tr

Introduction

The mechanism responsible for the onset of AF is multifactorial, e.g., a prothrombotic state, inflammation, and/or oxidative stress [3]. Recently, there has been a wealth of evidence blaming oxidative stress and inflammation as the cause of AF in metabolically stressed hearts [4]. AF and inflammation are closely linked; inflammation exacerbates AF, and inflammation in the presence of AF creates a negative spiral [5]. Also, it is clear that AF is triggered by structural and electrical remodeling of the atria. Structural remodeling involves atrial fibrosis, which is associated closely with inflammation [6].

Thromboembolism and cerebrovascular events are the most common complications of AF. They cause cardiovascular morbidity and mortality, increase the length of hospital stay, and the number of admissions and exits to and from intensive care units. These complications increase the cost of healthcare [7].

The diagnosis and follow-up of AF are based on the patient's medical history and examination and on findings of electrocardiogram and Holter monitoring. The complete blood count (CBC) is a standard blood test that is performed routinely in the clinical examination of cardiovascular diseases [7]. There is good evidence that the indices obtained by calculating ratios

among lymphocytes, monocytes, neutrophils, and platelets are strongly associated with inflammation. Indeed, scientific interest in the relations between systemic inflammation and CBC indices has increased in the last decade [8]. There have been reports of relationships between the occurrence and recurrence of AF and various indices derived from CBC values [3, 6, 9–11].

Hematological indices associated with inflammation, including the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), the red cell distribution width (RDW), the mean platelet volume (MPV), the monocyte/high-density lipoprotein ratio (MHR), the platelet/lymphocyte ratio (PLR), and the systemic immune inflammation index (SII, platelet x neutrophil/lymphocytes), have been found to be associated with non-valvular AF, cardiac surgery, cardioversion, coronary artery bypass grafting, and AF recurrence after cryoballoon-based catheter ablation [7, 9–15]. Furthermore, there are almost no studies that directly associate AF with the SII, NMR, MPV/PLT or MHR or especially with the LMR [8, 11, 14]. This comprehensive study examined the relationship between AF and various hematological indices (NLR, MPV, PLR, MPV/PLT, NMR, LMR, SII, and MHR) that can be obtained from the CBC, which is an inexpensive and reproducible test routinely used and readily performed in

standard clinical laboratories. This study is unique in its ability to examine the direct relationship between all hematological indices and AF. It compared these hematological indices among themselves and determined which is best for predicting AF.

Material and methods

We examined the files of patients aged 40–80 yrs who applied to the Cardiology Clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University (AHSU) between 01-01-2019 and 01-11-2021 and who were diagnosed with AF. Before the study was initiated, Ethics Committee approval was obtained from AHSU Clinical Research Ethics Committee (decision dated 03.12.2021 and number 2021/558, Ethics Committee Code: 2011-KAEK-2).

Patients diagnosed with AF according to the American Heart Association Guidelines [16] were included in this study. The study sample consisted of a total of 241 individuals, 150 of whom were patients with AF and 91 participants without AF as controls. The inclusion criteria of all patients and controls were ECGs and transthoracic echocardiography during routine examinations in the Cardiology Clinic of AHSU Faculty of Medicine. The history and physical examination records of the patients with AF and those of the control group were examined in detail. The demographic data, e.g., age and gender, of the AF patients and the control patients were obtained from the patients' files along with their clinical characteristics, e.g., smoking, anticoagulant use, hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure, dyslipidemia, cerebrovascular accident, and myocardial infarction history. The inclusion criteria for the AF group was a diagnosis of AF. For the control group, those outside the age range of 40–80 yrs and those with conditions associated with inflammation, acute coronary syndrome, cardiothoracic surgery, valvular heart diseases, thyroid diseases, autoimmune and inflammatory diseases, pregnancy, malignancy, and infection were excluded. All control patients were required to have no history of bleeding, and to have normal blood cell count, sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), and sinus rhythm.

Statistical analysis

The data were analyzed statistically with SPSS 21.0 Software for Windows. Qualitative data were compared with the chi-square test. All data were tested for normal distribution with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Comparisons of variables between two groups (control vs. AF) were made with a parametric, independent t-test procedure or the non-parametric, Wilcoxon procedure. Binary logistic regression analysis was used to determine whether the hematological indices (NLR, PLR, MPV/PLT, NMR, LMR, SII, MHR) were associated with AF. Variables with $p < 0.10$ in the univariate analysis were included in a multivariate, binary logistic-regression analysis in which the Hosmer-Lemeshow test was

Table 1. Baseline characteristics of the subjects

Parameters	Control (n = 91)	AF (n = 150)	Total (n = 241)	P
Gender				
Female	44 (48.4)	82 (54.7)	126 (52.3)	0.341 *
Male	47 (51.6)	68 (45.3)	115 (47.7)	
Age (yr)	65.03±9.95	66.14±9.87	65.72±9.89	0.34 #
Smoking	19 (20.9)	35 (29.9)	54 (25.7)	0.161 *
Hypertension	28 (30.8)	56 (38.1)	84 (35.3)	0.25 *
Diabetes mellitus	36 (39.6)	54 (40)	90 (39.8)	0.947 *
Congestive heart failure	8 (8.8)	24 (16.6)	32 (13.6)	0.09 *
Cerebrovascular accident	1 (1.1)	7 (4.9)	8 (3.4)	0.125 *
Dyslipidemia	15 (16.5)	17 (12.1)	32 (13.9)	0.351 *
Myocardial infarction	0 (0)	6 (4.1)	6 (2.8)	0.09 *
Anticoagulant drugs	18 (20.9)	102 (72.9)	120 (53.1)	< 0.001 *

Data are number (percentage) or mean±standard deviation.

* Chi-square test. #Mann-Whitney U test.

used for goodness-of-fit. The results of these analyses are presented as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). The optimal cut-off values of NLR, LMR, SII, and MHR were determined by receiver operating characteristics (ROC) curve analysis and identified as the values that maximized the Youden Index (sensitivity + specificity – 1). P values < 0.05 were used as the level of statistical significance.

Results

General characteristics of the study population

The general characteristics of the study population are presented in Table 1. Except for the use of anticoagulants, all other clinical characteristics did not differ significantly between the groups.

Clinical characteristics of the AF and control groups

The clinical characteristics of the subjects are shown in Table 2. Compared to the control group, heart rate, hemoglobin, leukocytes, neutrophil, monocytes, MPV, RDW-CV, sedimentation, CRP, NLR, PLR, SII, MHR, and MPV/PLT were significantly higher in the AF group, while HDL and LMR were lower.

Univariate and multivariate analysis of hematological indices as predictors for AF

Table 3 shows univariate and multivariate analyses of predictive factors for AF. Univariate regression analysis showed that NLR (OR: 1.326; 95% CI: 1.082–1.624;

Table 2. Clinical characteristics of AF patients and controls

Parameters	Control (n = 91)	AF (n = 150)	Total (n = 241)	*p
Systolic blood pressure (mmHg)	134.53 ± 16.81	129.45 ± 17.51	132.27 ± 17.34	0.359
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.21 ± 13.02	77.03 ± 10.65	77.8 ± 11.31	0.177
Heart rate (beats/min)	75.53 ± 10.03	85.63 ± 17.67	83.33 ± 16.77	< 0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.56 ± 2.03	13.25 ± 1.91	13 ± 1.98	0.012
Lymphocyte (103/μl)	1.97 ± 0.91	1.87 ± 0.88	1.91 ± 0.89	0.407
Leukocyte (103/μl)	6.45 ± 1.18	7.81 ± 2.39	7.44 ± 2.21	< 0.001
Neutrophil (103/μl)	4.07 ± 1.06	5.19 ± 1.96	4.86 ± 1.82	< 0.001
Eosinophil (103/μl)	0.13 ± 0.07	0.14 ± 0.1	0.14 ± 0.10	0.503
Basophil (103/μl)	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.03	0.04 ± 0.03	0.369
Monocyte (103/μl)	0.5 ± 0.14	0.64 ± 0.21	0.6 ± 0.2	< 0.001
Platelet (103/μl)	229.13 ± 39.81	243.27 ± 74.07	239.08 ± 66.01	0.076
MPV (fl)	9.70 ± 1.08	10.55 ± 1.03	10.25 ± 1.12	< 0.001
RDW-CV (%)	12.85 ± 0.66	14.71 ± 1.99	14.48 ± 1.97	< 0.001
HDL (mg/dl)	50.81 ± 7.31	41.13 ± 10.93	43.6 ± 10.96	< 0.001
Sedimentation (mm/hr)	9.54 ± 5.59	24.25 ± 17.81	22.85 ± 17.56	< 0.001
CRP (mg/dl)	0.24 ± 0.15	3.96 ± 5.52	3.4 ± 5.26	< 0.001
NLR	2.54 ± 1.49	3.39 ± 2.1	3.15 ± 1.98	0.005
PLR	134.68 ± 55.89	157.41 ± 80.74	150.74 ± 74.9	0.046
NMR	8.49 ± 3.7	8.4 ± 3.08	8.42 ± 3.25	0.859
LMR	4.01 ± 1.7	3.19 ± 1.83	3.47 ± 1.83	0.001
SII	551.78 ± 291.76	817.86 ± 553.08	757.64 ± 517.38	< 0.001
MHR	0.01 ± 0.003	0.017 ± 0.007	0.015 ± 0.007	< 0.001
MPV/PLT	0.044 ± 0.009	0.05 ± 0.021	0.048 ± 0.018	0.046

Data are mean ± standard deviation. *Independent samples t test. MPV, mean platelet volume; RDW-CV, red blood cell distribution width-coefficient of variation; HDL, high density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; PLR, platelet/lymphocyte ratio; NMR, neutrophil/monocyte ratio; LMR, lymphocyte/monocyte ratio; SII, systemic inflammatory index (platelet x neutrophil/lymphocyte); MHR, monocyte/HDL ratio; MPV/PLT, MPV/platelet ratio.

p=0.007), PLR (OR: 1.005; 95% CI: 1.001–1.009; p=0.049), LMR (OR: 0.785; 95% CI: 0.672–0.916; p=0.002), SII (OR: 1.002; 95% CI: 1.001–1.003; p=0.005), MHR (OR: 2.603; 95% CI: 1.762–3.840; p<0.001), and MPV/PLT (OR: 1.004; 95% CI: 1.001–1.006; p=0.05) were potential predictive factors for AF. Multivariate regression analysis identified NLR (OR: 0.764; 95% CI: 0.568–0.991; p=0.042),

SII (OR: 1.014; 95% CI: 1.001–1.026; p=0.03), and MHR (OR: 2.352; 95% CI: 1.184–4.815; p=0.01) as independent predictive factors for AF.

ROC Curve Analyses of hematological indices in predicting AF

Figure 1 and Table 4 show ROC curves and prognostic accuracy of derived hematological indices. The ROC curves

Table 3. Univariate and multivariate analyses of predictive factors for AF

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
NLR	1.326	1.082–1.624	0.007	0.764	0.568–0.991	0.042
PLR	1.005	1.001–1.009	0.049	1.011	0.989–1.033	0.318
NMR	0.991	0.901–1.090	0.858	-	-	-
LMR	0.785	0.672–0.916	0.002	1.821	0.919–3.606	0.086
SII	1.002	1.001–1.003	0.005	1.014	1.001–1.026	0.03
MHR	2.603	1.762–3.840	<0.001	2.352	1.184–4.815	0.01
MPV/PLT	1.004	1.001–1.006	0.05	0.996	0.987–1.004	0.395

OR, odds ratio; CI, confidence interval; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; PLR, platelet/lymphocyte ratio; NMR, neutrophil/monocyte ratio; LMR, lymphocyte/monocyte ratio; SII, systemic inflammatory index (platelet x neutrophil/lymphocyte); MHR, monocyte/HDL ratio; MPV/PLT, mean platelet volume/platelet ratio.

revealed that the optimal cut off value of NLR was 2.78 with a sensitivity of 75% and a specificity of 52.3%; the optimal cutoff value of LMR was 3.494 with a sensitivity of 61.3% and a specificity of 67.3%; the optimal cutoff value of SII was 533.4 with a sensitivity of 67.4% and a specificity of 64.6%; the optimal cutoff value of MHR was 0.015 with a sensitivity of 100% and a specificity of 56%.

Discussion

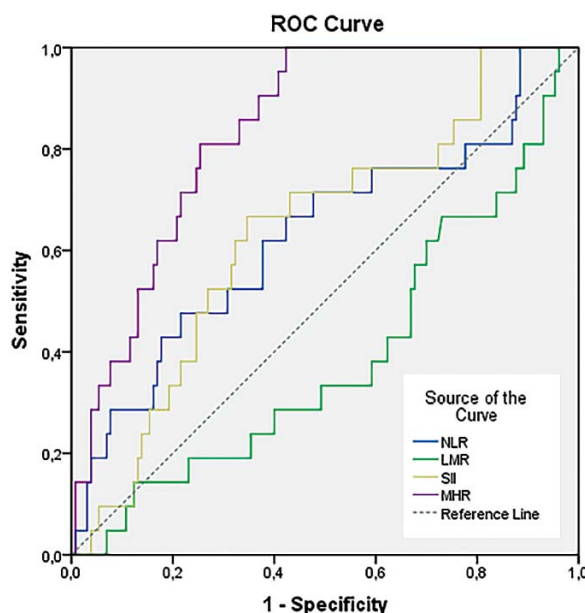
AF is the most common atrial arrhythmia affecting patients' quality of life. AF can cause serious complications, e.g., heart failure and stroke [6, 9, 10]. Inflammation and oxidative stress, which are considered to be associated with the onset of AF, trigger AF by reshaping the atria structurally and electrically [6, 17]. Inflammatory factors cause the emergence and re-entry of ectopic activity contributing to the initiation and maintenance of AF. Inflammatory biomarkers are characteristic of AF; therefore, anti-inflammatory treatment strategies reduce the risk of AF [6]. However, the results of current therapeutic approaches and preventive treatments for AF have been disappointing.

