

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva, Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ТРЕВОЖНАЯ, ДЕПРЕССИВНАЯ
СИМПТОМАТИКА И СТРЕСС КАК ФАКТОРЫ,
ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
ИСХОДОВ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ
С АГ И ИБС. ИССЛЕДОВАНИЕ КОМЕТА

ФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОРОКОВ
ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

ВЛИЯНИЕ ПЛАСТИКИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА НА
ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ
РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: РЕЗУЛЬТАТЫ
ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ДИФфуЗНОГО
ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С АГ
И СНПФВ, ПОЛУЧАВШИХ ОЛМЕСАРТАН
ИЛИ САКУБИТРИЛ / ВАЛСАРТАН

ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ
ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ
ПНЕВМОНИИ COVID-19

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ
СЕРДЦА ПО ДАННЫМ МРТ
С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ
СИНДРОМОМ

РОЛЬ УПРУГОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ
В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ
НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ИМ

FACTORS THAT PREDICT EARLY RETURN
TO WORK AFTER MYOCARDIAL INFARCTION:
IMPORTANCE OF COWORKER SUPPORT

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
ОБ ИССЛЕДОВАНИЯХ.
КОНКУРС МОЛОДЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

KARDIOLOGIJA

12'2023

Том 63

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

12'2023

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. А. 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)
Алехин М. Н. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)
Ардашев А. В. (Москва)
Аронов Д. М. (Москва)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Галайчик А. С. (Казань)
Гарганеева А. А. (Томск)
Гендлин Г. Е. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)
Голицын С. П. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Деев А. Д. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Задонченко В. С. (Москва)
Затейщиков Д. А. (Москва)
Капелько В. И. (Москва)
Карпов Ю. А. (Москва)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мамедов М. Н. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлова Я. А. (Москва)
Палеев Н. Р. (Москва)
Панченко Е. П. (Москва)
Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)
Першуков И. В. (Воронеж)

Погосова Н. В. (Москва)
Покровский А. В. (Москва)
Соколов Е. И. (Москва)
Сеферович Петар (Сербия)
Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Филиппатос Герасимос (Греция)
Фомин И. В. (Н. Новгород)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Явелов И. С. (Москва)
Albert Waldo (США)
Cappato Riccardo (Италия)
ČEŠKA Richard (Чехия)
Ma Chang-Sheng (Китай)
C. Michael Valentine (США)
Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)
Азизов В. А. (Азербайджан)
Атьков О. Ю. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)
Габинский Я. А. (Екатеринбург)

Джусипов А. К. (Казахстан)
Иоселиани Д. Г. (Москва)
Карпов Р. С. (Томск)
Коваленко В. Н. (Украина)
Курбанов Р. Д. (Узбекистан)

Мареев Ю. В. (Москва)
Попович М. И. (Молдавия)
Савина Н. М. (Москва)
Терещенко С. Н. (Москва)
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 18.12.2023. 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Тревожная, депрессивная симптоматика и стресс как факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: результаты 1,5-годичного наблюдения в многоцентровом исследовании КОМЕТА
Погосова Н. В., Аушева А. К., Санер Х., Бойцов С. А. 3
- Функция правого желудочка при хирургическом лечении пороков левых камер сердца
Сливнева И. В., Фарулова И. Ю., Скопин И. И., Пирушкина Ю. Д., Мурысова Д. В., Марапов Д. И., Голухова Е. З. 11
- Влияние пластики и протезирования митрального клапана на желудочковые нарушения ритма у пациентов с пролапсом митрального клапана: результаты пятилетнего наблюдения
Малев Э. Г., Омельченко М. Ю., Реева С. В., Митрофанова Л. Б., Парфенова Н. Н., Тимофеев Е. В. 22
- Клиническая эволюция диффузного фиброза миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, получавших олемесартан или сакубитрил/валсартан
Шульженко Л. В., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Карбен З. А., Гурович О. В., Фетцер Д. В., Кузнецова Т. Н., Иваненкова Е. Ю., Акбалаева Б. А., Райимбек уулу Н., Тойгонбаев С., Маншарипова А. Т., Сейдалиев А. О., Зяблова Е. И., Калматов Р. К., Имстова Ж. Б., Виноградская В. В., Гайдуклова Е. В. 31
- Предикторы снижения глобальной продольной деформации левого желудочка через год после пневмонии COVID-19
Ярославская Е. И., Горбатенко Е. А., Криночкин Д. В., Широков Н. Е., Осокина Н. А., Мигачева А. В., Петелина Т. И. 39
- Комбинированные повреждения сердца по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациентов с постковидным синдромом
Хохлов Р. А., Липовка С. Н., Дубровина М. В., Лобас И. А., Трибунцева Л. В., Прозорова Г. Г., Арзамасцева Г. И., Хохлов А. Р., Ярмонова М. В., Заречнова С. В., Кулешова Н. А., Шалей А. А. 46
- Роль упругости артериальной стенки в определении степени нарушения насосной функции сердца при инфаркте миокарда
Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Просвирнин А. В., Капелько В. И. 54
- Factors That Predict Early Return to Work After Myocardial Infarction: Importance of Coworker Support
Mahdi Chinichian, Ramin Mehrdad, Mahboobeh Moradi, Gholamreza Pouryaghoub, Tahereh Davarparand, Negin Kassiri. 60
- The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients with Aortic Stenosis
Małgorzata Pińska, Danuta Sorysz, Magdalena Frączek-Jucha, Paweł Kruszczyk, Beata Róg, Jacek Myć, Agata Krawczyk-Ożóg, Bartosz Sobień, Katarzyna Stopyra-Pach, Agnieszka Sarnecka, Maciej Stąpór, Agnieszka Olszanecka, Karolina Golińska-Grzybala, Jadwiga Nessler, Andrzej Gackowski 66

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ | КОНКУРС МОЛОДЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности
Мисан И. А., Аришева О. С., Гармаш И. В., Кабельо Ф. Р., Кобалава Ж. Д. 72
- Факторы, ассоциированные с прогнозом у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца
Костомаров А. Н., Симоненко М. А., Федотов П. А. 77
- Прогностическая роль резерва миокардиального кровотока у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса
Копьева К. В. 82
- Эффективность амбулаторного лечения под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса после ее острой декомпенсации
Мухоморова М. Д., Нарусов О. Ю., Сычев А. В., Шарф Т. В., Масенко В. П., Терещенко С. Н., Скворцов А. А. 87

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Полное обратное ремоделирование и восстановление сократительной функции левого желудочка у пациента с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (клиническое наблюдение)
Белый С. А., Лукашенко В. И., Кривенцов А. В., Немков А. С., Хубулава Г. Г. 93

НЕКРОЛОГ

- Памяти профессора и дорогого учителя Перовой Наталии Владимировны 96

Погосова Н. В.^{1,2}, Аушева А. К.^{1,2}, Санер Х.³, Бойцов С. А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», Москва, Россия

³ Институт социальной и профилактической медицины, Бернский университет, Берн, Швейцария

ТРЕВОЖНАЯ, ДЕПРЕССИВНАЯ СИМПТОМАТИКА И СТРЕСС КАК ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ 1,5-ГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В МНОГОЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ КОМЕТА

Цель	У пациентов с АГ и ИБС, наблюдающихся в учреждениях первичного звена здравоохранения, изучить в рамках многолетнего проспективного исследования ассоциации между риском развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ТН ССИ) и смерти от всех причин с психосоциальными факторами риска (ПС ФР), такими как стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальная изоляция и тип личности D.
Материал и методы	Оценку ПС ФР у пациентов с АГ или ИБС, участвовавших в многолетнем проспективном исследовании КОМЕТА, производили с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника DS-14 и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки уровня стресса. Ассоциации ПС ФР с ТН ССИ и смертью от всех причин по данным 1,5 года наблюдения анализировали с использованием многофакторных регрессионных моделей Кокса.
Результаты	Через 1,5 года после включения пациентов в исследование удалось получить данные по 2 538 пациентам (исходный возраст $66,6 \pm 7,8$ года, 28,1% мужчины), из которых 106 умерли за этот период. Частота наступления ТН ССИ составила 40,0 на 1000 человеко-лет. По результатам многофакторного регрессионного анализа, очень высокий уровень тревожной симптоматики (HADS-A ≥ 14) достоверно ассоциировался с ТН ССИ (отношение шансов – ОШ 1,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,04–3,15; $p=0,02$). Комбинированная конечная точка, включавшая смерть от всех причин и/или ТН ССИ, достоверно ассоциировалась с высоким (≥ 8 баллов по ВАШ) уровнем стресса (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,00–2,33; $p=0,04$) и очень высоким (HADS-D ≥ 14) уровнем депрессивной симптоматики (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,22–3,62; $p=0,02$). Низкий уровень образования после коррекции по полу и возрасту увеличивал вероятность ТН ССИ в 1,7 (95% ДИ 1,19–2,43) раза. Достоверных ассоциаций между анализируемыми исходами и типом личности D, а также социальной изоляцией не установлено.
Заключение	У пациентов с АГ и ИБС наличие высокого уровня стресса и выраженной депрессивной симптоматики повышает вероятность смерти от всех причин и ТН ССИ, а низкий уровень образования и выраженная тревожная симптоматика ассоциированы с ТН ССИ. Полученные данные показывают, что ПС ФР развития ССЗ сохраняют свою значимость для прогноза в условиях современного лечения АГ и ИБС. В связи с негативным влиянием на прогноз ПС ФР должны учитываться при проведении мероприятий по вторичной профилактике АГ и ИБС.
Ключевые слова	Психосоциальные факторы риска; тревожная симптоматика; депрессивная симптоматика; стресс; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы
Для цитирования	Pogosova N.V., Ausheva A.K., Saner H., Boytsov S.A. Stress, Anxiety and Depressive Symptoms are Predictors of Worse Outcomes in Outpatients With Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results of 1.5 Years Follow-up From the COMETA Multicenter Study. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):3–10. [Russian: Погосова Н.В., Аушева А.К., Санер Х., Бойцов С.А. Тревожная, депрессивная симптоматика и стресс как факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: результаты 1,5-годового наблюдения в многоцентровом исследовании КОМЕТА. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):3–10].
Автор для переписки	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Введение