In the present study, although the NLR, PLR, SII, MHR, and MPV/PLT, were found to be elevated in patients with AF, the LMR was low. Multivariate logistic regression analysis showed that, among these variables, NLR, LMR, SII, and MHR were the best predictors of AF.

The lymphocyte count did not differ significantly in the AF group, but leukocytes, neutrophils, and NLR were higher in AF. The numbers of leukocytes and their subtypes are accepted as markers of inflammation and stress in various diseases [10]. Since neutrophil and lymphocyte counts change in the presence of inflammation, NLR is an index of systemic inflammation. NLR is used in the differential diagnosis of diseases or in the prediction of prognosis [18, 19]. For this reason, NLR has emerged as a novel systemic inflammatory marker in the prognostic follow-up of cardiovascular diseases.

A previous study reported that increased monocytes and NLR were associated with the prevalence of AF [10]. That study found that NLR could be a predictor of early recurrence of AF in patients who undergo radiofrequency catheter ablation [10]. In another study on AF, increased NLR after coronary artery bypass grafting was identified as a risk marker

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves



NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte/monocyte ratio; SII, systemic inflammatory index (platelet $\times$ neutrophil/lymphocyte); MHR, monocyte/HDL ratio.

for AF [20]. However, some other reports contradicted these conclusions [12, 13].

The development of thromboembolism, which can be AF's fatal complication, is also associated with inflammatory activity [21]. Blood stagnates in the atria during AF, and the slowly flowing blood easily contributes to atrial thrombus formation. For this reason, the incidence of stroke and systemic embolism in AF patients is very high [14]. MPV is an important indicator of platelet activity since it reflects granule secretion and thromboxane synthesis in platelets. Elevating MPV is considered a risk marker for thrombogenesis in AF [6]. MPV and MPV/PLT were found to be high in patients with nonvalvular AF and with acute ischemic stroke [22]. In this context, the significant increase in MPV and MPV/PLT in the AF group in our study is consistent with previous studies [22].

In the present study, the platelet count and the PLR ratio differed significantly in the AF and the control group and were higher in AF. PLR is predicted to be a potential marker that can be employed to detect inflammation [23]. Zhang et al. stated that high PLR is associated with poor prognosis in

Table 4. ROC curves and prognostic accuracy of the derived hematological indices

Risk Factor	AUC	95% CI	p	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)
NLR	0.646	0.562-0.73	0.001	> 2.78	75	52.3
LMR	0.659	0.584-0.734	< 0.001	< 3.494	61.3	67.3
SII	0.662	0.574-0.749	0.001	> 533.4	67.4	64.6
MHR	0.797	0.731-0.863	< 0.001	> 0.015	100	56

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte/monocyte ratio; SII, systemic inflammatory index (platelet $\times$ neutrophil/lymphocyte); MHR, monocyte/HDL ratio.

cardiovascular diseases. High PLR in the preoperative period may not only prepare the ground for the formation of AF in the postoperative period but may also increase the existing inflammation or exacerbate existing AF [24].

SII, the novel parameter for AF was initially defined in oncological studies as a prognostic inflammatory marker in infective endocarditis recently [11]. Studies conducted to understand the possible relations between AF and SII are limited. Bagci et al. speculated that SII can be used as one of the independent predictors in new-onset AF after ST-segment elevation myocardial infarction [25]. The findings of the present study indicate that a high SII is significantly associated with AF risk. To the best of our knowledge, this is the first study to examine the relation between SII and AF.

The activation of monocytes plays important roles in chronic inflammation and cardiovascular diseases, including AF. Increased monocyte count and AF were reported to be associated with each other [10]. LMR, like other index, is a marker of systemic inflammation that is inexpensive for routine use and easily calculated from a white blood cell test. LMR was proven to be a prognostic factor in patients with malignancy and tuberculosis [23]. It was argued in a recent study that LMR is an independent risk factor for cardiovascular diseases and a predictor of lesion severity in coronary artery disease [26]. Zhang et al. speculated that LMR would be a systematic inflammatory predictor for patients who have cardiovascular disease [24]. However, there is no direct evidence regarding a relation between LMR and AF [24, 26]. A study conducted by Yu et al. was the first to explain the association between AF and LMR [27]. In that study, the relation between LMR and mortality in patients with AF was questioned. In this respect, low LMR was associated with a risk of mortality in patients with AF [27]. According to the findings of the study, although the monocyte count was elevated in AF, the LMR ratio was low. In our study, LMR was low in the patient group with AF. Although the control group and patients diagnosed with AF were compared in our study, LMR was low in the patient group with AF, similar to this study [27].

Monocytes are the primary sources of proinflammatory and prooxidant cytokines in inflammation [14, 28]. The result obtained by dividing the number of circulating monocytes by HDL cholesterol is the MHR. The MHR has been proposed as a new inflammatory biomarker and a prognostic indicator for cardiovascular diseases based on the pro-inflammatory effect of monocytes and the anti-inflammatory effect of HDL [29]. As a new indicator, MHR has been investigated in a limited number of cardiovascular diseases in which inflammation and oxidative stress are common, including AF [18, 25]. Although MHR has a prognostic value in paroxysmal AF, reports of MHR in AF after radiofrequency ablation are conflicting [14].

One of these studies suggested that MHR could be used as a predictor of AF recurrence after cryoballoon-based catheter ablation [15]. In another study, it was noted that MHR is also important in predicting the development of AF after coronary artery bypass grafting [14]. Among the inflammation indices examined in the current study, MHR was found to be the best predictor of AF risk. In fact, increased MHR in AF patients was the most powerful and independent predictor of AF among the hematological indices examined. In clinical practice, using MHR can identify high-risk patients for AF early, and, thus, this can reduce unnecessary interventions.

Red cell distribution width (RDW) is a measure of the variation in the sizes of erythrocytes and is routinely obtained in the CBC. An increased RDW shows chronic inflammation, and the presence of anisocytosis, which reflects high oxidative stress. It was reported previously that RDW increases in hypertensive patients with new-onset and recurrent AF [3, 7, 9]. In the present study, RDW values were higher in the AF group, which is consistent with the literature.

Although CRP has a high sensitivity to inflammation, it is a non-specific marker. Clinical data have shown a significant relationship between CRP and AF [21, 30]. It was reported that CRP can indicate the possibility of developing new-onset AF since plasma CRP is increased in patients with AF when compared to patients who are in sinus rhythm [11]. CRP is employed as systemic inflammation markers in routine clinical follow-up. In the current study, these variables were in the reference range for the control group, but they were higher in the AF group. This was similar to the findings of previous studies [11, 30].

Conclusion

Some of the hematological inflammatory indices evaluated in this report have been associated in previous studies of AF developing after cardiac surgery, cardioversion, and catheter ablation. It has been suggested that these indices can be used in the predetermination of AF and in the follow-up prognosis. However, in this study for the first time, we found that MHR is more powerful than other hematological indices for predicting AF.

Limitations of the study

This study is retrospective, and it has some additional, potential limitations. The number of subject in the study was statistically sufficient, but the fact that this study was conducted in a single center prevented it from reaching a larger sample size. Therefore, subtyping of AF could not be done.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 25/10/2022

REFERENCES

1. European Society of Cardiology. Atrial fibrillation treatment guideline. Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2010;38(Suppl 4):1–65. [Av. at: https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TK-DA_38_80_1_65.pdf]
2. Oto A. TSC Guidelines on Diagnosis And Management of Atrial Fibrillation. Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2003;31(12):737–61. [Av. at: https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_31_12_737_761.pdf]
3. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Sabashnikov A, Popov A-F, Mirhosseini SJ, Liu T et al. Prediction of New-Onset and Recurrent Atrial Fibrillation by Complete Blood Count Tests: A Comprehensive Systematic Review with Meta-Analysis. Medical Science Monitor Basic Research. 2017;23:179–222. DOI: 10.12659/MSMBR.903320
4. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. Cardiovascular Diabetology. 2017;16(1):120. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9
5. Ihara K, Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. Frontiers in Physiology. 2022;13:862164. DOI: 10.3389/fphys.2022.862164
6. Zhou X, Dudley SC. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020;7:62. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00062
7. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Popov A-F, Sabashnikov A, Mirhosseini SJ, Liu T et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. Kardiologia Polska. 2018;76(1):107–18. DOI: 10.5603/KP.a2017.0179
8. Zinellu A, Paliogiannis P, Sotgiu E, Mellino S, Mangoni AA, Zinellu E et al. Blood Cell Count Derived Inflammation Indexes in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Lung. 2020;198(5):821–7. DOI: 10.1007/s00408-020-00386-7
9. Sarıkaya S, Şahin Ş, Akyol L, Börekçi E, Yılmaz YK, Altunkaş F et al. Is there any relationship between RDW levels and atrial fibrillation in hypertensive patient? African Health Sciences. 2014;14(1):267–72. DOI: 10.4314/ahs.v14i1.41
10. Suzuki H, Ohira T, Takeishi Y, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S et al. Association between atrial fibrillation and white blood cell count after the Great East Japan Earthquake: An observational study from the Fukushima Health Management Survey. Medicine. 2021;100(6):e24177. DOI: 10.1097/MD.00000000000024177
11. Dey S, Kashav R, Kohli JK, Magoon R, ItiShri, Walian A et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Outcome After Elective Off-Pump CABG: A Retrospective, Single-Center Study. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2021;35(8):2397–404. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.092
12. Aribas A, Akilli H, Gul EE, Kayrak M, Demir K, Duman C et al. Can neutrophil/lymphocyte ratio predict recurrence after electrical cardioversion in non-valvular atrial fibrillation? The Anatolian Journal of Cardiology. 2013;13(2):123–30. DOI: 10.5152/akd.2013.036
13. Güngör B, Özcan KS, Erdinler İ, Ekmekçi A, Alper AT, Osmonov D et al. Elevated levels of RDW is associated with non-valvular atrial fibrillation. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2014;37(4):404–10. DOI: 10.1007/s11239-013-0957-1
14. Chen S, Zhang M, Zheng M, Liu F, Sun L, Bao Z et al. The preablation monocyte/ high density lipoprotein ratio predicts the late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency ablation. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):401. DOI: 10.1186/s12872-020-01670-3
15. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Çay S et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. Europace. 2015;17(12):1807–15. DOI: 10.1093/europace/euu291
16. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijs HJ, Frye RL et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee to Develop Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(4):1231–65. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01587-X
17. Chen P, Chen J, Xie X, Zhu J, Xia L. Eosinophils in patients with lone atrial fibrillation. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2017;40(8):955–8. DOI: 10.1111/pace.13146
18. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. Journal of Hepatology. 2013;58(1):58–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.017
19. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2016;22(5):405–11. DOI: 10.1177/1076029615569568
20. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, Kul Ş, Erdoğan E, Tasal A et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Journal of the Neurological Sciences. 2013;324(1–2):49–52. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.032
21. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. Nature Reviews Cardiology. 2015;12(4):230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
22. Zhu N, Shu H, Jiang W, Wang Y, Zhang S. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in nonvalvular atrial fibrillation stroke and large artery atherosclerosis stroke. Medicine. 2020;99(28):e21044. DOI: 10.1097/MD.00000000000021044
23. Feng J-F, Huang Y, Chen Q-X. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. World Journal of Surgical Oncology. 2014;12(1):58. DOI: 10.1186/1477-7819-12-58
24. Zhang H, Li J, Chen X, Wu N, Xie W, Tang H et al. Association of Systemic Inflammation Score With Atrial Fibrillation: A Case-Control Study With Propensity Score Matching. Heart, Lung and Circulation. 2018;27(4):489–96. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.04.007
25. Bağcı A, Aksoy F. Systemic immune-inflammation index predicts new-onset atrial fibrillation after ST elevation myocardial infarction. Biomarkers in Medicine. 2021;15(10):731–9. DOI: 10.2217/bmm-2020-0838
26. Wen Y, Zhan X, Wang N, Peng F, Feng X, Wu X. Monocyte/Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. Mediators of Inflammation. 2020;2020:9852507. DOI: 10.1155/2020/9852507
27. Yu Y, Wang S, Wang P, Xu Q, Zhang Y, Xiao J et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with atrial fibrillation: A propensity score matching analysis. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2022;36(2):e24217. DOI: 10.1002/jcla.24217
28. Ulus T, Isgandarov K, Yilmaz AS, Vasi I, Moghanchizadeh SH, Mutlu F. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Aging Clinical and Experimental Research. 2018;30(12):1475–82. DOI: 10.1007/s40520-018-0926-9
29. Itani HA, Jaffa MA, Elias J, Sabra M, Zakka P, Ballout J et al. Genomic and Proteomic Study of the Inflammatory Pathway in Patients With Atrial Fibrillation and Cardiometabolic Syndrome. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020;7:613271. DOI: 10.3389/fcvm.2020.613271
30. Shao Q, Chen K, Rha S-W, Lim H-E, Li G, Liu T. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. Archives of Medical Research. 2015;46(3):199–206. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.03.011

Ferhat Siyamend Yurdam¹, Mehmet Kış², Yusuf Demir¹,
Eren Ozan Bakır¹, Onur Akhan³, Tuncay Güzel⁴

¹ Bakırçay University Çiglı Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Izmir, Turkey

² Dokuz Eylül University, Department of Cardiology, Izmir, Turkey

³ Bilecik Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Bilecik, Turkey

⁴ Health Science University Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Diyarbakır, Turkey

PREDICTORS OF CORONARY TORTUOSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME

<i>Aim</i>	Coronary artery tortuosity is a common coronary angiographic finding. This tortuosity can cause myocardial ischemia even in the absence of significant coronary artery stenosis. Our aim was to compare the demographic, clinical and echocardiographic features of patients with chronic coronary syndrome (CCS) and with and without coronary artery tortuosity.
<i>Material and methods</i>	361 patients who underwent elective coronary angiography (CAG) due to CCS were included in the study. These patients divided into two groups, those with coronary tortuosity (Group 1) and those without (Group 2). Univariable and multivariable logistic regression analysis was performed to identify predictors associated with coronary artery tortuosity.
<i>Results</i>	The mean age of the 361 CCS patients (44% female; 56% male) was 56.7±11.5 years. In the univariable regression analysis, age, female sex, hypertension (HT), PR interval, QTc interval, ST/T segment changes, left ventricle diastolic dysfunction (LVDD), left ventricle hypertrophy (LVH) were identified as predictors of coronary tortuosity. In the multivariable regression analysis, age (OR: 1.059; 95%CI: 1.032–1.087, p<0.001) and hypertension (OR: 0.484; 95%CI: 0.278–0.843, p=0.01) were identified as independent predictors of coronary tortuosity.
<i>Conclusion</i>	Coronary artery tortuosity is an angiographic finding that develops as a result of adaptive mechanisms in the heart and can cause myocardial ischemia. Predictors of coronary artery tortuosity in patients with CCS were long PR and QTc intervals, ST/T segment changes, LVH, LVDD, advanced age, and female gender. Evaluation of these demographic, electrocardiographic, and echocardiographic data may help clinicians to anticipate coronary artery tortuosity in patients with CCS and to be precautionary for PCI.
<i>Keywords</i>	Chronic coronary syndrome; coronary tortuosity; coronary angiography; clinical features, predictors
<i>For citations</i>	Ferhat Siyamend Yurdam, Mehmet Kış, Yusuf Demir, Eren Ozan Bakır, Onur Akhan, Tuncay Güzel. Predictors of coronary tortuosity in patients with chronic coronary syndrome. Kardiologiia. 2023;63(8):56–61. [Russian: Ферхат Сияменд Юрдам, Мехмет Киш, Юсуф Демир, Эрен Озан Бакыр, Онур Ахан, Тунджай Гюзель. Предикторы извитости коронарных артерий у больных с хроническим коронарным синдромом. Кардиология. 2023;63(8):56–61].
<i>Corresponding author</i>	Ferhat Siyamend Yurdam. E-mail: fyurdam83@hotmail.com

Introduction

Coronary artery disease (CAD), characterized by accumulation of atherosclerotic plaque in the epicardial arteries, is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide [1]. Patients with stable angina pectoris or with angina equivalent symptoms/signs as defined in the 2019 ESC Chronic Coronary Syndrome (CCS) Guidelines are referred to as having CCS [1].

Coronary angiography (CAG) is considered the gold standard test for the diagnosis of CAD. CAG shows that approximately half of patients with evidence of myocardial ischemia, typically chest pain, have no occlusive lesion in their coronary arteries or have less than 40% stenosis of a coronary artery [2]. It is thought that coronary tortuosity alters coronary flow, and reduces perfusion pressure distal

to the tortuous segment. This may subsequently lead to myocardial ischemia [3, 4]. However, the mechanisms related to how tortuosity develops in the coronary arteries have not been fully elucidated [5].

Coronary tortuosity correlates with clinical conditions such as CAD, diabetes mellitus (DM), HT, and age [6]. The relationship between atherosclerosis and coronary artery tortuosity has been investigated, and it was observed that shear stress caused by blood flow flowing through the tortuous segment accelerated atherosclerosis and increased plaque in that segment [7]. In another study, tortuous and non-tortuous coronary artery segments were compared, and no difference in atherosclerotic stenosis was detected [8]. The current study compared the demographic, clinical, and

echocardiographic characteristics of CCS patients with and without coronary artery tortuosity.

Material and methods

Study design and inclusion-exclusion criteria

This retrospective, observational study initially included 680 patients who applied to cardiology outpatient clinics between August, 2022 and January, 2023 and who underwent CAG with the diagnosis of CCS based on non-invasive tests. A total of 361 patients >18 yrs of age and with optimal CAG images were finally included in the study. Patients <18 yrs of age, with obstructive stenosis (>50%) on CAG, with a history of coronary artery bypass graft (CABG), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), or severe kidney and liver failure were excluded from the study. Written, informed consent was obtained from all subjects.

The Non-Interventional Ethics Committee approved the study (decision number 2022/828). The patient inclusion flowchart is shown in Figure 1.

Smoking was defined as active use according to the patient's history. Hypertension (HT), which was one of the comorbid diseases, was defined as blood pressure (BP) above 140/90 mmHg with repeated measurements or the use of oral antihypertensive drugs. Chronic renal failure (CRF) was defined as glomerular filtration rate below 60 ml/min, and hyperlipidemia (HPL) was defined as total cholesterol >200, LDL >130, or triglyceride >150 mg/dl.

Laboratory definitions

BP, measured by digital sphygmomanometer, and standard electrocardiogram (ECG) recorded at the outpatient admission were noted from hospital records. Heart rate, PR interval, QTc interval ($QT/\sqrt{RR}$), presence of bundle branch block, and ST/T segment changes were evaluated from the ECG. Body mass index was calculated as $\text{weight}/\text{height}^2$.

In all patients, the CAG procedure was performed with the standard Judkins technique. CAG images were evaluated on the ExtremePACS system retrospectively by two cardiologists who were blinded to the study. The left coronary arteries were observed from the right cranial and caudal positions, and the right coronary artery from the left oblique and cranial position. Obstructive CAD was defined as more than 50% stenosis in any coronary artery. Coronary artery tortuosity was defined as three or more curves with an angle >45 degrees in the trunk of any of the epicardial coronary arteries at any time during the cardiac cycle [9]. Coronary angiography images and ECGs of two patients with and without coronary tortuosity are shown in Figures 2 and 3, respectively.

Figure 1. Patient inclusion flowchart

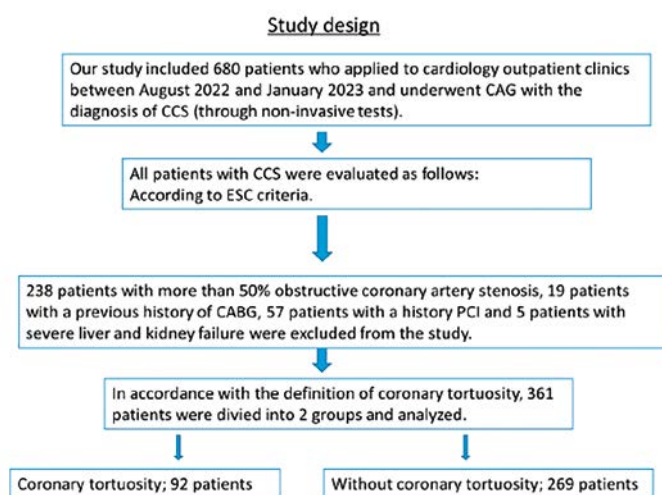


Figure 2. Demonstrative angiography and ECG image of a patient with coronary tortuosity

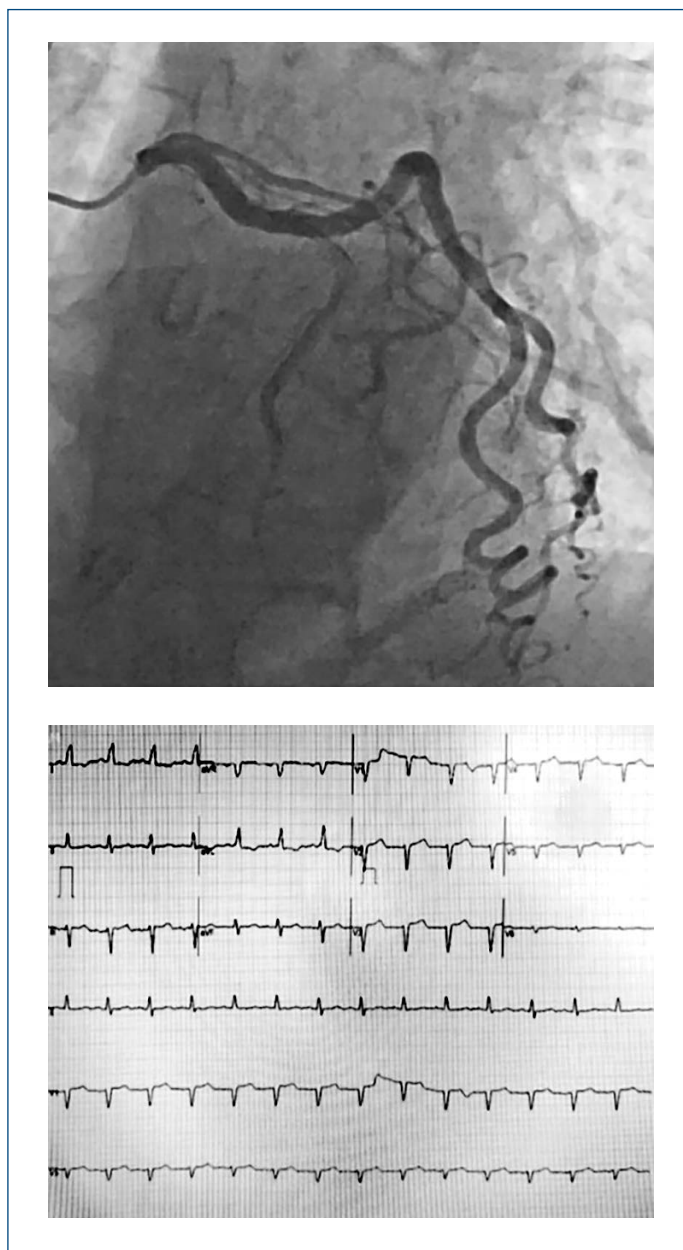
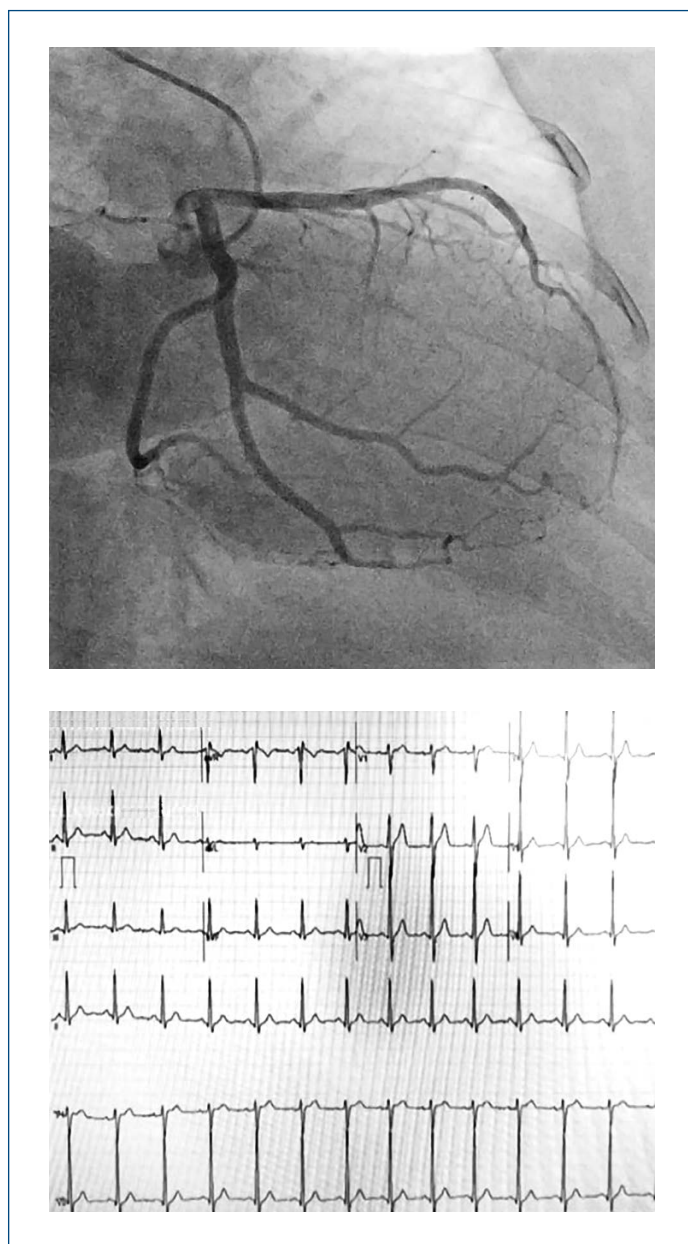


Figure 3. Demonstrative angiography and ECG image of a patient without coronary tortuosity



Demographic data, comorbid disease information, routine blood test values, and transthoracic echocardiography data were recorded from the hospital data record system. The patients divided into two groups: Group 1, with coronary tortuosity; Group 2, without coronary tortuosity.

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics 24.0 Program SPSS (Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. Distribution normality analysis of continuous variables was evaluated according to Kolmogorov Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Normally distributed, continuous variables were analyzed with Student's *t* test and are presented as mean and standard deviation (SD). Continuous variables that are not normally distributed are presented as median and interquartile range

(IQR) (Q1-Q3) and compared with the Mann-Whitney *U* test. Categorical variables are reported as numbers and frequencies and were analyzed with Pearson Chi-square and Fisher's exact tests. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed for prediction of coronary artery tortuosity. *p* values < 0.05 were considered significant.

Results

The clinical, demographic, and comorbid conditions of the patients are presented in Table 1. The mean age of the 361 CCS patients (44% female) was 56.7 ± 11.5 yrs. The mean age of the Group 1 patients was significantly greater than that of the Group 2 patients (63.1 ± 11.5 yrs vs 54.5 ± 10.6 yrs, $p < 0.001$). There were more females in Group 1 than in Group 2 (54% vs 41%, $p = 0.02$). No statistically significant differences were found between the two groups for clinical and demographic characteristics. Of the comorbid diseases, only HT was significantly higher in Group 1 than in Group 2 (45% vs 25%, $p < 0.001$). The PR and QTc intervals were significantly longer in Group 1 than in Group 2 (152 msec vs 142 msec, $p = 0.007$ and 419 msec vs 408 msec, $p = 0.003$). ST/T segment changes was seen significantly more frequently in Group 1 than in Group 2 (37% vs 26%, $p = 0.04$). LVH and LVDD were present significantly more frequently in Group 1 than in Group 2 (34% vs 22%, $p = 0.03$ and 51% vs 32%, $p = 0.001$). Among the left ventricular wall thickness measurements, the posterior wall thickness was significantly thicker in Group 1 than in Group 2 (11 mm vs 10 mm, $p = 0.03$). The drugs used by the patients during the study, and the results of routine hematological and biochemical blood analyses are presented in Table 2.