Накоплен значительный массив данных, свидетельствующих, что психосоциальные факторы риска (ПС ФР) вносят значительный вклад в развитие и прогноз ССЗ [1–5]. Среди ПС ФР наиболее весомая доказательная база имеется относительно депрессии, тревожности, острого и хронического стресса, типа личности D, социальной изоляции, низкого уровня образования и дохода. Взаимосвязь между ПС ФР и ССЗ представляется двунаправленной: с одной стороны, эти факторы, особенно тревожность и депрессия, ассоциируются с повышенной вероятностью развития АГ [6, 7] и ИБС [8, 9], с другой стороны, у пациентов с ССЗ по сравнению со здоровыми людьми в 2–3 раза повышен риск возникновения новых психических расстройств [10, 11]. Даже отдельные симптомы тревоги и депрессии оказывают неблагоприятное влияние на прогноз ССЗ [12–14]. Депрессия и ССЗ, по-видимому, имеют элементы общей этиологии, включающие биологические, поведенческие, психологические и генетические механизмы и определяющие ухудшение прогноза при сочетании обоих состояний [14]. ПС ФР могут выступать в качестве барьеров для приверженности больных ССЗ к лечению и кардиореабилитации [15]. Низкие уровни дохода и образования также демонстрируют негативное влияние на заболеваемость ССЗ и прогноз пациентов [16, 17], они достоверно ассоциированы с подверженностью стрессу [18], депрессии [19] и тревожности [20], что может привести к синергическим эффектам в отношении смертности от инсульта и ИБС [21].

Вместе с тем некоторые публикации содержат противоречивые данные относительно роли ПС ФР в прогнозе ССЗ [22–25]. Эта гетерогенность, очевидно, связана с методологическими различиями между исследованиями, а также с различиями между изучаемыми популяциями, в том числе этнического характера. Очевидно, что роль ПС ФР в возникновении и развитии ССЗ требует дальнейшего изучения. С этой целью было инициировано российское проспективное многоцентровое исследование КОМЕТА [26], изучающее распространенность ПС ФР у пациентов с АГ и ИБС в условиях первичного звена здравоохранения, а также влияние этих факторов на прогноз. В статье представлены результаты отдаленного наблюдения за когортой исследования КОМЕТА через 1,5 года после включения.

Цель

Оценка значимости большого числа ПС ФР развития ССЗ (стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальная изоляция и тип личности D) для прогноза у пациентов с АГ и ИБС по данным многолетнего проспективного исследования.

Материал и методы

КОМЕТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца) – многоцентровое исследование, состоящее из клинико-эпидемиологической и проспективной частей (с отслеживанием статуса пациентов через 1,5 и 3 года после включения в исследование) и охватывающее 30 крупных городов Российской Федерации, расположенных на большом географическом пространстве (от Калининграда до Хабаровска). Дизайн исследования и исходные характеристики включенных пациентов подробно представлены в предыдущих публикациях [26]. В каждом городе случайным образом отбирали 2–5 территориальных поликлиник, в каждой из которых для участия были приглашены 2–5 участковых терапевтов или врачей общей практики. Каждый врач включал 8–10 последовательно поступивших пациентов с АГ и/или ИБС, пришедших на плановый прием в течение 1–2 рабочих дней. Критериями включения пациентов были возраст ≥ 55 лет, подтвержденный диагноз АГ и/или ИБС и подписанное информированное согласие. АГ считали верифицированной при АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст. или при приеме на момент визита антигипертензивных препаратов. Диагноз ИБС считали верифицированным при наличии в анамнезе документально подтвержденного ИМ, ЧКВ, операции АКШ или типичной стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивных исследований (нагрузочных проб или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий) или обнаружением гемодинамически значимого коронарного стеноза ($\geq 50\%$) по данным инвазивной коронарографии. Критериями исключения были текущие тяжелые острые состояния или обострения хронических заболеваний, а также любые психические расстройства и злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, по данным медицинской документации в течение 5 лет перед включением. Эта стратегия включения позволила сформировать когорту из 2 775 пациентов, которых включили 325 участковых врачей. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

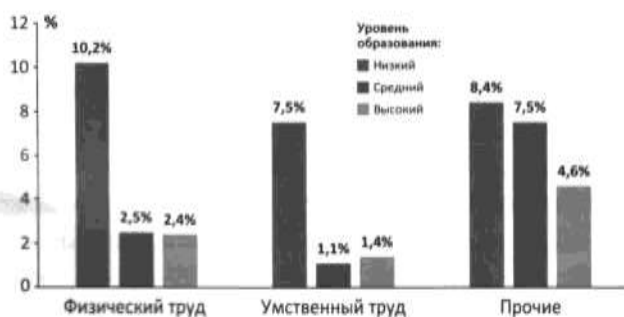
В ходе исходного обследования регистрировали демографические и антропометрические данные, традиционные и ПС ФР развития ССЗ. Пациенты заполняли опросник, включающий возраст, пол, данные о поведенческих ФР (курение, пищевые привычки, потребление алкоголя, уровень физической активности), семейном и трудовом статусе (умственный труд, физический труд, самозанятые, пенсионеры, безработные), социальной поддержке, уровне дохода и стресса. Уровень социальной поддержки оценивали как низкий или высокий, уровень дохода

как низкий, средний или высокий, по мнению участников исследования. Уровень физической активности также оценивали исходя из сообщаемых пациентами сведений, он классифицировался как низкий, умеренный и высокий (менее 30 мин в день; 30–60 мин в день; >60 мин в день). Оценивали пищевые привычки: потребление фруктов и овощей (более или менее 500 г в день), рыбы (более или менее одного раза в неделю), досаливание готовой пищи, ограничение насыщенных жиров и потребление алкоголя (да или нет, а также количество стандартных порций в день и в месяц в случае положительного ответа). Уровень стресса оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ): при оценке <4 стресс расценивали как низкий, при оценке 5–7 – умеренный и при оценке >8 – высокий. Тревогу и депрессию оценивали по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [27]: 8–10 баллов по подшкалам HADS-A или HADS-D расценивали как субклиническую, ≥11 баллов – как клинически значимую симптоматику. Для диагностики типа личности D использовали опросник DS14 [28], состоящий из 14 вопросов лайкертовского типа, образующих две подшкалы – негативной аффективности и социального ингибирования. Сочетание оценок ≥10 баллов по обеим подшкалам указывает на тип личности D. Пациенты получали устные инструкции по заполнению всех опросников, после чего заполняли анкеты самостоятельно в рекреационных зонах поликлиник и возвращали их медицинскому персоналу.

Центральная иллюстрация. Частота ТН ССИ у пациентов с АГ и ИБС в зависимости от уровня образования и вида трудовой деятельности

В исследование включены 2775 пациентов с АГ и/или ИБС из 30 городов России. Через 1,5 года удалось получить достоверные результаты отдаленного наблюдения в отношении 91,5% (2538) пациентов (69 сменили адрес, 37 отказались от повторного интервью, а со 131 утрачен контакт по разным причинам). Средний возраст $66,6 \pm 7,8$ года, среди них 28,1% мужчин, 71,9% женщин. Из 2 538 умерли 44 мужчины и 62 женщины, большинство смертей наступило в результате сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, 27 пациентов перенесли инфаркт миокарда, 25 – инсульт, 33 – аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство.

Частота ТН ССИ у пациентов с АГ и ИБС в зависимости от уровня образования и вида трудовой деятельности



Частота наступления ТН ССИ составила 40,0 на 1000 человеко-лет. С ТН ССИ достоверно ассоциировались только очень высокие уровни тревоги и депрессии по подшкалам HADS-A и HADS-D (≥14 баллов), а не превышение общепринятых пороговых значений (≥8 или ≥10 баллов): отношение шансов (ОШ) для пациентов с очень высокими оценками по HADS-A 1,77 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,03–3,05), для пациентов с очень высокими оценками по HADS-D – 2,24 (95% ДИ: 1,25–4,04). В то же время очень высокий (≥14 баллов) уровень депрессии почти в 3 раза повышал вероятность смерти от всех причин: ОШ 2,92 (1,55–5,49); $p=0,0024$ с поправками только на возраст и пол.

По каждому пациенту включивший его врач заполнял отдельный опросник с данными о предшествующих процедурах реваскуляризации (коронарной или каротидной), средней частоте приступов стенокардии при их наличии, сопутствующих заболеваниях, назначенных препаратах для лечения АГ и ИБС, приеме психотропных препаратов, госпитализациях в течение предшествующего года. Вносили также данные физикального осмотра (рост, масса тела, окружность талии, артериальное давление) и последние доступные значения уровней холестерина и глюкозы в сыворотке крови натощак за предыдущий год на основе медицинской документации. Информация об уровне общего холестерина отсутствовала у 234 (9,2%) пациентов.

Через 1,5 года после включения с пациентами связывались по телефону для получения информации об их витальном статусе и тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходах (ТН ССИ), включавших смерть от ССЗ и перенесенные нефатальные осложнения – инфаркт миокарда (ИМ), АКШ и ЧКВ, инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Фиксировали информацию о других клинически значимых изменениях в состоянии здоровья пациентов, назначенных препаратах и приверженности к их приему, госпитализациях. В случае смерти пациента данные о дате и причине смерти получали от его близких или от включившего его в исследование участкового врача.

Ассоциации между уровнями стресса, тревожной, депрессивной симптоматикой и ТН ССИ у пациентов с АГ и ИБС

Показатель	Отношения шансов (95% ДИ), значение P	
	С поправкой на возраст, пол, наличие в анамнезе ИБС и сахарного диабета	С поправкой на возраст, пол, наличие в анамнезе ИБС и сахарного диабета, статус курения и индекс массы тела
Уровень стресса по ВАШ, баллы		
< 5	1	1
5–7	1,12 (0,74–1,67), P=0,55	1,06 (0,71–1,60), P=0,40
≥ 8	1,54 (0,97–2,45), P=0,06	1,52 (0,96–2,43), P=0,05
Оценка по подшкалам HADS-A, баллы		
< 8	1	1
8–10	0,92 (0,58–1,46), P=0,27	0,95 (0,60–1,52), P=0,35
11–13	0,96 (0,58–1,58), P=0,42	0,93 (0,56–1,53), P=0,32
≥ 14	1,76 (1,01–3,05), P=0,03	1,81 (1,04–3,15), P=0,02
Оценка по подшкалам HADS-D, баллы		
< 8	1	1
8–10	1,20 (0,80–1,80), P=0,64	1,25 (0,83–1,88), P=0,84
11–13	1,20 (0,69–2,09), P=0,72	1,14 (0,64–2,01), P=0,55
≥ 14	1,94 (1,07–3,53), P=0,02	1,95 (1,07–3,55), P=0,06

В категорию работников умственного труда вошли также предприниматели, а в категорию «Прочие» – пенсионеры и безработные. ТН ССИ – тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

Статистический анализ

Распределение характеристик пациентов описывали с использованием средних значений и стандартных отклонений для непрерывных переменных и чисел, а также долей для категориальных переменных. В целях изучения факторов, ассоциированных с симптомами тревожности и депрессии независимо от возраста, пола и уровня образования, был использован логистический регрессионный анализ. Ассоциации выражали в виде скорректированных отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Значения p были основаны на статистике Вальда (хи-квадрат). Гомогенность ОШ в зависимости от пола и наличия ИБС оценивали путем включения в модели эффектов взаимодействия. Допущения моделей проверяли с помощью графического анализа остатков. Для указания на статистическую значимость использовали уровень ошибки I рода $\alpha=0,05$ (двусторонний критерий). Анализ данных проводили с использованием статистического программного обеспечения SAS (версия 9.4) в Департаменте общественного здравоохранения и первичной медико-санитарной помощи Гентского университета, Бельгия.

Результаты

Через 1,5 года удалось получить достоверные результаты отдаленного наблюдения в отношении 2538 из 2775 пациентов с АГ и/или ИБС, которые прошли исходное обследование. При этом 69 участников сменили адрес проживания, еще 37 отказались от повторного интервью, а со 131 по разным причинам был утрачен контакт. Соответственно, отклик составил 91,5%.

На момент исходного обследования средний возраст участников, для которых были получены данные 1,5-годичного наблюдения, составил $66,6 \pm 7,8$ года, среди них 28,1% мужчин, у 97,4% был установлен диагноз АГ, у 38,8% – ИБС, 13,2% ранее переносили ИМ, 10,4% – переносили процедуры коронарной реваскуляризации. Фибрилляция предсердий имела у 9,1% участников, сахарный диабет – у 22,6%, хроническая болезнь почек – у 8,0%, ранее переносили мозговой инсульт 6,2% пациентов. До 40,7% когорты имели ожирение, из них 56,5% – абдоминальное. Что касается поведенческих ФР, 8,3% участников продолжали курить, 37,8% указали на недостаточное потребление фруктов и овощей, 59,3% употребляли рыбу реже одного раза в неделю, 29,4% не ограничивали в своем рационе насыщенные жиры, а 19,5% сообщали, что двигаются менее 30 мин в день. В целом более 60% пациентов с АГ и ИБС получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статины, более 80% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 58% – бета-адреноблокаторы, 26% – блокаторы кальциевых каналов, 50% – диуретики, 7% – антикоагулянты и 4% – сахароснижающие препараты [26].

В табл. 1 (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы») представлена исходная распространенность ПС ФР у 2538 пациентов, включенных в исследование КОМЕТА. Низкий уровень образования (законченное среднее образование или ниже) имели лишь 23,9%, большинство пациентов уже не работали (на момент исходного обследования возраст выхода на пенсию составлял 55 лет для женщин и 60 лет для мужчин). Свой доход считали низким 44% участников. Хотя 25,0% участников жили одни, только 6,1% из них сообщали о социальной изоляции. Психические расстройства в анамнезе отмечались у 13,4% пациентов, преимущественно у женщин. Около $\frac{1}{3}$ пациентов имели повышенный уровень стресса, 21,5% – высокий уровень стресса (>8 баллов по ВАШ). Критериям типа личности D соответствовали 37,6% пациентов.

Использование антидепрессантов в течение года перед включением в исследование было очень редким явлением (1,6%). Тем не менее у 42,4% пациентов с АГ и ИБС при исходном обследовании отмечалась депрессивная симптоматика той или иной степени выраженности, у 5,5% пациентов оценки по HADS-D составляли >14 баллов, т. е. указывали на высокую вероятность наличия большой депрессии. Тревожная симптоматика (HADS-A ≥ 8) при исходном обследовании имела у 47,4% пациентов, очень высокие уровни тревожных симптомов (>14 баллов) – у 8,6% (у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин).

Через 1,5 года наблюдения умерли 44 мужчины и 62 женщины. Большинство смертей наступили в результате ССЗ ($n=69$), 17 пациентов умерли от злокачественных новообразований и еще 20 – от других причин. Кроме того, 27 пациентов перенесли нефатальный ИМ, 33 были госпитализированы с целью выполнения АКШ или ЧКВ и у 25 развился инсульт. В общей сложности ТН ССИ, которые определялись как комбинация смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта/ТИА или коронарной реваскуляризации (АКШ или ЧКВ), перенесли 148 пациентов. Расчетная частота наступления ТН ССИ на 1000 человеко-лет наблюдения составила 40,0 во всей исследуемой когорте: 67,9 на 1000 человеко-лет у мужчин и 29,5 на 1000 человеко-лет у женщин. Неудивительно, что показатель ТН ССИ у пациентов с ИБС был выше, чем у пациентов с АГ без ИБС в анамнезе (66,9 и 23,6 на 1000 человеко-лет соответственно).

Ассоциации между исходными ПС ФР и последующим развитием ТН ССИ с поправкой на возраст и пол представлены в табл. 2 (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы»). Низкий уровень образования и отсутствие работы на момент включения в исследование достоверно повышали вероятность развития ТН ССИ за период наблюдения на 70 и 72% соответственно. Трудовой статус продемонстрировал достоверные взаимодействия с полом и наличием в анамнезе ИБС.

Доля пациентов с ТН ССИ была значительно выше среди лиц с более низким уровнем образования, причем среди занимающихся как физическим, так и умственным трудом (Центральная иллюстрация). После внесения поправок на возраст и пол, низкий уровень дохода, одинокое проживание и низкая социальная поддержка не продемонстрировали независимых ассоциаций с ТН ССИ. Психические расстройства в анамнезе, использование антидепрессантов и анксиолитиков также не влияли на вероятность наступления ТН ССИ. Напротив, исходное использование антипсихотиков было ассоциировано с 4-кратным повышением риска ТН ССИ.

Ассоциация между ТН ССИ и высоким уровнем стресса (≥ 8 баллов по ВАШ) имела пограничный уровень значимости ($p=0,06$). Достоверно ассоциировались с ТН ССИ только очень высокие (≥ 14 баллов) уровни тревоги и депрессии по подшкалам HADS-A и HADS-D, а не превышение общепринятых пороговых значений (≥ 8 или ≥ 10 баллов): ОШ для пациентов с очень высокими оценками по HADS-A 1,77 (95% ДИ 1,03–3,05), для пациентов с очень высокими оценками по HADS-D – 2,24 (95% ДИ 1,25–4,04). Наличие типа личности D, а также его отдельных компонентов, таких как негативная аффективность и социальное ингибирование, не имело достоверных ассоциаций с ТН ССИ за 1,5 года наблюдения.