Results of the univariate and multivariable regression analyses for predicting coronary tortuosity in patients with CCS are shown in Table 3. In the univariate regression analysis, age, female sex, HT, PR interval, QTc interval, ST/T segment changes, LVDD, and LVH were detected as predictors of coronary tortuosity. In the multivariable regression analysis, age, female sex, HT, PR interval, ST/T segment changes, LVDD, and LVH were found to be independent predictors of coronary tortuosity.

Discussion

The main finding of this study is, as a result of multivariate logistic regression analysis, HT and age are predictors of coronary tortuosity in patients with CCS. Although the pathophysiological mechanisms of coronary tortuosity have not been clearly explained by previous studies, coronary tortuosity is an angiographic finding encountered frequently (approximately 12–40%) to be neglected [10, 11]. While Gaibazzi et al. [12] found the prevalence of coronary tortuosity to be 27.3%, Yang et al. [13] found it to be 37.5%.

Table 1. Demographic data, comorbidities and clinical features of the patients

Variable	Group 1 (n=92)	Group 2 (n=269)	Total (n=361)	p value
Age, yrs	63.1±11.5	54.5±10.6	56.7±11.5	<0.001
Females	50 (54)	109 (41)	159 (44)	0.02
Comorbidities				
Hypertension	41 (45)	67 (25)	108 (30)	<0.001
Diabetes mellitus	28 (30)	64 (24)	92 (25)	0.21
Hyperlipidemia	36 (39)	94 (35)	130 (36)	0.47
CRF	7 (8)	8 (3)	15 (4)	0.054
Smoking	32 (35)	69 (26)	101 (28)	0.09
CVD or TIA	6 (7)	7 (3)	13 (4)	0.08
CHF	10 (11)	27 (10)	37 (10)	0.82
Anemia	5 (5)	14 (5)	19 (5)	0.93
Systolic BP, mmHg	128 (118-134)	128 (117-135)	128 (117-135)	0.71
Diastolic BP, mmHg	72 (68-80)	70 (65-80)	72 (65-80)	0.32
BMI, kg/m ²	25.6 (23.5-27.9)	25.8 (22.4-29.1)	25.8 (22.8-29)	0.99
ECG findings				
Heart rate, beat/min	74 (69-83)	74 (67-82)	74 (68-80)	0.58
RBBB	12 (13)	22 (8)	34 (9)	0.17
LBBB	7 (8)	21 (8)	28 (8)	0.95
PR interval, ms	152 (137-166)	142 (130-160)	146 (130-162)	0.007
QTc interval, ms	419 (402-446)	408 (390-426)	410 (393-436)	0.003
ST/T segment changes	34 (37)	69 (26)	103 (29)	0.04
Echocardiographic findings				
LVEF, %	60 (54-60)	60 (55-60)	60 (55-60)	0.72
LVH	31 (34)	60 (22)	91 (25)	0.03
LVDD	47 (51)	86 (32)	133 (37)	0.001
LVEDD, mm	48 (46-52)	48 (45-51)	48 (45-51)	0.31
LVESD, mm	30 (25-36)	29 (25-33)	29 (25-33)	0.34
IVS thickness, mm	11 (10-12)	10 (9-12)	10 (10-12)	0.14
PW thickness, mm	11 (10-13)	10 (9-12)	10 (9-12)	0.03

Data are number (percentage), mean±SD, or median and IQR (Q1-Q3). Group 1, coronary tortuosity (+); Group 2, coronary tortuosity (-). n, number of patients; SD, standard deviation; CRF, chronic renal failure; CVD, cerebrovascular disease; TIA, transient ischemic attack; CHF, chronic heart failure; BMI, body mass index; ECG, electrocardiogram; RBBB, right bundle branch block; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVH, left ventricle hypertrophy; LVDD, left ventricle diastolic dysfunction; LVEDD, left ventricle end diastolic diameter; LVESD, left ventricle end systolic diameter; IVS, interventricular septum; PW, posterior wall.

Table 2. Hematological-biochemical laboratory values of the patients and their medications

Variable	Group 1 (n=92)	Group 2 (n=269)	Total (n=361)	p value
Prescribed drugs				
Beta-blockers	41 (45)	100 (37)	141 (39)	0.21
ACE inhibitors	28 (30)	87 (32)	115 (32)	0.74
AT receptor blockers	17 (18)	41 (15)	58 (16)	0.47
Non-dhp CCBs	6 (7)	16 (6)	22 (6)	0.84
Dhp CCBs	20 (22)	44 (16)	64 (18)	0.24
Oral anticoagulants	10 (11)	24 (9)	34 (9)	0.58
Statins	31 (34)	99 (37)	130 (36)	0.59
Antithrombotic agents	52 (57)	127 (47)	179 (50)	0.12
Furosemide	9 (10)	13 (5)	22 (6)	0.09
Digoxin	2 (2)	3 (1)	5 (1)	0.38
Aldactone	7 (8)	11 (4)	18 (5)	0.18
Oral antidiabetics	29 (32)	63 (23)	92 (25)	0.12
Insulin's	11 (12)	20 (7)	31 (9)	0.18
Laboratory findings				
WBCs, ×10 ³ /l	7.8 (6.6-9.0)	8 (7.0-9.1)	7.9 (6.9-9.1)	0.25
Neutrophils, ×10 ³ /l	4.6 (3.9-5.8)	4.7 (3.7-5.9)	4.6 (3.7-5.9)	0.87
Lymphocytes ×10 ³ /l	2.1 (1.7-2.7)	2.2 (1.7-2.7)	2.1 (1.7-2.7)	0.43
Monocytes, ×10 ³ /l	0.5 (0.4-0.8)	0.5 (0.4-0.8)	0.5 (0.4-0.8)	0.38
Hemoglobin, gr/dl	13.5 (12.7-14.4)	13.9 (12.7-15.0)	13.8 (12.7-14.9)	0.06
Hematocrit, %	41.2 (38.6-44.3)	42.7 (38.8-46.5)	42.3 (38.7-46)	0.06
MPV, fl	8.9 (8.1-9.5)	8.6 (8.1-9.4)	8.7 (8.1-9.5)	0.25
Platelet count, ×10 ³ /l	261 (219-295)	263 (219-314)	263 (218-309)	0.19
Glucose, mg/dl	104 (92-115)	103 (97-112)	104 (96-112)	0.79
Urea, mg/dl	30 (24-39)	31 (26-37)	31 (25-38)	0.98
Creatinine, mg/dl	0.86 (0.75-0.98)	0.84 (0.73-0.96)	0.84 (0.73-0.96)	0.19
Albumin, mg/dl	3.7 [0.5]	3.6 [1.0]	3.6 [0.9]	0.30
Total protein, mg/dl	6.9 (6.4-7.3)	6.7 (6.1-7.4)	6.8 (6.1-7.4)	0.23
Total cholesterol, mg/dl	190 (159-229)	186 (160-210)	186 (160-211)	0.37
Triglyceride, mg/dl	133 (104-185)	144 (105-214)	140 (105-202)	0.17
High density lipoprotein cholesterol, mg/dl	45.8 [10.1]	43 [12.4]	43.7 [11.9]	0.05
Low density lipoprotein cholesterol, mg/dl	112 (92-141)	107 (89-132)	108 (90-133)	0.39

Data are number (percentage). Group 1, coronary tortuosity (+); Group 2, coronary tortuosity (-). n, number of patients; ACE, angiotensin converting enzyme; AT, angiotensin; Dhp CCB, dihydropyridine calcium channel blocker; WBC, white blood cell; MPV, mean platelet volume; TSH, thyroid stimulation hormone.

Table 3. Results of univariate and multivariate logistic regression analysis for predicting coronary tortuosity in patients with CCS

Variable	Univariate Logistic Regression			Multivariate Logistic Regression		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age	1.076	1.050-1.102	<0.001	1.059	1.032-1.087	<0.001
Female sex	1.747	1.085-2.816	0.02	1.637	0.953-2.811	0.07
Hypertension	0.413	0.251-0.677	<0.001	0.484	0.278-0.843	0.01
PR interval	1.012	1.002-1.022	0.02	1.010	0.999-1.021	0.07
QTc interval	1.006	1.000-1.012	0.07	–		
ST/T segment changes	0.589	0.356-0.974	0.04	0.790	0.447-1.397	0.42
LVDD	0.450	0.278-0.729	0.001	0.610	0.347-1.071	0.09
LVH	0.565	0.336-0.949	0.03	0.679	0.374-1.236	0.20

LVDD, left ventricle diastolic dysfunction; LVH, left ventricle hypertrophy; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

The current study found a 25% rate of coronary tortuosity, in agreement with the literature.

However, HT is one of the most common causes of tortuosity due its mechanical effect on the arterial wall. Kamiya and Togawa [14] showed that an adaptive process developed against parietal stress (nearly 10–20 dynes/m²) to detect rapid changes in arterial dimensions. As a result, an transverse and longitudinal increase in arterial dimensions and an increase tortuosity were observed. At the microscopic level, it was shown that endothelial and smooth muscle cells proliferated and the elastic layer degenerated [15].

The report of a small-scale study [16] mentioned a positive correlation between HT and coronary tortuosity. The patients were divided into three groups, angina, LVH, and neither, and prospectively examined to compare the results of exercise ECG, CAG, and ventriculography. Coronary tortuosity was observed to a large extent (about 84%) in the group with LVH. In 62 patients, Jakob et al. [17] examined the results of chronic pressure and volume overload of the coronary arteries and found that HT, female gender, and age was predictor of coronary tortuosity. Eleid et al. [18] examined the angiographic features and clinical effects of coronary tortuosity in spontaneous coronary artery dissection. Age and HT were found to be significantly higher in the group with coronary tortuosity.

In a previous study that examined the relationship between coronary tortuosity and left ventricular mass index (LVMI), patients in the coronary tortuosity group were older and had a higher rate of HT and DM [19]. If we consider that LVMI is calculated from left ventricular wall thickness, cavity diameters, and body surface area, we can interpret that the group with high LVMI has more wall thickness due to high blood pressure. Coronary tortuosity can be considered a result of adaptive mechanisms in the morphological structure and functional characteristics of the heart. Through this adaptive mechanism, which is the shear stress effect created by high blood pressure on the arterial wall, the morphological structure and functional characteristics of the heart change, and coronary tortuosity occurs. This coronary tortuosity phenomenon is more common in the elderly population with diastolic dysfunction

that accompanies left ventricular hypertrophy [20]. In our study, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction were more common in the group with coronary tortuosity.

Gaibazzi et al. [12] found more ST segment changes in patients with myocardial bridge and coronary tortuosity in a study of 400 patients who underwent CAG for chest pain. In that study, ST/T segment changes, which are thought to be mostly due to left ventricular hypertrophy, were observed more frequently in the group with coronary tortuosity. The reason why the PR interval was longer, another ECG finding, in the group with coronary tortuosity may be age-related AV nodal degeneration [21]. The QTc interval was aimed to investigate the relationship between coronary tortuosity and ECG findings, but no correlation was found between QTc prolongation and coronary tortuosity. Only a incidental increase in QTc interval was observed, if this value is carefully examined, as we could not obtain the prolonged QTc over 450 milliseconds.

Limitations

This study has some limitations. It was a single-center, retrospective study. In addition, the degree of coronary artery tortuosity and atherosclerotic lesions were not evaluated with intravascular ultrasound (IVUS) or optical coherence tomography (OCT), but were only visually interpreted.