Поскольку считается, что ПС ФР способствуют неблагоприятным исходам в значительной степени за счет субоптимального контроля традиционных ФР развития ССЗ, был проведен анализ ассоциаций между уровнями стресса и ТН ССИ с внесением поправок на традиционные ФР. К сожалению, сделать поправку на уровни липидов в крови не представлялось возможным из-за отсутствия этих данных у существенного числа пациентов. Как видно из табл. 3 (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы»), очень высокие уровни стресса увеличивали вероятность ТН ССИ в обеих моделях примерно на 50%, но эти ассоциации имели пограничный уровень статистической значимости. Очень высокие (>14) баллы по HADS-A были достоверно ассоциированы с риском развития ТН ССИ после поправки на (1) возраст, пол, наличие ИБС и сахарного диабета и (2) тот же набор ковариат, а также курение и индекс массы тела. Очень высокие (≥ 14) баллы по HADS-D ассоциировались с почти двукратным увеличением риска развития ТН ССИ, но статистическая значимость в обеих моделях была пограничной.

Учитывая, что ПС ФР могут влиять на прогноз посредством некоторых детерминант здоровья, не относящихся к сердечно-сосудистой системе, проведен отдельный анализ ассоциаций между уровнем стресса, тревожной, депрессивной симптоматикой и общей смертностью.

Как и в случае с ТН ССИ, эти ассоциации оценивались в моделях с коррекцией только по возрасту и полу; по воз-

расту, полу, анамнезу ИБС или сахарного диабета; по возрасту, полу, анамнезу ИБС или сахарного диабета, статусу курения и индексу массы тела. Ни повышенный (5–7 баллов), ни высокий (≥ 8 баллов) уровни стресса не имели статистически значимых ассоциаций с общей смертностью ни в одной из этих моделей, то же самое можно сказать о любых отрезных точках для тревожной симптоматики.

В то же время очень высокий (≥ 14 баллов) уровень депрессии почти в 3 раза повышал вероятность смерти от всех причин: ОШ 2,92 (95% ДИ 1,55–5,49; $p=0,0024$) с поправками только на возраст и пол, при этом в двух других моделях результаты были очень похожими: ОШ 2,85 (95% ДИ 1,51–5,38; $p=0,0031$) и ОШ 2,88 (95% ДИ 1,51–5,49; $p=0,0028$) соответственно.

Уровень стресса ≥ 8 баллов по ВАШ более чем на 50% увеличивал вероятность комбинированной конечной точки, включающей смерть от всех причин и/или ТН ССИ (после внесения поправок на возраст, пол, курение и индекс массы тела, наличие в анамнезе ИБС и сахарного диабета), для тревожной симптоматики эта ассоциация немного не достигла статистической значимости во всех трех моделях (табл. 4) (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы»). Выраженная депрессивная симптоматика (оценка по HADS-D ≥ 14 баллов) повышала вероятность смерти от всех причин и/или ТН ССИ более чем в 2 раза, и эта закономерность оставалась статистически значимой после корректировки по всем перечисленным показателям.

Обсуждение

Впервые в нашей стране проведено масштабное многолетнее проспективное исследование по оценке значимости большого числа ПС ФР для прогноза АГ и ИБС с корректировкой на традиционные ФР развития ССЗ. Результаты исследования КОМЕТА подтверждают значимость ПС ФР, таких как низкий уровень образования, низкий уровень дохода, стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, в качестве детерминант неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ и/или ИБС.

В последних рекомендациях ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике предлагается оценивать у пациентов с ССЗ психосоциальный стресс и учитывать его в качестве модификатора риска [5]. Кроме того, тревожная и депрессивная симптоматика были включены в новый прогностический калькулятор EUROASPIRE для пациентов с хронической ИБС, созданный на основе многофакторной модели с использованием данных долгосрочного наблюдения в рамках исследований EUROASPIRE IV и V [29].

В дополнение к получению еще одного подтверждения значимости тревожной и депрессивной симптоматики для прогноза, в настоящем анализе удалось продемонстрировать наличие ассоциации между высоким уровнем

стресса и комбинированной конечной точкой, включающей смерть от всех причин и ТН ССИ. Имеется много данных о прогностической значимости стресса в развитии ССЗ, например, в отношении новых случаев ИБС [30, 31] или инсультов [32]. В этих метаанализах отношение рисков для ИБС составляло приблизительно 1,3, а для инсульта различалось в зависимости от типа инсульта (1,40 для ишемического и 1,73 для геморрагического). Однако взаимосвязь стресса с последующими исходами у пациентов с имеющимися ССЗ изучена в меньшей степени. На достаточно крупной когорте из 4 204 пациентов с ИМ из США [33] было продемонстрировано значительное повышение смертности за 2 года наблюдения у лиц с умеренным или высоким стрессом: отношение рисков 1,42 (95% ДИ 1,15–1,76). В многоцентровом исследовании PORTRAIT [34] наличие у пациентов в течение первого года после постановки диагноза заболевания периферических артерий повышенных уровней стресса независимо ассоциировалось с повышенным риском смерти от любых причин в последующие 4 года наблюдения (отношение рисков 2,12; 95% ДИ 1,14–3,94). Недавнее китайское исследование [35] продемонстрировало активацию свертывания крови у пациентов с ИБС и высоким уровнем стресса, и это может быть одним из возможных механизмов, лежащих в основе полученных ассоциаций. Как бы то ни было, исследование КОМЕТА является первым российским исследованием, в котором были получены проспективные данные в отношении роли широкого спектра ПС ФР развития ССЗ, включающего низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальную изоляцию, стресс, тревожную и депрессивную симптоматику, а также тип личности D, для 1,5-годовалого прогноза АГ и ИБС. В общемировой перспективе таких исследований очень немного. Особого внимания заслуживают полученные данные о роли высокого уровня стресса.

Примечательно, что в настоящем анализе все ассоциации между ПС ФР и ТН ССИ и/или общей смертностью имели статистическую значимость только для высоких или очень высоких уровней стресса, тревоги и депрессии, а не для общепринятых пороговых значений подшкал HADS (8–10 или ≥ 11 баллов). Невозможно не обратить внимание и на четкую ассоциацию между предшествующим применением антипсихотических препаратов и ТН ССИ (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,55–10,36). Это, с одной стороны, можно объяснить неблагоприятными сердечно-сосудистыми и метаболическими эффектами антипсихотических препаратов, с другой стороны, поскольку наличие диагностированных психических расстройств в течение предшествующих 5 лет в этом исследовании было критерием исключения, потребность в препаратах этого класса может служить суррогатным маркером тяжелого стресса.

Одно из возможных объяснений того, что обнаруженные ассоциации достигали статистической значимости толь-

ко при очень высоких уровнях ПС ФР, может быть связано с относительно низким числом исходов в контексте снижения смертности от ССЗ по всей стране и улучшения социально-экономической ситуации. В дополнение к упомянутой работе A. I. Lazzarino и соавт. [21], продемонстрировавшей синергизм эффектов низкого социально-экономического статуса и стресса в отношении смертности от инсульта или ИБС, в более свежем корейском когортном исследовании [36] получены аналогичные данные по депрессии. Такой синергизм выглядит вполне правдоподобным, поскольку низкий социально-экономический статус влияет на доступность медицинской помощи, а также ассоциируется с большей частотой стрессовых ситуаций и меньшим количеством ресурсов для их преодоления. Имеется также ряд недавних публикаций, демонстрирующих связь между низким социально-экономическим статусом и измененными физиологическими реакциями на стресс с участием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы [37, 38]. С этой точки зрения представляется важным, что в нашем исследовании наибольшую частоту ТН ССИ имели лица с низким уровнем образования, независимо от их дальнейшего трудового статуса.

В исследовании КОМЕТА не установлено статистически значимых ассоциаций ТН ССИ и/или общей смертности с низким уровнем дохода, социальной изоляцией и типом личности D. Одно из возможных объяснений связано с недостаточным числом клинических исходов и, соответственно, недостаточной статистической мощностью исследования для анализа эффектов этих ПС ФР, которые по литературным данным обладают лишь умеренным влиянием на риск. Например, в метаанализе N. K. Valtorta и соавт. [39] низкая социальная поддержка увеличивала риск развития ИБС или инсульта лишь примерно на 30%. Кроме того, есть свежие данные [40], указывающие на наличие культурологических различий между оценками влияния на исходы одиночества и социальной изоляции. Необходимо также подчеркнуть, что исследование КОМЕТА проводилось в территориальных поликлиниках, что потенциально снижает вероятность попадания в число участников очень состоятельных людей. Что касается типа личности D, в последнее время эта концепция подвергается критике [41, 42], которая затрагивает как обоснованность данного психологического конструкта, так и ее прямую связь с ССЗ.

Исследование КОМЕТА является одним из наиболее крупных научных проектов в Европе, который фокусируется именно на роли ПС ФР в прогнозе АГ и ИБС. Преимуществами этого исследования являются очень высокий (91,5%) уровень отклика на этапе проспективного наблюдения и широкий спектр анализируемых ПС ФР, включающий низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальную изоляцию, стресс, тревожную и депрессивную

симптоматику и тип личности D. Результаты исследования КОМЕТА подчеркивают значимость низкого уровня образования, отсутствия работы, высокого уровня стресса, очень выраженных симптомов тревожности и депрессии как детерминант неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ и/или ИБС. Необходимо отметить, что эти данные получены на фоне приема пациентами современной кардиопротективной медикаментозной терапии: более 60% участников исследования получали АСК и статины, более 80% – ингибиторы АПФ, 58% – бета-адреноблокаторы, 26% – блокаторы кальциевых каналов, 50% – диуретики, 7% – антикоагулянты и 4% – сахароснижающие препараты [25]. Распространенность тревожных и депрессивных симптомов не имела ассоциаций с большинством обычно назначаемых при АГ и ИБС классов препаратов, за исключением статинов. Оценки по HADS-A ≥ 11 баллов отмечались у 27,4% пациентов, получавших статины, и у 22,7% среди не принимавших эти препараты ($p < 0,01$).

Исследование КОМЕТА имеет и ряд ограничений. Помимо отсутствия данных об уровнях липидов в крови у некоторых участников, которое обсуждалось выше, следует упомянуть регистрацию многих ПС ФР, включающих уровень стресса и дохода, социальную изоляцию, со слов пациентов. Наличие тревожной и депрессивной симптоматики оценивалось только с помощью опросника HADS, участники не проходили обследование у психиатра. Наконец, полученные результаты могут быть неприменимы к другим группам пациентов с ССЗ, например, к сельским жителям или лицам, получающим помощь в условиях добровольного медицинского страхования.

Заключение

Очень высокие уровни стресса и выраженная депрессивная симптоматика независимо ассоциированы с более

высокой общей смертностью и частотой тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а низкий уровень образования и выраженная тревожная симптоматика – с более высокой частотой тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца, наблюдаемых в условиях первичного звена здравоохранения. Полученные данные свидетельствуют о сохранении значимости стресса, тревожной и депрессивной симптоматики как предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в эпоху современной клинической практики. Очевидно, что при разработке стратегий вторичной профилактики при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца должны учитываться наиболее значимые психосоциальные факторы риска в контексте их влияния на прогноз.

Благодарности

Исследовательская группа КОМЕТА выражает свою признательность административному персоналу, врачам, медсестрам и другим сотрудникам медицинских учреждений, в которых проводилось исследование, а также всем пациентам, которые приняли в нем участие.

Финансирование

Финансирование осуществлялось Ассоциацией «Национальное медицинское общество профилактической кардиологии».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 28.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cuevas AG, Williams DR, Albert MA. Psychosocial Factors and Hypertension: A review of the literature. *Cardiology Clinics*. 2017;35(2):223–30. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.12.004
2. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, Rangarajan S, Gulec S, Chifamba J et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Network Open*. 2021;4(12):e2138920. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38920
3. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z
4. Kupper N, Denollet J. Type D Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(11):104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
6. Yan J, Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:1121–30. DOI: 10.2147/NDT.S77710
7. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Hypertension*. 2012;30(5):842–51. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7
8. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1345(1):25–35. DOI: 10.1111/nyas.12738
9. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine*. 2016;95(6):e2815. DOI: 10.1097/MD.00000000000002815
10. Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J et al. Increased 12-Month Prevalence Rates of Mental Disorders in Patients with Chronic Somatic Diseases. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2007;76(6):354–60. DOI: 10.1159/000107563
11. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;67(12):1453–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.038

- ican College of Cardiology. 2019;73(14):1827–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.041
12. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JRT, O'Connor C et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000068. DOI: 10.1161/JAHA.112.000068
13. Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E., Romasenko L.V., Deev A.D., Yufereva Yu.M. Depressive Symptoms Worsen Cardiovascular Prognosis and Shortens Length of Life in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2011;51(2):59–66. [Russian: Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферева Ю.М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(2):59–66]
14. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2018;20(1):31–40. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert
15. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(10):1290–306. DOI: 10.1177/2047487314543075
16. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkestian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(10):1032–42. DOI: 10.1177/2047487317705916
17. De Bacquer D, Van De Luitgaarden IAT, De Smedt D, Vynckier P, Bruthans J, Fras Z et al. Socioeconomic characteristics of patients with coronary heart disease in relation to their cardiovascular risk profile. *Heart*. 2021;107(10):799–806. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317549
18. Wang H, Yang XY, Yang T, Cottrell RR, Yu L, Feng X et al. Socioeconomic inequalities and mental stress in individual and regional level: a twenty one cities study in China. *International Journal for Equity in Health*. 2015;14(1):25. DOI: 10.1186/s12939-015-0152-4
19. Hoebel J, Maske UE, Zeeb H, Lampert T. Social Inequalities and Depressive Symptoms in Adults: The Role of Objective and Subjective Socioeconomic Status. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169764. DOI: 10.1371/journal.pone.0169764
20. Mwinyi J, Pisanu C, Castela E, Stringhini S, Preisig M, Schiöth HB. Anxiety Disorders are Associated with Low Socioeconomic Status in Women but Not in Men. *Women's Health Issues*. 2017;27(3):302–7. DOI: 10.1016/j.whi.2017.01.001
21. Lazzarino AI, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Low Socioeconomic Status and Psychological Distress as Synergistic Predictors of Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine*. 2013;75(3):311–6. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182898e6d
22. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;77(6):439–48. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.001
23. Ladwig K-H, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: Update 2013. *German Medical Science*. 2014;12:Doc09. DOI: 10.3205/000194
24. Mayer O, Bruthans J, Seidlerová J, Karnosová P, Mateřánková M, Gelžinský J et al. Mood disorders impaired quality of life but not the mortality or morbidity risk in stable coronary heart disease patients. *Acta Cardiologica*. 2020;75(7):667–75. DOI: 10.1080/00015385.2019.1653568
25. Henao Pérez M, López Medina DC, Lemos Hoyos M, Ríos Zapata P. Depression and the risk of adverse outcomes at 5 years in patients with coronary heart disease. *Heliyon*. 2020;6(11):e05425. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05425
26. Pogossova N, Boytsov S, De Bacquer D, Sokolova O, Ausheva A, Kurasov A et al. Factors Associated with Anxiety and Depressive Symptoms in 2775 Patients with Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results from the COMETA Multicenter Study. *Global Heart*. 2021;16(1):73. DOI: 10.5334/gh.1017
27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
28. Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
29. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Ž, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D et al. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(2):328–39. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa128
30. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-Analysis of Perceived Stress and Its Association With Incident Coronary Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(12):1711–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.004
31. Vahedian-Azimi A, Moayed MS. Updating the Meta-Analysis of Perceived Stress and its Association with the Incidence of Coronary Heart Disease. *International Journal of Medical Reviews*. 2019;6(4):146–53. DOI: 10.30491/ijmr.2019.101968
32. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurology*. 2015;15(1):233. DOI: 10.1186/s12883-015-0456-4
33. Arnold SV, Smolderen KG, Buchanan DM, Li Y, Spertus JA. Perceived Stress in Myocardial Infarction: long-term mortality and health status outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1756–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.044
34. Malik AO, Peri-Okonny P, Gosch K, Thomas M, Mena C, Hiatt WR et al. Association of Perceived Stress Levels With Long-term Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e208741. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8741
35. Yin H, Cheng X, Liang Y, Liu A, Wang H, Liu F et al. High Perceived Stress May Shorten Activated Partial Thromboplastin Time and Lead to Worse Clinical Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:769857. DOI: 10.3389/fcvm.2021.769857
36. Cho Y, Lim TH, Kang H, Lee Y, Lee H, Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *Journal of Psychosomatic Research*. 2019;121:14–23. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
37. Sullivan S, Kelli HM, Hammadah M, Topel M, Wilmot K, Ramadan R et al. Neighborhood poverty and hemodynamic, neuroendocrine, and immune response to acute stress among patients with coronary artery disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:145–55. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.040
38. Lê-Scherban F, Brenner AB, Hicken MT, Needham BL, Seeman T, Sloan RP et al. Child and Adult Socioeconomic Status and the Cortisol Response to Acute Stress: Evidence From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychosomatic Medicine*. 2018;80(2):184–92. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000543
39. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016;102(13):1009–16. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308790
40. Barreto M, Victor C, Hammond C, Eccles A, Richins MT, Qualter P. Loneliness around the world: Age, gender, and cultural differences in loneliness. *Personality and Individual Differences*. 2021;169:110066. DOI: 10.1016/j.paid.2020.110066
41. Jung S-A. A Review on the Validity of Type-D Personality: From the Aspect of Construct and Predictability. *Asia-Pacific Journal of Convergent Research Interchange*. 2020;6(1):51–61. DOI: 10.21742/apjcri.2020.01.05
42. Lodder P. A re-evaluation of the Type D personality effect. *Personality and Individual Differences*. 2020;167:110254. DOI: 10.1016/j.paid.2020.110254

Сливнева И. В., Фарулова И. Ю., Скопин И. И.,
Пирушкина Ю. Д., Мурысова Д. В., Марапов Д. И., Голухова Е. З.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия

ФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОРОКОВ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