Conclusions

Coronary artery tortuosity is an angiographic finding that develops as a result of adaptive mechanisms in the heart and can cause myocardial ischemia. Predictors of coronary artery tortuosity in patients with chronic coronary syndrome: long PR and QTc intervals, ST/T segment changes, LVH, LVDD, advanced age, and female gender. Evaluation of these demographic, electrocardiographic, and echocardiographic data may help clinicians anticipate coronary artery tortuosity in patients with CCS and to be precautions for PCI.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 16/04/2023

REFERENCES

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. Estrada A, Sousa AS, Mesquita CT, Villacorta H. Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022;119(6):883–90. DOI: 10.36660/abc.20210787
3. Zegers ES, Meursing BTJ, Zegers EB, Ophuis AJMO. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Netherlands Heart Journal*. 2007;15(5):191–5. DOI: 10.1007/BF03085979
4. Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou H, Zhou J. Impact of Coronary Tortuosity on Coronary Blood Supply: A Patient-Specific Study. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64564. DOI: 10.1371/journal.pone.0064564
5. Groves SS, Jain AC, Warden BE, Gharib W, Beto RJ. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *The West Virginia Medical Journal*. 2009;105(4):14–7. PMID: 19585899
6. Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Hassan SG, Ahmed TAN, Youssef AAA. Validity of tortuosity severity index in chest pain patients with abnormal exercise test and normal coronary angiography. *The Egyptian Heart Journal*. 2018;70(4):381–7. DOI: 10.1016/j.ehj.2018.07.002
7. Aslan R, Akhan O, Ardahanlı İ, Akyüz O. The Relationship Between Coronary Artery Tortuosity And Left Ventricular Diastolic Functions. *Lokman Hekim Health Sciences*. 2022;2(1):14–9. DOI: 10.14744/lhhs.2022.12001
8. Li Y, Feng Y, Ma G, Shen C, Liu N. Coronary tortuosity is negatively correlated with coronary atherosclerosis. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(12):5205–9. DOI: 10.1177/0300060518804723
9. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Yilmaz BM, Ozyol A, Kendirlioglu O et al. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2007;23(6):671–7. DOI: 10.1007/s10554-006-9186-4
10. Li Y, Shen C, Ji Y, Feng Y, Ma G, Liu N. Clinical Implication of Coronary Tortuosity in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e24232. DOI: 10.1371/journal.pone.0024232
11. Zhu H, Ding Z, Piana RN, Gehrig TR, Friedman MH. Cataloguing the geometry of the human coronary arteries: A potential tool for predicting risk of coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2009;135(1):43–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.087
12. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe Coronary Tortuosity or Myocardial Bridging in Patients With Chest Pain, Normal Coronary Arteries, and Reversible Myocardial Perfusion Defects. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(7):973–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.05.030
13. Li Y, Liu N-F, Gu Z-Z, Chen Y, Lu J, Feng Y et al. Coronary tortuosity is associated with reversible myocardial perfusion defects in patients without coronary artery disease. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(19):3581–3. PMID: 23044329
14. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1980;239(1):H14–21. DOI: 10.1152/ajpheart.1980.239.1.H14
15. Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review. *Cardiovascular Research*. 2013;99(2):242–50. DOI: 10.1093/cvr/cvt044
16. Sánchez Torres G, Trevethan Craviotto S, Bialostozky D, Gutiérrez Fuster E, Olvera Cruz S. Clinical and coronary angiographic characteristics of hypertensive angina. *Archivos Del Instituto De Cardiologia De Mexico*. 1981;51(6):541–7. PMID: 6459772
17. Jakob M, Spasojevic D, Krogmann ON, Wiher H, Hug R, Hess OM. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1996;38(1):25–31. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0304(199605)38:1<25::AID-CCD7>3.0.CO;2-5
18. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ et al. Coronary Artery Tortuosity in Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Characteristics and Clinical Implications. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(5):656–62. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676
19. Farhan H, Khaleel Z, Dakhil Z. Left ventricular mass index as a predictor of coronary calcification, coronary lesion and association with coronary artery tortuosity. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(Suppl 1):zwab061.448. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab061.448
20. Turgut O, Tandogan I, Yalta K, Yilmaz MB, Dizman R. Geodesic pattern of coronary arteries as a predictor for cardiovascular risk: Clinical perspectives. *International Journal of Cardiology*. 2010;142(3):e38–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.160
21. Kuo C-T, Wu J-M, Lin K-H, Young M-L. The Effects of Aging on AV Nodal Recovery Properties. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24(2):194–8. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.00194.x

Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А.

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО ФОСФОКРЕАТИНА У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В статье представлен клинический случай успешного применения неотона у пациентки с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Инфузия неотона продемонстрировала улучшение клинко-функционального статуса, снижение концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и улучшение диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность; левый желудочек; сохраненная фракция выброса; экзогенный фосфокреатин

Для цитирования Tereshchenko S.N., Safiullina A.A. The Article Presents a Clinical Case of Successful Use of Neoton in a Patient With Decompensated Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2023;63(8):62–67. [Russian: Терещенко С.Н., Сафиуллина А.А. Клинический случай применения экзогенного фосфокреатина у пациентки с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2023;63(8):62–67].

Автор для переписки Сафиуллина Альфия Ахатовна. E-mail: a_safiullina@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) составляет важную проблему общественного здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. ХСН характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом, несмотря на применение современных фармакологических, хирургических и интервенционных методов лечения в кардиологии, а также значительным ухудшением качества жизни пациентов в связи с повторными госпитализациями по причине декомпенсации ХСН [2, 3]. Распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в настоящее время прогрессивно увеличивается, что обусловлено ростом продолжительности жизни, увеличением распространенности ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) [4]. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению СН терапевтические подходы в первую очередь направлены на контроль сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ожирение, ишемической болезни сердца – ИБС, лечение амилоидоза) и устранение симптомов СН (диуретическая терапия у больных с признаками застоя) [5]. У пациентов с СНсФВ предпочтительны петлевые диуретики, хотя тиазидные диуретики также могут быть эффективны для лечения АГ [5]. Результаты исследования EMPEROR-Preserved с эмпагифлозином продемонстрировали статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации из-за декомпенсации СН на 21% у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 40\%$ [6]. Согласно рекомендациям по ХСН 2022 г. ACC/ANA/HFSA (American College of Cardiology/

American Heart Association/Heart Failure Society of America – Американская ассоциация сердца/Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация по изучению сердечной недостаточности) пациентам с СНсФВ рекомендованы ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (уровень доказательности IIa) [7]. Консенсус экспертов Американской коллегии кардиологов всем пациентам с СНсФВ рекомендует в отсутствие противопоказаний ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализации в связи с декомпенсацией СН [8].

В патогенезе СНсФВ ключевую роль играет диастолическая дисфункция ЛЖ. Патофизиологические изменения у пациентов с СНсФВ, приводящие к развитию диастолической дисфункции, многогранные и многофакторные. В патогенезе СНсФВ важно выделить собственно патофизиологические изменения в кардиомиоцитах, обусловленные дисфункцией митохондрий, приводящей к нарушению энергетического обмена, нарушению гомеостаза кальция, запуску окислительного стресса, а также изменения во внеклеточном матриксе, приводящие к фиброзу [9]. В исследовании T. Phan и соавт. [10] использовалась ^{31}P -магнитно-резонансная спектроскопия в покое для оценки *in vivo* энергетического метаболизма миокарда у 37 пациентов с СНсФВ и 20 субъектов в контрольной группе. Обнаружено, что у пациентов с СНсФВ значительно снижены запасы энергии в кардиомиоцитах, что подтверждается снижением отношения креатинфосфат/аденозинтрифосфат (АТФ) [10]. Дисфункция митохондрий может способствовать непереносимости физической нагрузки у пациентов с СНсФВ [11]. Таким образом, с учетом потенциальной

роли дисфункции митохондрий в патогенезе СНсФВ, имеется значительный интерес к новым терапевтическим подходам в лечении, которые непосредственно воздействуют на митохондрии. Поддержание функции митохондрий имеет решающее значение для кардиомиоцитов с высокими требованиями к обеспечению энергией. Терапия, нацеленная на поддержание функций митохондрий на основе неотона, может стать современным альтернативным подходом для предотвращения митохондриальной недостаточности и улучшения энергетического метаболизма в кардиомиоцитах у пациентов с СНсФВ.

Неотон («Альфасигма Рус», Италия) – это лекарственное средство на основе экзогенного фосфокреатина (ЭФ), зарегистрированное в Российской Федерации. Согласно многочисленным исследованиям, ЭФ дает кардиопротективный, антиишемический, антиаритмический эффекты, которые реализуются посредством многокомпонентного механизма [12–16] (рис. 1, частично (блок 3 и 4) адаптировано по [17]).

Приводим клинический случай применения неотона у пациентки с СНсФВ.

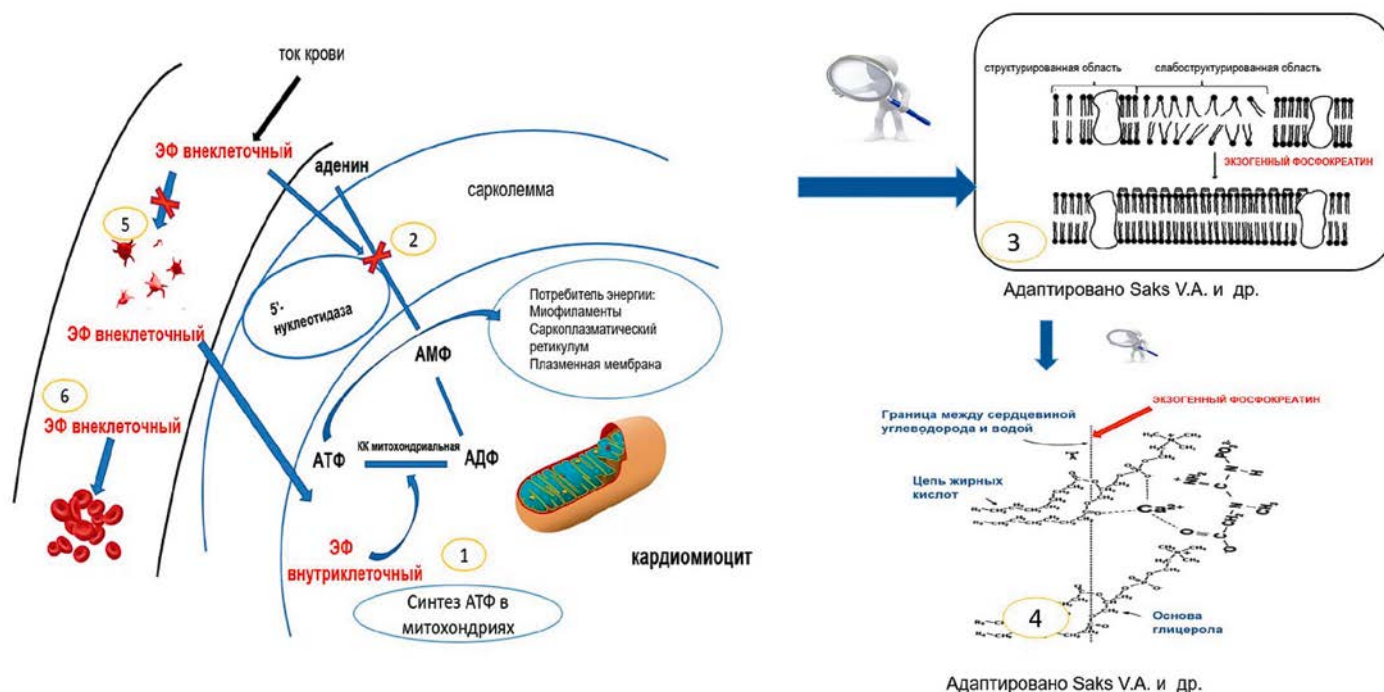
Пациентка А., 76 лет, поступила для обследования и оптимизации лечения в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в апреле 2023 г.

Жалобы и анамнез болезни

Более 10 лет в анамнезе гипертоническая болезнь с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт. ст. Регулярно принимала антигипертензивную терапию, на фоне которой АД сохранялось в пределах 140/80 мм рт. ст.

В июле 2020 г. впервые отметила появление и постепенное прогрессирование одышки, тогда же дискомфорт за грудиной, возникающий при физической нагрузке. В октябре 2020 г. была проведена коронарография, по данным которой передняя нисходящая артерия (ПНА) имеет пролонгированный субтотальный стеноз, огибающая артерия (ОА) окклюзирована, артерия тупого края (АТК) заполняется по межсистемным коллатералям, правая коронарная артерия (ПКА) – стеноз до 65%, задняя боковая ветвь (ЗБВ) – устьевое сужение 60%, задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) – устьевое сужение 70%. Пациентка консультирована сердечно-сосудистым хирургом в «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России: рекомендовано оперативное вмешательство в объеме аортокоронарного шунтирования. Однако от проведения аортокоронарного шунтирования пациентка отказалась. В октябре 2020 г. в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского выполнены ротация ПНА, стентирование ПНА и ОА. Выписана с рекомендациями: бисопролол 2,5 мг, лозартан 100 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, аторвастатин 60 мг. После вы-

Рисунок 1. Механизмы действия экзогенного фосфокреатина, направленные на коррекцию дисфункции митохондрий и улучшение микроциркуляции



1 – регуляция энергетического обмена в кардиомиоцитах; 2 – ингибирование деградации адениновых нуклеотидов на стадии 5'-нуклеотидазной реакции в сарколемме кардиомиоцита; 3 – цвиттерионное взаимодействие между ЭФ и полярными головками фосфолипидов в интерфазе сарколеммы; 4 – ингибирование накопления лизофосфолипидов; 5 – предотвращение агрегации тромбоцитов путем рефосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ) в АТФ; 6 – повышение осмотической резистентности эритроцитов и улучшение пластичности их мембран за счет увеличения содержания АТФ; увеличение содержания АТФ в эритроцитах ведет к повышению кислородной емкости крови.

писки состояние пациентки длительное время сохранялось удовлетворительным, жалобы регрессировали. Настоящее ухудшение отмечает с осени 2022 г., когда возобновилась и нарастала одышка при физической активности. В феврале 2023 г. появились отеки нижних конечностей. К терапии был добавлен спиронолактон 25 мг/сут.

В связи с прогрессированием клинических проявлений СН пациентка поступила в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России в апреле 2023 г. для лечения и дообследования. На момент госпитализации на постоянной основе принимала бисопролол 2,5 мг, лозартан 100 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, аторвастатин 40 мг (ранее был рекомендован прием 60 мг), спиронолактон 25 мг, омега-3 40 мг/сут.

Объективный статус при поступлении: рост: 163 см, масса тела 86 кг, индекс массы тела 29 кг/м². Состояние пациентки на момент поступления средней тяжести, кожный покров обычной окраски. Отеки обеих стоп и ⅓ голеней, более выраженные справа.

Органы дыхания: форма грудной клетки нормостеническая, число дыхательных движений 15 в 1 мин. Аускультация легких: дыхание проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет.

Органы кровообращения: тоны сердца приглушены, шумы над магистральными артериями не выслушиваются, ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин, АД на правой руке 140/82 мм рт. ст., на левой руке 140/80 мм рт. ст.

Данные обследования

При поступлении на электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с ЧСС 59 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Позиция сердца горизонтальная.

По данным эхокардиографии, левое предсердие (ЛП) 4,1 см, объем ЛП 62 мл, индекс объема ЛП 31,31 мл/м², конечный диастолический размер ЛЖ 5,1 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,3 см, ФВ ЛЖ 60%, зон нарушения локальной сократимости нет, толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,0 см, масса миокарда ЛЖ 192,26 г, индекс массы миокарда ЛЖ 100,80 г/м², правое предсердие и правый желудочек не расширены. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 35 мм рт. ст.