Цель	Цель данного исследования – оценить функцию правого желудочка (ПЖ) при хирургическом лечении левых камер сердца.
Материал и методы	Данное исследование является одноцентровым проспективным когортным. В исследование вошло 197 пациентов с клапанной патологией левых камер сердца. Средний возраст пациентов составил 58 [47; 65] лет. Пациентам выполняли прекардиальное эхокардиографическое исследование до операции и в течение 1 недели после операции.
Результаты	Снижение показателей продольной функции и параметров глобальной сократительной функции ПЖ отмечалось у большинства пациентов после проведенного хирургического лечения. Более заметное снижение было получено по показателям продольной функции ($p < 0,001$). Анализ динамики показателей сократимости ПЖ в зависимости от ведущей патологии показал наибольшие изменения показателей сократительной функции в группе митральной недостаточности. В группе митрального стеноза наибольшие различия показал параметр систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) ($p = 0,027$). В группах аортальных пороков все показатели контрактильной функции ПЖ, за исключением фракционного изменения площади (FAC), продемонстрировали статистически значимое снижение после коррекции ведущего порока ($p < 0,05$).
Выводы	Хирургическое вмешательство при вальвулопатиях левых камер сердца может приводить к снижению функции ПЖ, без связи с систолическим дефицитом левого желудочка. Современные технологии предоставляют возможность разновекторной оценки сократительной функции ПЖ. Для оценки функции ПЖ целесообразно применять комбинацию параметров, отражающих глобальную и продольную функцию.
Ключевые слова	Трансторакальная эхокардиография; функция правого желудочка; TAPSE; FAC RV; EF RV; FW LS RV; вальвулопатия левых камер сердца; кардиохирургия; клапанный порок сердца; аортальный стеноз; аортальная недостаточность; митральный стеноз; митральная недостаточность
Для цитирования	Slivneva I.V., Farulova I.Yu., Skopin I.I., Pirushkina Yu.D., Murysova D.V., Marapov D.I. et al. Right Ventricular Function in Surgical Treatment of Left Heart. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):11–21. [Russian: Сливнева И.В., Фарулова И.Ю., Скопин И.И., Пирушкина Ю.Д., Мурысова Д.В., Марапов Д.И. и др. Функция правого желудочка при хирургическом лечении пороков левых камер сердца. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):11–21].
Для цитирования	Сливнева Инесса Викторовна. E-mail: slivneva@mail.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ), обусловленная пороком левого сердца, распространена больше, чем другие категории ЛГ по классификации Всемирной Организации Здравоохранения [1]. Несмотря на то, что связь между повышенным давлением в легочной артерии и дисфункцией правого желудочка (ПЖ) очевидна [2, 3], ЛГ не может являться единственным маркером производительности ПЖ [4].

Невзирая на потенциальную обратимость правожелудочковой дисфункции после устранения ведущей патологии, имеются данные о дисфункции ПЖ у значительной части послеоперационных пациентов [5–8]. Поэтому целью данного исследования являлся анализ эхокардиографических параметров функции ПЖ у кардиохирургических пациентов с вальвулопатией левых камер сердца на периоперационном этапе, как в гетерогенной когорте, так и в зависимости от ведущей патологии.

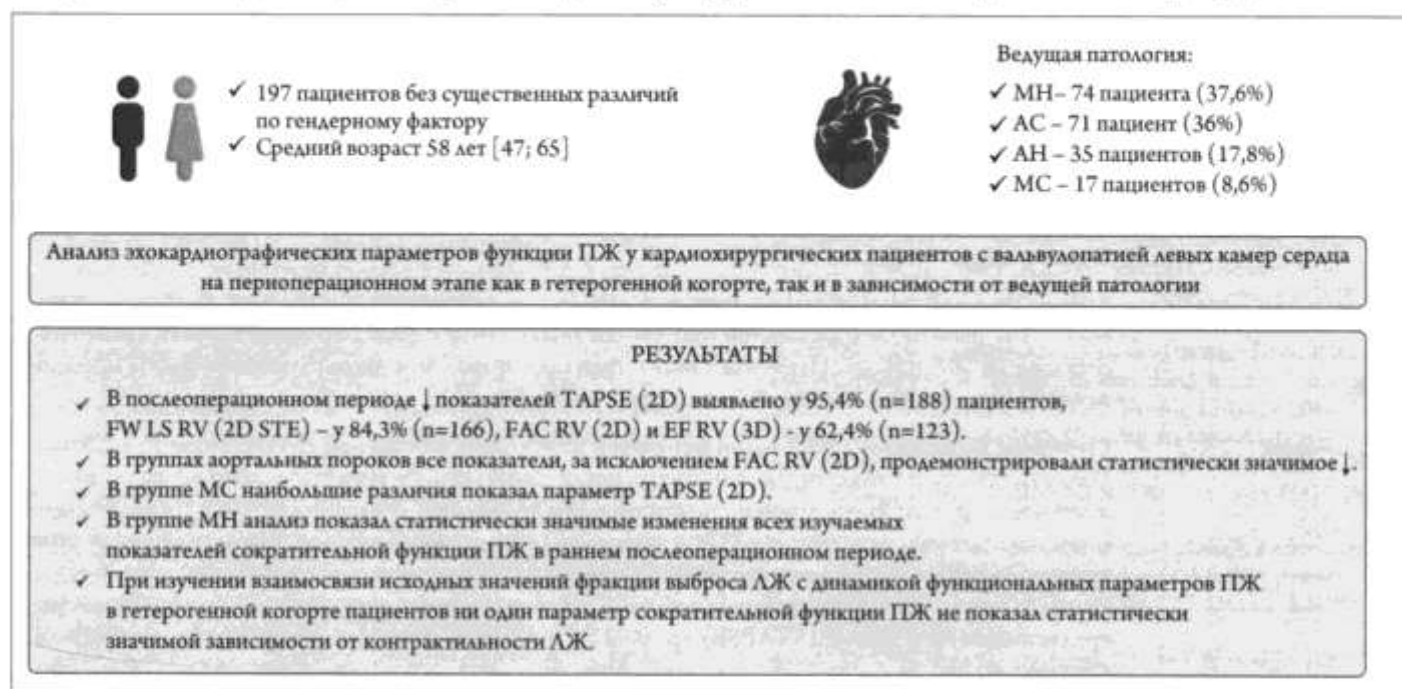
Материал и методы

Дизайн исследования и профиль исследуемых

Данное исследование является одноцентровым проспективным когортным, проводимым в Центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева за 2022 год. В соответствии с Хельсинкской декларацией локальный этический комитет рассмотрел и одобрил проведение данного исследования (протокол № 3/2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были обследованы до и после кардиохирургической операции. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ЛГ – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ≥ 30 мм рт. ст. Критерии исключения из исследования: неадекватная визуализация, не позволяющая провести сбор данных до и после операции, перенесенная операция на сердце в анамнезе, со-

Центральная иллюстрация. Функция правого желудочка при хирургическом лечении пороков левых камер сердца



МН – митральная недостаточность, АС – аортальный стеноз, АН – аортальная недостаточность, МС – митральный стеноз, ПЖ – правый желудочек, TAPSE – систолическая амплитуда движения боковой части трикуспидального кольца, FW LS RV – продольная деформация свободной стенки правого желудочка, FAC RV – фракционное изменение площади правого желудочка, EF RV – фракция выброса правого желудочка, СДАА – систолическое давление в легочной артерии, ЛЖ – левый желудочек.

четанное поражение митрального и аортального клапана, поражение коронарных артерий (перенесенный инфаркт миокарда; реваскуляризация, в том числе эндоваскулярная), инфекционный эндокардит, миниинвазивные операции, органический порок правых камер сердца, выраженная деформация грудной клетки. Выбор хирургической техники коррекции клапанной патологии не являлся критерием исключения. В окончательный анализ вошло 197 пациентов.

Эхокардиографический анализ

Пациентам выполняли прекардиальное эхокардиографическое исследование до операции и в течение 1 недели после операции с помощью ультразвуковой системы PHILIPS EPIQ CVx, с использованием датчика X5-1. Все эхокардиографические исследования проводились двумя специалистами по кардиовизуализации, имеющими опыт оценки кардиохирургических пациентов. Количественные измерения получали в соответствии с рекомендациями ASE и EACVI, 2015 [9]. С помощью бипланового алгоритма по Simpson осуществлялся анализ объемных и функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ).

Измерение максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации (ТР) проводили в режиме непрерывного доплеровского картирования, используя апикальную четырехкамерную позицию (A4C). Поток ТР ранжировали на незначительный, умеренно-выражен-

ный и тяжелый. СДАА рассчитывалось путем прибавления к пиковой скорости ТР значения давления в правом предсердии. Измеряли диаметр нижней полой вены из субкостального доступа и оценивали ее инспираторное спадение. В зависимости от комбинации параметров предполагаемое давление в правом предсердии составляло 5–20 мм рт. ст. [10].

Количественный ЭхоКГ анализ правого желудочка

Для оценки функции ПЖ использовались следующие эхокардиографические параметры: FAC RV (2D), TAPSE (2D), FW LS RV (2D STE), EF RV (3D).

TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – рассчитывалась, как систолическая амплитуда движения боковой части трикуспидального кольца (М-модальный режим).