Допплерэхокардиография: патологические потоки в полостях сердца не выявлены, признаки недостаточности клапанов: митрального – 1–2-й степени, трикуспидального – 1–2-й степени, легочного – 1-й степени. Признаков стеноза клапанов нет.

Трансмитральный поток: замедленная релаксация – диастолическая функция миокарда ЛЖ: нарушена; тканевая миокардиальная доплерография: e' латеральная = 4 (норма >10 см/с), e' септальная = 4 (норма >7 см/с), $E/e' = 14$ (норма <8).

Оценку диастолической функции у пациентки А. провели согласно алгоритму диагностики СНсФВ HFA-PEFF [18]. По результатам данного алгоритма всего было набрано 5 баллов, что подтверждает наличие СНсФВ у пациентки А., в связи с чем следующий этап диагностики – диастолический стресс-тест – не проводился (табл. 1).

По результатам *суточного мониторирования ЭКГ:* на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг/сут регистрируется синусовый ритм со средней ЧСС 58 уд/мин (минимально 46 уд/мин в 07:14, максимально 96 уд/мин в 14:41). Выявлены единичные желудочковые экстрасистолы (16), одиночные (302) и куплеты наджелудочковых экстрасистол (7), 5 коротких пробежек предсердной тахикардии (3–10 комплексов) с максимальной частотой сокращений желудочков 152 уд/мин в 15:37. Ишемической динамики сегмента ST не отмечено.

По данным *фокусированного ультразвукового исследования периферических артерий:* атеросклеротические изменения сонной артерии с максимальным стенозированием до 40% в бифуркации правой общей сонной артерии; атеросклеротические изменения бедренной артерии с максимумом стеноза 45% левой общей бедренной артерии.

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой: проба на выявление скрытой коронарной недостаточности недостоверна. Исходно и на максимуме нагрузки (при ЧСС 113 уд/мин), по данным ЭхоКГ, зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не отмечалось. Толерантность к физической нагрузке средняя. Реакция АД на нагрузку по гипертоническому типу. На максимуме нагрузки больная предъявляла жалобы на выраженную одышку.

Коронарография: тип кровоснабжения – правый. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, ПНА в проксимальном сегменте стенозирована на 30–40%, в среднем сегменте ранее установленный стент без гемодинамически значимого рестеноза, за местом ранее установленного стента стенозирована на 60–65%; диагональная артерия с неровными контурами; ОА с неровными контурами, ранее установленный стент в средней трети проходим, без гемодинамически значимого рестеноза; АТК с неровными контурами; ПКА с неровными контурами, в среднем сегменте стенозирована на 40%, в дистальном сегменте стенозирована на 60–65%. **Заключение:** стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Анализ крови при поступлении: в общем и биохимическом анализе крови без клинически значимых отклонений от нормы; **липидограмма:** триглицериды 1,35 ммоль/л, общий холестерин 4,64 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,14 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2,89 ммоль/л; N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 380 пг/мл.

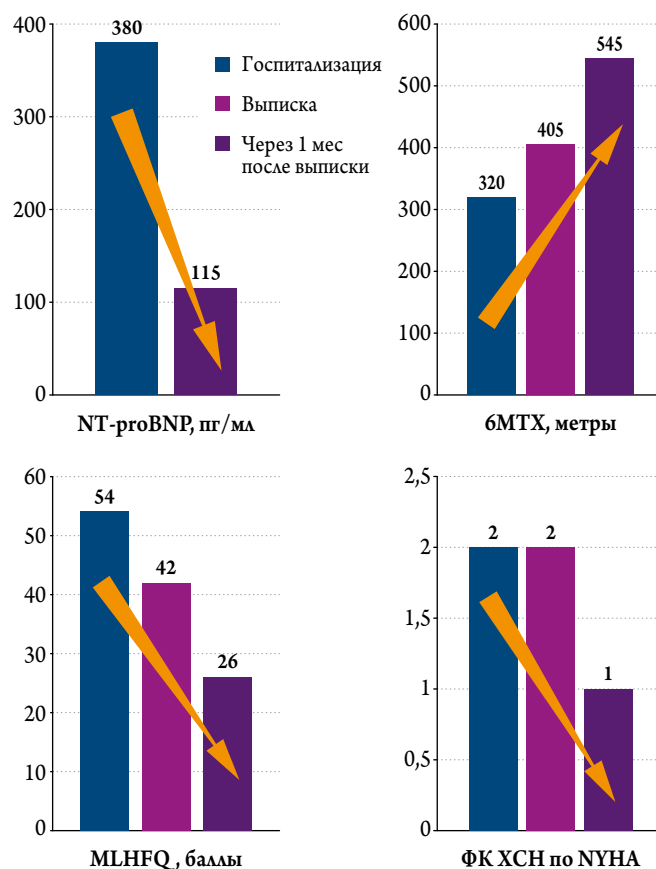
Таблица 1. Алгоритм диагностики СНсФВ HFA-PEFF [8, 18]

Шаги	Критерии СНсФВ	Данные пациентки А.
Шаг 1. Претестовая оценка	- Симптомы/признаки СН - Коморбидность/факторы риска	- Одышка/отеки - Ожирение - АГ - Гиперлипидемия - ИБС - СР - ФВ ЛЖ 60% 320 м
Шаг 2. Большие и малые критерии диагностики СН	Большие критерии – 2 балла Функциональные - е' септальная <7 см/с или е' латеральная <10 см/с (<75 лет); - е' септальная <5 см/с или е' латеральная <7 см/с (≥75 лет) или - Е/е' средняя ≥15 или ТР >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт. ст.) Морфологические - ИОЛП >34 мл/м² (СР), - ИОЛП >40 мл/м² (ФП) или ИММЛЖ ≥149 г/м² у мужчин и ≥122 г/м² у женщин, - ОТС >0,4² Биомаркеры - СР – NT-proBNP >220 пг/мл - ФП – NT-proBNP >660 пг/мл Малые критерии – 1 балл Функциональные - Е/е' среднее: 9–14 или - GLS <16% Морфологические - ИОЛП 29–34 мл/м² (СР) - ИОЛП 30–34 мл/м² (ФП) или ИММЛЖ ≥115 г/м² - у мужчин - и ≥95 г/м² у женщин - ОТС >0,42/ТСАЖД ≥12 мм Биомаркеры - СР – NT-proBNP = 125–220 пг/мл - ФП – NT-proBNP = 375–660 пг/мл	Большие критерии Функциональные - е' септальная = 4 см/с или е' латеральная = 4 см/с Морфологические – – – – Биомаркеры - NT-proBNP = 380 пг/мл Малые критерии Функциональные - Е/е' среднее = 14 Морфологические - ИОЛП = 31,31 мл/м² - ИММЛЖ = 100,80 г/м²
Шаг 3. Функциональные пробы	- Диастолический стресс-тест - Инвазивная оценка ДЗЛА	Не проводился
2 балла – СН маловероятна; 2–4 балла – промежуточная группа (следующий шаг); ≥5 баллов – СНсФВ подтверждена; ЭКГ – электрокардиограмма; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е – раннедиастолическая скорость трансмитрального кровотока; е' – раннедиастолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана; ТР – трикуспидальная регургитация; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОТС – относительная толщина стенок; СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ТСАЖД – конечная диастолическая толщина стенки левого желудочка; GLS – глобальная продольная систолическая деформация.		

Таким образом, на основании проведенного обследования был сформулирован следующий диагноз: ишемическая болезнь сердца: атеросклероз коронарных артерий (стеноз ПНА до 65%, ПКА до 65%). Транслуминальная баллонная ангиопластика ПНА (стент Promus Element Plus 2,5×38 мм), ОА (стент Resolute Integrity 2,25×30 мм) от 02.11.2020 г. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Нарушение ритма сердца – желудочковая экстрасистолия, пробежки предсердной тахикардии. Гиперхолестеринемия 2а. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных (стеноз до 40%), бедренных (стеноз до 45%) артерий. Алиментарное ожирение 1-й степени. ХСН с сохраненной фракцией выброса II ФК по NYHA.

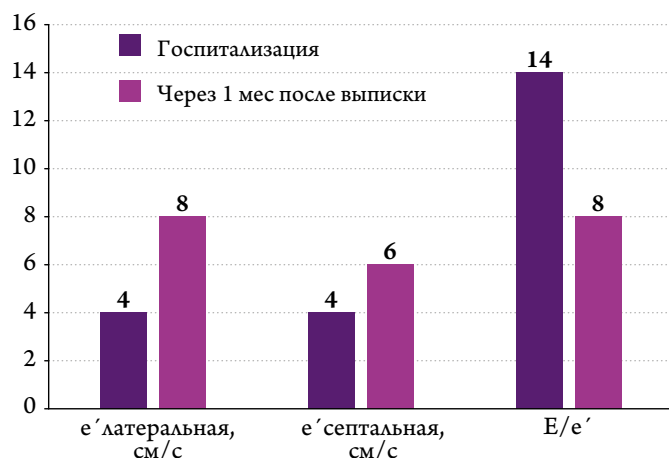
В период пребывания на стационарном лечении была проведена оптимизация медикаментозной терапии: назначен фуросемид 40 мг/сут перорально, начата терапия эмпаглифлозином 10 мг, доза аторвастатина доведена до 60 мг/сут, продолжена терапия: бисопрололом 2,5 мг, лозартаном 100 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, спиронолактоном 25 мг.

Рисунок 2. Динамика уровня NT-proBNP, 6МТХ, оценок по MLHFQ и ФК ХСН по NYHA через 1 мес после курса терапии неотономкоррекцию дисфункции митохондрий и улучшение микроциркуляции



NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы; MLHFQ – Миннесотский опросник для оценки качества жизни у больных с ХСН; ФК ХСН по NYHA – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA.

Рисунок 3. Динамика параметров диастолической дисфункции через 1 мес после курса терапии неотоном



В качестве терапии, непосредственно воздействующей на митохондрии, проведен курс инфузий неотона 2 г в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 10 дней.

На фоне коррекции терапии ХСН и проведенного курса лечения неотоном отмечалось клинически значимое улучшение самочувствия в виде снижения выраженности одышки, уменьшения отеков нижних конечностей, повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Через 1 мес после выписки из стационара проведено контрольное обследование: отмечались статистически значимое снижение уровня NT-proBNP до 115 пг/мл, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и снижение ФК ХСН по NYHA (рис. 2).

По данным ЭхоКГ выявлено улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ (рис. 3).

Таким образом, добавление к стандартной терапии СНсФВ препарата из экзогенного фосфокреатина (неотон) позволило добиться значительного клинического улучшения – на фоне существенного снижения интенсивности клинической симптоматики, увеличения переносимости физической нагрузки у пациентки с СНсФВ наблюдается нормализация уровня NT-proBNP и улучшение диастолической функции ЛЖ. Это может свидетельствовать о существенных изменениях структуры и функции кардиомиоцитов, а также уменьшении нейрогормональной активности благодаря улучшению функции митохондрий.

Обсуждение

Как отмечалось ранее, в патогенезе ХСН, независимо от фенотипа СН, имеются общие механизмы нарушения функции митохондрий, которые приводят к выраженному энергетическому дефициту в кардиомиоцитах и запуску апоптоза [19]. Имеется большая доказательная база, основанная на результатах рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности применения экзогенного фосфокреатина у пациентов с ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ в качестве дополнительного препарата к оптимальной медикаментозной терапии с целью улучшения качества жизни, клинико-функционального статуса и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ [20–25].

В настоящее время в руководствах и клинических рекомендациях терапия экзогенным фосфокреатином рекомендована для первичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности, у пациентов с ХСН для периоперационного введения в целях снижения риска декомпенсации, а также у пациентов с ИБС в периоперационном периоде для предотвращения ишемии и нарушений ритма сердца и у больных с вирусным миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [26–28].

Представленный клинический случай применения экзогенного фосфокреатина у пациентки с СНсФВ продемонстрировал улучшение как клинико-функционального статуса, так и снижения уровня биомаркера СН NT-proBNP, и улучшение диастолической функции ЛЖ.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом случае введение экзогенного фосфокреатина в качестве терапии, непосредственно воздействующей на митохондрии, у пациентки с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса позволило улучшить качество жизни, повысить толерантность к физической нагрузке, снизить уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и улучшить параметры диастолической функции левого желудочка.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118(17):3272–87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013
2. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
3. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306–25. DOI: 10.1002/ehf.1594
4. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):853–72. DOI: 10.1002/ehf.1170
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 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 Car-

- diology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):4–131. DOI: 10.1002/ehj.2333
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
8. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(18):1835–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.393
9. Dai D-F, Chen T, Szeto H, Nieves-Cintrón M, Kutayav V, Santana LF et al. Mitochondrial Targeted Antioxidant Peptide Ameliorates Hypertensive Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(1):73–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.044
10. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):402–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.012
11. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(12):1296–304. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr133
12. Tereshchenko S.N., Cheremisina I.A., Safullina A.A. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):57–67. [Russian: Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафуллина А.А. Эффективность неотона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):57–67]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5276
13. Tereshchenko S.N., Cheremisina I.A., Safullina A.A. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. *Therapeutic Archive*. 2022;94(4):517–23. [Russian: Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафуллина А.А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART. Терапевтический архив. 2022;94(4):517–23]. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201450
14. Mikhin V.P., Nikolenko T.A., Gromnatskiy N.I. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. *Medical business*. 2020;1:64–70. [Russian: Михин В.П., Николенко Т.А., Громнацкий Н.И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Лечебное дело. 2020;1:64–70]. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12194
15. Kovalev S.A., Belov V.N., Osipova O.A. Effectiveness of phosphocreatine in patients with ischemic heart disease and heart failure after surgical revascularization. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2015;8(4):314–7. [Russian: Ковалев С.А., Белов В.Н., Осипова О.А. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015;8(4):314–17]
16. Simakov A.A., Polyayeva L.V., Ryazanova E.I. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;7(5):20–3. [Russian: Симак А.А., Поляева Л.В., Рязанова Е.И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(5):20–3]
17. Saks V.A., Kapelko V.I., Ruda M.Y., Semenovskii M.L., Strumia E. Phosphocreatine as effective drug in clinical cardiology. P. 239–248. In: Guanidino compounds in biology and medicine. Deyn PP de, editor -London: J. Libbey; 1992. - 480 p. ISBN 978-0-86196-330-0
18. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. 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). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
19. Liu W, Qaed E, Zhu HG, Dong MX, Tang Z. Non-energy mechanism of phosphocreatine on the protection of cell survival. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;141:111839. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111839
20. Carmenini G, Giuliano G, Casaccio F, Migliau G. Controlled multicentric clinical study with placebo in patients with dilatative cardiomyopathy functional class II-III N.Y.H.A. treated with oral phosphocreatine. *Cuore rivista di cardiocirurgia e cardiologia*. 1994;11(2):187–193. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/297457856_Controlled_multicentric_clinical_study_with_placebo_in_patients_with_dilatative_myocardiopathy_functional_class_II-III_NYHA_treated_with_oral_phosphocreatine]
21. Wang FR, Zheng X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level and left ventricular function in patients with heart failure. *Chinese Medicine University*. 2008;16:29–31. [Published at PJCCPVD]
22. Du X, Liang F, Zhao X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Journal of Southern Medical University*. 2009;29(1):154–5, 159. PMID: 19218138
23. Peng W. Clinical effect of sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Medicine*. 2013;8(9). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.013.09.004
24. Jing Z. Efficacy of sacubitril valsartan combined with sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. *Chinese Journal of Practical Medicine*. 2020;47(18). DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20200604-02804
25. Li XH, Xing YQ, Zhang X. Clinical efficacy of exogenous phosphocreatine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure and its impact on heart failure markers. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*. 2020;28(6):42–6
26. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
27. Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskii K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;3:5–24. [Russian: Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трембач Н.В. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология. 2019;3:5–24]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190315
28. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., Protchenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2022;1:5–140. [Russian: Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022;1:5–140]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140

Чепурненко С. А.¹, Насытко А. Д.², Шавкута Г. В.²

¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

БЕССИМПТОМНОЕ ТЕЧЕНИЕ РАБДОМИОМЫ СЕРДЦА

В статье описывается клинический случай рабдомиомы сердца, впервые выявленной у девушки 18 лет. В возрасте 12 месяцев у пациентки впервые развился генерализованный длительный судорожный приступ с заведением глазных яблок вверх, тоническим напряжением рук, обильным слюнотечением. С 1,5 до 2-х лет, со слов мамы, у девочки были частые «замирания» с остановкой взора. Противосудорожную терапию не получала. С 2-х лет 8 месяцев у ребенка стали отмечаться эпизоды сонливости, вялости, смазанности речи, повторных рвот, продолжительностью до 2-х недель. Пациентка регулярно лечилась в неврологическом отделении. По данным КТ в 4 года у пациентки были выявлены характерные изменения в головном мозге и установлен диагноз: Туберозный склероз. Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Психоорганический синдром. Только в 18-летнем возрасте при ультразвуковом исследовании сердца в толще миокарда передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) выявлено гиперэхогенное образование с эндогенным ростом 7×6 мм и второе – в области боковой стенки ЛЖ с эндогенным ростом 2×4 мм. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены множественные очаговые образования с четкими ровными контурами в области среднего передне-перегородочного сегмента (тесно прилежащее к сосочковым мышцам) в области верхушки (в толще миокарда), размерами 9×7, 8×13 мм и 7,5×6 мм, соответственно, умеренно накапливающие контрастное вещество. По передней стенке в области верхушки в толще миокарда визуализировались очаги идентичных характеристик диаметром до 4,5 мм. В связи с отсутствием нарушений ритма и гемодинамики иммуносупрессивная терапия не назначена. Рекомендовано динамическое наблюдение и контроль МРТ сердца в динамике. При выявлении признаков роста опухоли рассмотреть вопрос об иммуносупрессивной терапии эверолимусом. Случай представляет интерес длительным бессимптомным течением рабдомиомы. Обычно сердечные рабдомиомы диагностируются в постнатальном периоде и могут быть самым ранним проявлением туберозного склероза.

Ключевые слова Рабдомиома; туберозный склероз; опухоли сердца; магнитно-резонансная томография

Для цитирования Chepurnenko S.A., Nasytko A.D., Shavkuta G.V. Asymptomatic course of rhabdomyoma of the heart. *Kardiologiya*. 2023;63(8):68–72. [Russian: Чепурненко С.А., Насытко А.Д., Шавкута Г.В. Бессимптомное течение рабдомиомы сердца. *Кардиология*. 2023;63(8):68–72].

Автор для переписки Насытко Алина Дмитриевна. E-mail: rainbow98al@gmail.com

Введение

Частота встречаемости первичных опухолей сердца у детей составляет 0,027% [1]. Кардиальная рабдомиома (КР) – наиболее часто диагностируемая доброкачественная неонатальная опухоль [2]. Она встречается в 45–80% среди выявленных случаев первичных опухолей плода [3]. Рабдомиома состоит из поперечно-полосатых мышечных волокон [1]. Обычно КР спонтанно регрессируют с течением времени без лечения, но большие опухоли могут вызывать гемодинамическую обструкцию и последующую сердечную недостаточность или аритмию и водянку плода [4]. В этих случаях рассматривается вопрос о срочной кардиохирургической операции по удалению КР [1].

КР рассматриваются, как несосудистые гомогенные гиперэхогенные образования миокарда. Они могут располагаться во всех областях миокарда, но обычно обнаруживаются в перегородке или желудочках. Диагноз часто бывает случайным. Сообщается, что опухоли сердца выявляются не ранее 15-й недели гестации [5]. Как правило, рабдомиомы бывают множественными, четко очерченными и некапсулированными, но 10% могут возникать как единичные интрамуральные или внутриполостные образования [3].

Примерно 70–90% пациентов с КР имеют в качестве сопутствующего заболевания туберозный склероз (ТС) головного мозга, почек [1]. ТС – аутосомно-доминантное генетическое заболевание с частотой от 1/6 000 до 1/10 000 живорождений [6]. Для него характерно широкое развитие гамартом в разных тканях. Часто отмечается питтинг эмали постоянных зубов [7]. Это вызвано мутациями в гене TSC1 или TSC2, расположенных на хромосомах 9q34 и 16p13.3 соответственно [6], что приводит к активации белка m-TOR, который отвечает за аномальный пролиферативный клеточный ответ и активацию клеток [3]. Церебральные поражения обуславливают наиболее тяжелые клинические проявления заболевания, такие как судороги, умственная отсталость и поведенческие аномалии и другие [6]. Примерно в 30% случаев причина развития ТС является генетической. В остальных 70% случаев мутации de novo инактивируют гены TSC1 (9q34.3) и TSC2 (16p13.3) упомянутые выше [5].

Ниже представлен клинический случай. Данное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, получено информированное согласие пациентки на обработку персональных данных и использование их для написания научной работы.

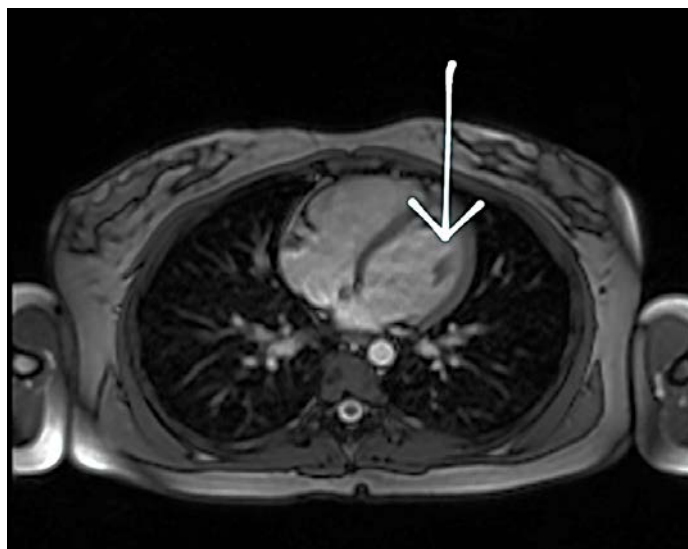
Пациентка Л., 18 лет (29.12.2001), обратилась на прием к кардиологу с жалобами на слабость, сонливость, колющие, режущие боли в области сердца, без связи с физической нагрузкой. Из анамнеза: родилась от первой беременности, протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания, роды на 38-й неделе самостоятельные, в асфиксии. Вес при рождении 3100 г, рост 51 см. На 1-й неделе отмечалось повышение билирубина до 220 мкмоль/л. Раннее психомоторное развитие без особенностей. С рождения отмечались гипопигментированные пятна на туловище и конечностях. На первом году жизни появились везикуло-папулезные элементы на лице в виде «бабочки». В возрасте 12 месяцев развился генерализованный судорожный приступ с заведением глазных яблок вверх, тоническим напряжением рук, обильным слюнотечением, длительный. С 1,5 до 2 лет, со слов матери, у девочки были частые «замирания» с остановкой взора, противосудорожную терапию не получала. С 2 лет и 8 месяцев у ребенка стали отмечаться эпизоды сонливости, вялости, смазанности речи, повторных рвот, продолжительностью до 2 недель. Находилась на лечение в неврологическом отделении. На спиральной компьютерной томографии головного мозга (ГМ) определилось снижение дифференциации между белым и серым веществом ГМ, с хаотической визуализацией с 2-х сторон множественных гиподенсивных зон, размерами от 7,0×9,8 мм до 31,6×18,0 мм с нечеткими неровными контурами. С обеих сторон, в перивентрикулярных областях и в стенках боковых желудочков визуализировались множественные очаги обызвествления (от 127 до 140 НУ), размерами от 1,8×3,4 мм до 6,2×7,6 мм, третий и четвертый желудочки ГМ без особенностей, боковые желудочки незначительно расширены, асимметричны (S>D): субарахноидальные пространства без особенностей. С марта 2006 г. года ребенок неоднократно находился на обследовании и лечении в психоневрологическом отделении Института педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей г. Москвы, с диагнозом: Туберозный склероз. Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Психоорганический синдром. С июня 2007 г. противосудорожную терапию не получает, приступов нет. Перенесенные заболевания – ветряная оспа. Травмы отрицает. Сопутствующие состояния: поликистоз почек, диспластический S-образный сколиоз I–II степени. Двустороннее продольное плоскостопие II степени. Миопия слабой степени обоих глаз.

По данным *объективного осмотра* пациентка правильного телосложения, рост 178 см, вес 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 21,78 кг/м², окружность талии 78 см, окружность бедер 100 см. На коже лица вези-

Рисунок 1. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по короткой оси сердца, базальная проекция



Рисунок 2. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по короткой оси сердца, средняя проекция



куло-папулезные элементы в виде «бабочки», на коже туловища дипигментированные пятна. Тоны сердца громкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту. Артериальное давление (АД) 112/72 мм рт. ст. Подкожные вены левой голени варикозно расширены, мягко-эластической консистенции. В остальном без особенностей.

По результатам *лабораторных исследований*: общий анализ крови (ОАК): гемоглобин (Hb) – 127 г/л, эритроциты (Э) – $4,29 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты (Л) – $6,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 9,3%, палочкоядерных – 4%, сегментоядерных – 52,2%, лимфоцитов – 28%, моноцитов – 5,1%, СОЭ – 8 мм/ч. Общий анализ мочи без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок – 61 г/л, общий билирубин – 4,2 мкмоль/л, прямой билирубин – 4,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) –

8 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 14 ед/л, мочевины – 2,7 ммоль/л, креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л.

На электрокардиограмме (ЭКГ): положение электрической ось сердца (ЭОС) нормальное, электрическое положение сердца полувертикальное. Синусовая аритмия, ЧСС 60–55 в минуту.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) от 23.11.2020 г.: Размеры полостей сердца в норме. Сократительная способность не нарушена. В толще миокарда передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) визуализируется гиперэхогенное образование с эндогенным ростом 7×6 мм и второе – в области боковой стенки ЛЖ с эндогенным ростом 2×4 мм.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов выполнена с использованием программ SE, Double-IR и FIESTA в режиме динамического (кино) сканирования, по короткой и длинной оси сердца, с внутривенным контрастированием (Дотарем 30.0), в раннюю и отсроченную фазы на 2D MDE. На серии аксиальных томограмм: сердце не увеличено. В ЛЖ в области среднего передне-перегородочного сегмента (тесно прилежащее к сосочковым мышцам) в области верхушки (в толще миокарда) визуализируются очаговые образования с четкими ровными контурами, гетерогенного МР-сигнала, размерами 9×7, 8×13 и 7,5×6 мм, соответственно, умеренно накапливающие контрастное вещество. По передней стенке в области верхушки в толще миокарда визуализируются очаги идентичных характеристик диаметром до 4,5 мм. Функциональные параметры ЛЖ: конечный диастолический объем (КДО)

= 93 мл, конечный систолический объем = 32 мл, ударный объем = 60 мл, фракция выброса (ФВ) = 64%. Заключение: МР-признаки очаговых образований ЛЖ – рабдомиомы. Результаты МРТ сердца представлены на рис. 1–4. Стрелками указана рабдомиома.

Установлен **окончательный диагноз**: D15.1 Рабдомиома ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0. Функциональный класс (ФК) 0.

Пациентка консультирована неврологом. В неврологическом статусе: симптомов очагового поражения центральной нервной системы не выявлено. Установлен диагноз: органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде туберозного склероза. Симптоматическая эпилепсия с полиморфными приступами. Клиническая ремиссия с 2007 г. Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство. Рекомендовано: режим дня, питания, контроль АД, гидроксизин по ½ таблетки 3 раза в сутки 2–3 месяца, лечебная физическая культура ежедневно, физиотерапевтическое лечение, массаж курсами 4 р./год, ортопедические стельки при ходьбе, корсет грудопоясничный полужесткий, наблюдение ортопеда; психиатра: ноотропы длительно, ангиотропы, витаминотерапия, атакс по ½ таблетки 3 раза в сутки длительно.