Фракционное изменение площади ПЖ (right ventricular fractional area change – FAC RV) рассчитывалось по формуле:

$$FAC\ RV\ (\%) = (EDA\ RV - ESA\ RV / EDA\ RV) \times 100\%,$$
 где EDA RV – конечная диастолическая площадь ПЖ, ESA RV – конечная систолическая площадь ПЖ.

Автоматическая сегментация технологии 3D Auto RV обеспечивает первичное выравнивание изображения и определение контуров с возможностью ручной коррекции. Объемные данные вычислялись на основе динамической модели поверхности и использовались для рас-

Таблица 1. Характеристика кардиохирургических пациентов, включенных в исследование

Показатели		Перед операцией
Возраст, Ме [IQR] (полных лет)		58 [47; 65]
Пол:	– мужской, абс. (%)	107 (54,3)
	– женский абс. (%)	90 (45,7)
ППТ Ме [IQR] (м ²)		1,92 [1,80; 2,05]
ИМТ, Ме [IQR] (кг/м ²)		26,1 [23,7; 29,7]
Ритм при госпитализации:	– синусовый, абс. (%)	166 (84,3)
	– ФП, абс. (%)	31 (15,7)
<i>Ведущая патология</i>		
Аортальный стеноз, абс. (%)		71 (36,0)
Аортальная недостаточность, абс. (%)		35 (17,8)
Митральный стеноз, абс. (%)		17 (8,6)
Митральная недостаточность, абс. (%)		74 (37,6)
<i>Сопутствующая патология</i>		
ХОБЛ, абс. (%)		25 (12,7)
Бронхиальная астма, абс. (%)		4 (2,0)
Сахарный диабет, абс. (%)		9 (4,6)
Хроническая болезнь почек, абс. (%)		6 (3,0)
Перенесенный ОНМК, абс. (%)		3 (1,5)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)		43 (21,8)
Атеросклеротическая болезнь сосудов шеи, абс. (%)		34 (17,3)
Артериальная гипертензия	I степени, абс. (%)	4 (2,0)
	II степени, абс. (%)	32 (16,2)
	III степени, абс. (%)	80 (40,6)
ХСН2а степени, абс. (%)		189 (95,9)
ХСН 2б степени, абс. (%)		8 (4,1)
ФК по NYHA II, абс. (%)		52 (26,4)
ФК по NYHA III, абс. (%)		138 (70,1)
ФК по NYHA IV, абс. (%)		7 (3,6)
EuroScore II, Ме [IQR] (%)		1 [1; 2]

ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; ППТ – площадь поверхности тела; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; НК – нарушение кровообращения; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

чета конечного диастолического объема (EDV RV), конечного систолического объема (ESV RV) и их индексированных показателей, фракции выброса (EF RV) и ударного объема (SV RV).

Количественная оценка продольной деформации ПЖ осуществлялась с помощью программы QApp AutoStrain. После автоматического размещения эндокардиальной границы ПЖ проводилась проверка правильности размещения и отслеживания границ. При необходимости было возможно ручное редактирование границ. Автоматическое отслеживание спеклов выполнялось на протяжении всего сердечного цикла. Значения продольной деформации свободной стенки ПЖ (FW LS RV) выражались как абсолютные величины [9].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics v. 26 (разработчик – «IBM Corporation», США) и StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные представлялись с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

Для оценки связи между двумя количественными показателями выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена, теснота связи оценивалась по шкале Чеддока.

Различия или связь считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошло 197 пациентов, средний возраст 58 лет [47; 65], без существенных различий по гендерному фактору. В структуре ведущей патологии левых камер сердца отмечается превалирование митральной недостаточности (МН) и аортального стеноза (АС). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Хирургическая техника

У всех пациентов выполнялась традиционная полная срединная стернотомия. Далее выполнялась аортотомия канюляция. После начала искусственного кровообращения и наложения зажима на аорту осуществлялось введение кардиоплегического раствора. В 54,8% случаев применялась антеградная кардиopleгия, в 1,5% случаев ретроградная и в 43,7% случаев комбинированная. Для защиты миокарда во всех случаях – использовался кристаллоидный раствор «Кустодиол». Достоверных различий в количестве вводимого кардиоплегического раствора между пациентами не было. Температурный ре-

жим в среднем составил 30 °C [28; 30]. Время искусственного кровообращения составило 142 мин [120; 166]. Время пережатия аорты – 92 мин [78; 116].

Было выполнено 106 операций при аортальном пороке и 91 при митральном. Во всех случаях на трикуспидальном клапане выполнялась шовная аннулопластика по Де Вега. Характеристики операционных показателей представлены в табл. 2.

Эхокардиографический анализ

В процессе анализа значений TAPSE (2D), FW LS RV (2D STE), EF RV (3D) и FAC RV (2D) в общей когорте пациентов до и после операции отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 1, 2).

Эхокардиографические данные на различных периоперационных этапах представлены в таблице 3.

На рисунках 1 и 2 представлена динамика глобальных и продольных функциональных показателей ПЖ до операции и в раннем послеоперационном периоде. Ухудшение показателей продольной функции ПЖ отмечалось у подавляющего большинства пациентов после проведенного хирургического лечения. Снижение показателей TAPSE (2D) отмечалось у 95,4% ($n=188$) пациентов, показателей FW LS RV (2D STE) – у 84,3% ($n=166$) пациен-

Рисунок 1. Анализ значений глобальной сократительной функции правого желудочка в динамике.

А – движение стенок правого желудочка в поперечной плоскости, В – FAC RV (2D), С – EF RV (3D)

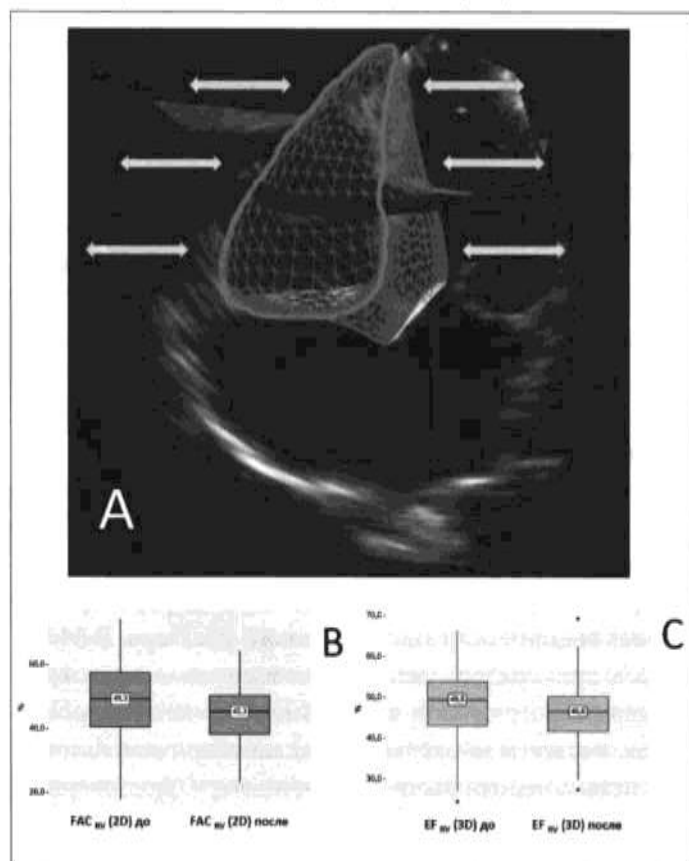
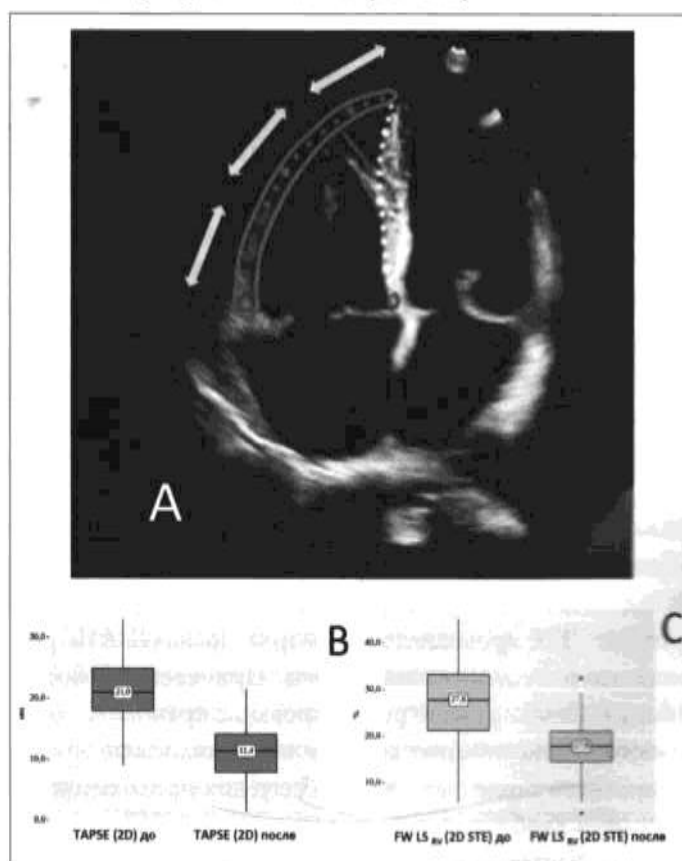


Таблица 2. Характеристики интраоперационных данных

Хирургические техники	абс. (%)
Протезирование аортального клапана	77 (39,1)
Операция Бенталла-де Боно	16 (8,1)
Операция Озаки	7 (3,6)
Операция Manougiou-Seybold-Epiting	4 (2,0)
Операция David V	2 (1,0)
Супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты	12 (6,1)
Редукция восходящего отдела аорты по Robichek	2 (1,0)
Миозектомия по Morrow	5 (2,5)
Пластика митрального клапана	48 (24,4)
Протезирование митрального клапана	43 (21,8)
Аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вега	197 (100,0)
Ушивание ушка левого предсердия	2 (1,0)
Ушивание открытого овального окна	4 (2,0)
Кардиоплегия	
Кардиоплегия – антеградная	108 (54,8)
раствором Кустодиол – ретроградная	3 (1,5)
– комбинированная	86 (43,7)
Операционные параметры	
Продолжительность искусственного кровообращения, мин	142 [120; 166]
Время пережатия аорты, мин	92 [78; 116]
Температура охлаждения тела, °C	30 [28; 30]

Рисунок 2. Анализ значений продольной сократительной функции правого желудочка в динамике.