Обсуждение

КР быстро растет в эмбриональном и неонатальном периодах из-за секреции материнских гормонов, а затем медленно регрессирует из-за их отсутствия [3]. В возрасте 18 лет полного регресса опухоли не произошло. Несмотря на то, что опухоли гистологически доброка-

Рисунок 3. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по короткой оси сердца, средняя проекция

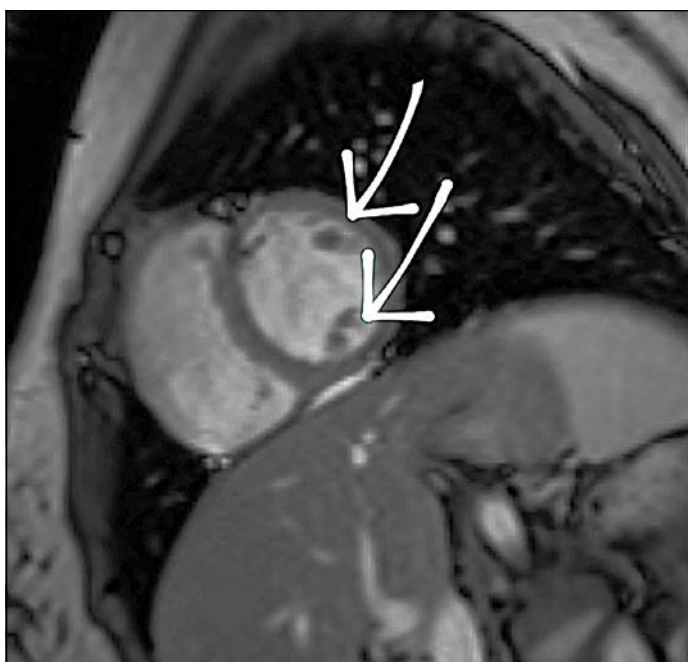
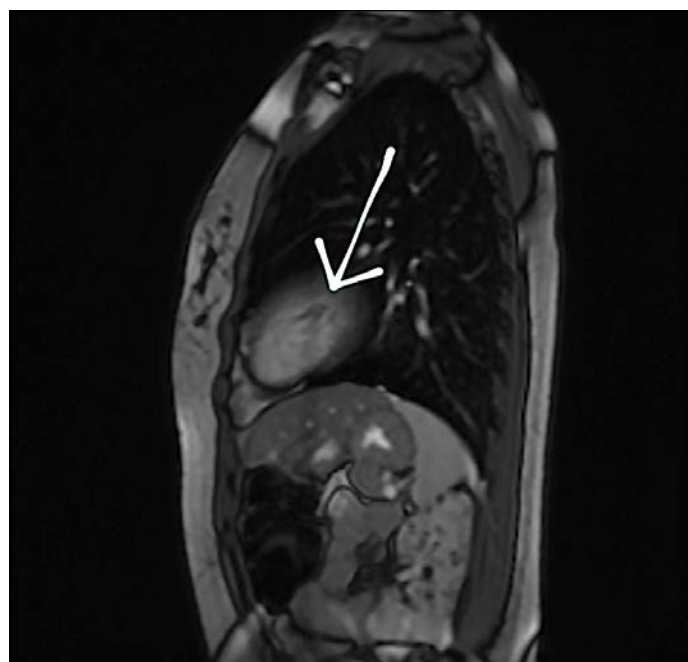


Рисунок 4. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по длинной оси сердца, двухкамерная проекция



чественные, большие опухоли несут большой риск нарушения гемодинамики и аритмий, что может привести к негативным последствиям в детородном возрасте [6].

Клинические проявления рабдомиом разнообразны. Сердечная недостаточность, водянка плода и мертворождение могут возникнуть в пренатальном периоде [5]. Они могут протекать бессимптомно в послеродовом периоде или вызвать механическую обструкцию, аритмию, сердечную недостаточность и внезапную смерть в зависимости от количества и расположения рабдомиом. Из нарушений ритма описывают: желудочковую или наджелудочковую экстрасистолию, наджелудочковую тахикардию и синусовую брадикардию [5].

Рассматривают хирургический и медикаментозный методы лечения рабдомиомы. Хирургическое вмешательство необходимо только при наличии гемодинамически значимой обструкции [6] и сопряжено с высоким риском осложнений, обусловленных различной локализацией опухоли [3].

Предпочтительно назначение иммуносупрессивных препаратов: сиролимуса и эверолимуса.

Сиролимус относится к природным антибиотикам с иммуносупрессивным эффектом, обладает свойствами иммунодепрессанта, предотвращая активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов за счет блокирования кальций-опосредованной и кальций-независимой внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов интерлейкина-2 и других факторов роста [8]. Сиролимус предотвращает активацию Т-клеток и В-клеток, подавляя их ответ на интерлейкин-2. Был продемонстрирован полный регресс КР в утробе матери в результате лечения сиролимусом матери перорально [4]. Наиболее частыми побочными эффектами сиролимуса являются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, периферические отеки, артериальная гипертензия и повышение креатинина [4]. Может предрасполагать к более высокому риску инфицирования, особенно условно-патогенными микроорганизмами [1]. Частыми побочными эффектами приема препарата являются стоматит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония и гастроэнтерит [3].

В исследовании Донюш Е. К. и др. положительный ответ на терапию сиролимусом отмечался у 89,1% пациентов с сосудистыми аномалиями в виде уменьшения размеров сосудистого образования, купирования болевого синдрома, кровотечений, лимфореи, улучшения показателей гемостаза, увеличения функциональной активности и качества жизни [9].

В качестве альтернативы рассматривается эверолимус, ингибитор мишени рапамицина (mTOR), существуют данные, указывающие на положительный эффект его применения в отношении запуска регрес-

сии опухоли у новорожденных с КР [1]. Несмотря на их родственные химические структуры, оба обладают различными фармакокинетическими, фармакодинамическими и токсикодинамическими свойствами. По сравнению с сиролимусом эверолимус имеет более высокую биодоступность и более короткий конечный период полувыведения [10]. Эверолимус быстро всасывается и достигает максимальной концентрации через 1,3–1,8 часа [11]. Метаболизируется в основном через систему CYP3A4 (цитохром P450) [12]. Эверолимус обладает узким терапевтическим индексом, небольшие изменения его концентрации в крови могут привести к существенному снижению терапевтического эффекта, появлению побочных эффектов [13]. Поэтому, если речь идет о новорожденных, в идеале эверолимус следует вводить при минимально возможных дозировке и продолжительности [14, 15].

Однако правильные дозировка и продолжительность использования эверолимуса и сиролимуса у детей, а также знания о том, как избежать их побочных эффектов, в значительной степени неизвестны [16].

В связи с отсутствием гемодинамических нарушений и нарушений ритма, иммуносупрессивная терапия пациентке не назначена. Рекомендовано динамическое наблюдение и контроль МРТ сердца в динамике. При выявлении признаков роста опухоли рассмотреть вопрос об иммуносупрессивной терапии эверолимусом или сиролимусом. Следует отметить, что первым у нашей пациентки был выявлен туберозный склероз, часто сочетающийся с рабдомиомой сердца.

Сердечная рабдомиома может быть самым ранним признаком ТС in utero и предшествовать обнаружению поражения мозга или почек [17].

Это подчеркивает важность генетического консультирования по поводу туберозного склероза при подозрении на наследственный характер заболевания при планировании беременности, а также беременных женщин с рабдомиомой сердца плода, в том числе пациентов, преимущественно детского возраста с диагностированной рабдомиомой сердца.

Заключение

Случай представляет интерес длительным бессимптомным течением рабдомиомы, в то время как обычно сердечные рабдомиомы диагностируются в постнатальном периоде и могут быть самым ранним проявлением туберозного склероза.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang J-S, Chiou P-Y, Yao S-H, Chou I-C, Lin C-Y. Regression of Neonatal Cardiac Rhabdomyoma in Two Months Through Low-Dose Everolimus Therapy: A Report of Three Cases. *Pediatric Cardiology*. 2017;38(7):1478–84. DOI: 10.1007/s00246-017-1688-4
2. Davis KA, Dodeja AK, Clark A, Hor K, Baker P, Cripe LH et al. Use of Cardiac MRI to Assess Antitumor Efficacy of Everolimus in Sporadic Cardiac Rhabdomyoma. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20182495. DOI: 10.1542/peds.2018-2495
3. Dhulipudi B, Bhakru S, Rajan S, Doraiswamy V, Koneti N. Symptomatic improvement using everolimus in infants with cardiac rhabdomyoma. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2019;12(1):45–8. DOI: 10.4103/apc.APC_79_18
4. Park H, Chang CS, Choi S-J, Oh S, Roh C-R. Sirolimus therapy for fetal cardiac rhabdomyoma in a pregnant woman with tuberous sclerosis. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;62(4):280–4. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.280
5. Ekmekci E, Ozkan BO, Yildiz MS, Kocakaya B. Prenatal diagnosis of fetal cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis: A case report. *Case Reports in Women's Health*. 2018;19:e00070. DOI: 10.1016/j.crwh.2018.e00070
6. Bejiqi R, Retkoceri R, Bejiqi H. Prenatally Diagnosis and Outcome of Fetuses with Cardiac Rhabdomyoma - Single Centre Experience. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5(2):193–6. DOI: 10.3889/oamjms.2017.040
7. Darling TN. Topical Sirolimus to Treat Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *JAMA Dermatology*. 2018;154(7):761–2. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.0465
8. Wang W, Guo H, Shi B, Sun H, Li H, Zhang Y et al. CT characteristics predict the response to everolimus or sirolimus of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis complex. *International Urology and Nephrology*. 2019;51(4):671–6. DOI: 10.1007/s11255-019-02093-6
9. Donyush E.K., Kondrashova Z.A., Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V. Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):22–31. [Russian: Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(3):22–31]. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31
10. Jacob S, Nair AB. A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2017;33(6):290–301. DOI: 10.1007/s40267-017-0403-0
11. Brede C, Vethe NT, Skadberg Ø. The Question of Accuracy versus Interlaboratory Agreement for Monitoring the Immunosuppressants Everolimus and Sirolimus. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2021;43(3):444–6. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000892
12. Martinez AP, Fritchie KJ, Weiss SW, Agaimy A, Haller F, Huang H-Y et al. Histocyte-rich rhabdomyoblastic tumor: rhabdomyosarcoma, rhabdomyoma, or rhabdomyoblastic tumor of uncertain malignant potential? A histologically distinctive rhabdomyoblastic tumor in search of a place in the classification of skeletal muscle neoplasms. *Modern Pathology*. 2019;32(3):446–57. DOI: 10.1038/s41379-018-0145-0
13. Ide T, Miyoshi T, Katsuragi S, Neki R, Kurosaki K, Shiraishi I et al. Prediction of postnatal arrhythmia in fetuses with cardiac rhabdomyoma. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(15):2463–8. DOI: 10.1080/14767058.2018.1438402
14. Shibata Y, Maruyama H, Hayashi T, Ono H, Wada Y, Fujinaga H et al. Effect and Complications of Everolimus Use for Giant Cardiac Rhabdomyomas with Neonatal Tuberous Sclerosis. *American Journal of Perinatology Reports*. 2019;9(3):e213–7. DOI: 10.1055/s-0039-1692198
15. Nespoli LF, Albani E, Corti C, Spaccini L, Alfei E, Daniele I et al. Efficacy of Everolimus Low-Dose Treatment for Cardiac Rhabdomyomas in Neonatal Tuberous Sclerosis: Case Report and Literature Review. *Pediatric Reports*. 2021;13(1):104–12. DOI: 10.3390/pediatric13010015
16. Stelmaszewski EV, Parente DB, Farina A, Stein A, Gutierrez A, Raquel-Menegassio AF et al. Everolimus for cardiac rhabdomyomas in children with tuberous sclerosis. The ORACLE study protocol (everOlimus for caRdiac rhAbdomyomas in tuberous sCLErosis): a randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind phase II trial. *Cardiology in the Young*. 2020;30(3):337–45. DOI: 10.1017/S1047951119003147
17. Chen X-Q, Wang Y-Y, Zhang M-N, Lu Q, Pang L-Y, Liu L-Y et al. Sirolimus Can Increase the Disappearance Rate of Cardiac Rhabdomyomas Associated with Tuberous Sclerosis: A Prospective Cohort and Self-Controlled Case Series Study. *The Journal of Pediatrics*. 2021;233:150-155.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.02.040



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ



НЕОТОН



фосфокреатин

ТАРГЕТНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ¹

- По данным метаанализа, уменьшал общую летальность у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, перенесших кардио-хирургические операции²
- Предупреждал развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности³
- Входит в клинические рекомендации⁴

15 ЛЕТ ВМЕСТЕ
С ВАМИ

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасigma Рус»,
115054, г. Москва, Павелецкая площадь,
д. 2, стр. 2, этаж 10. Тел.: +7 (495) 150-01-23.
E-mail: info.ru@alfasigma.com

Информация о препарате НЕОТОН. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Фармакокинетика. После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. **Показания к применению.** Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы.** ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). **Побочное действие.** Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). **Передозировка.** В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель:** Альфасigma С.н.А., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

1. Qaed E. et al. Phosphocreatine Improves Cardiac Dysfunction by Normalizing Mitochondrial Respiratory Function through JAK2/STAT3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. Oxid Med Cell Longev. 2019 Nov 30;2019:6521218. doi: 10.1155/2019/6521218. PMID: 31885809; PMCID: PMC6914882. 2. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantsev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominskiy Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 3. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. Adv Therapy. 2012; 29: 99. 4. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology.20200315>.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