А – движение стенок правого желудочка в продольной плоскости, В – TAPSE (2D), С – FW LS RV (2D STE)



тов. Было установлено динамическое снижение параметров глобальной сократительной функции ПЖ – FAC RV (2D) и EF RV (3D). Снижение показателей отмечалось у 62,4% (n=123) пациентов в обоих случаях.

Нами был выполнен анализ динамики показателей сократимости ПЖ в зависимости от ведущей патологии. В группах аортальных пороков все показатели, за исключением FAC RV (2D), продемонстрировали статистически значимое снижение (табл. 4, 5) после коррекции ведущего порока. Более заметное снижение было получено по показателям продольной функции ПЖ ($p < 0,001$).

В группе митрального стеноза (МС) наибольшие различия показал параметр TAPSE (2D) (табл. 6). Остальные параметры не продемонстрировали статистически значимых различий.

Проведенный анализ показал статистически значимые изменения всех показателей сократительной функции ПЖ в группе МН (табл. 7), следует сказать, что в этой группе было самое большое число пациентов (n=74).

Согласно полученным данным наименьшие изменения параметров сократительной функции ПЖ отмечались в группе МС. Как видно из представленного рисунка 3, группа МС обладала наибольшими значениями СДЛА до операции. Различия исходных значений СДЛА в зависимости от вида патологии были статистически значимыми ($p < 0,001$). Апостериорные сравнения показали, что значения СДЛА при МС и МН (медианы составляли, соответственно, 55 [42–57] мм рт. ст. и 44 [38–53] мм рт. ст.) были статистически значимо выше, чем при АС и АН (медианы составляли, соответственно, 37 [33–44] мм рт. ст. и 35 [32,5–39] мм рт. ст.).

Далее была изучена взаимосвязь исходных значений фракции выброса ЛЖ с динамикой функциональных параметров ПЖ в гетерогенной когорте пациентов (табл. 8). Как видно из представленной таблицы, ни один параметр сократительной функции ПЖ не показал статистически значимые взаимосвязи с контрактильной функцией ЛЖ.

Обсуждение

На развитие интраоперационной ПЖ дисфункции могут влиять различные факторы: гипотермия, длительность и травматичность операции, гипоперфузия и т.д. Было предложено несколько гипотез, например, неадекватная защита миокарда ПЖ во время искусственного кровообращения, приводящая к интраоперационной ишемии и снижению производительности ПЖ в продольном направлении. На продольную функцию ПЖ также могут влиять внемиокардиальные факторы, такие как: геометрические изменения ПЖ после хирургического вмешательства на трикуспидальном клапане, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки или потеря пе-

Рисунок 3. Дооперационные эхокардиографические значения систолического давления в легочной артерии в зависимости от ведущей патологии

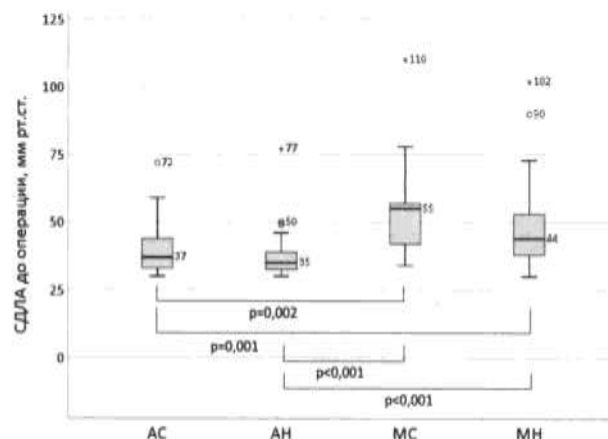


Таблица 3. Сравнение эхокардиографических данных до и после операции

Показатель, Ме [IQR]	Этапы наблюдений		P
	До операции	После операции	
LAVI (2D), мл/м ²	35,6 [25,6; 49,3]	32,8 [22,6; 43,7]	0,048*
RAVI (2D), мл/м ²	22,6 [17,0; 34,3]	22,4 [16,5; 32,3]	0,108
КДР ПЖ базальный, мм	42,1 [36,7; 47,0]	39,2 [35,9; 45,3]	0,061
КДР ПЖ средний, мм	37,8 [32,2; 42,1]	35,8 [31,8; 40,6]	0,158
Продольный диаметр ПЖ, мм	75,8 [66,8; 86,2]	76,3 [68,7; 83,2]	0,423
EDI _{LV} (2D), мл/м ²	67,6 [52,2; 83,3]	51,0 [42,0; 68,0]	<0,001*
ESI _{LV} (2D), мл/м ²	26,0 [19,8; 35,7]	24,5 [19,8; 32,2]	0,538
EF _{LV} (2D), %	65,0 [56,2; 68,0]	56,5 [50,0; 65,0]	0,002*
FAC _{RV} (2D), %	49,3 [40,5; 57,3]	45,3 [38,4; 50,3]	<0,001*
EF _{RV} (3D), %	49,5 [43,2; 53,9]	46,6 [41,8; 50,3]	<0,001*
TAPSE (2D), мм	21,0 [18,1; 25,1]	11,4 [7,9; 14,2]	<0,001*
FWLS _{RV} (2D STE), %	27,8 [21,2; 33,3]	17,9 [14,4; 21,0]	<0,001*
Систолическое давление в ПЖ, мм рт. ст.	41 [35; 51]	35 [30; 40]	<0,001*

LAVI – индексированный объем левого предсердия; RAVI – индексированный объем правого предсердия; КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка; EDI_{LV} – индексированный конечно-диастолический размер левого желудочка; ESI_{LV} – конечно-систолический размер левого желудочка; EF_{LV} – фракция выброса левого желудочка; FAC_{RV} – фракционное изменение площади правого желудочка; EF_{RV} – фракция выброса правого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; FWLS_{RV} – продольная деформация свободной стенки правого желудочка.

* – изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Анализ динамики параметров сократительной функции в группе аортального стеноза (АС)

Категории	Этапы наблюдения		Разность показателя, Ме [IQR]	Р _{до-после}
	До операции, Ме [IQR]	После операции, Ме [IQR]		
FAC _{RV} (2D), %	49,5 [41,0; 58,2]	47,0 [39,1; 50,1]	-3,2 [-14,0; 4,8]	0,058
EF _{RV} (3D), %	49,3 [43,4; 53,6]	46,5 [40,0; 49,8]	-2,8 [-10,5; 3,1]	0,050*
TAPSE (2D), мм	20,0 [18,0; 21,1]	13,0 [9,2; 15,3]	-8,5 [-10,6; -4,7]	< 0,001*
FWLS _{RV} (2D STE), %	27,0 [21,8; 32,7]	17,9 [14,6; 21,0]	-9,6 [-13,7; -3,8]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Анализ динамики параметров сократительной функции в группе аортальной недостаточности (АН)

Категории	Этапы наблюдения		Разность показателя, Ме [IQR]	Р _{до-после}
	До операции, Ме [IQR]	После операции, Ме [IQR]		
FAC _{RV} (2D), %	46,7 [38,9; 56,4]	40,9 [35,9; 50,7]	-7,0 [-13,3; 2,1]	0,063
EF _{RV} (3D), %	53,0 [46,5; 54,6]	45,5 [40,8; 48,5]	-5,9 [-13,8; 1,1]	0,007*
TAPSE (2D), мм	23,1 [20,5; 24,5]	9,5 [6,1; 12,7]	-12,5 [-16,6; -7,3]	< 0,001*
FWLS _{RV} (2D STE), %	30,1 [22,5; 33,7]	18,2 [14,5; 21,1]	-12,2 [-16,6; -5,3]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 6. Анализ динамики параметров сократительной функции в группе митрального стеноза (МС)

Категории	Этапы наблюдения		Разность показателя, Ме [IQR]	Р _{до-после}
	До операции, Ме [IQR]	После операции, Ме [IQR]		
FAC _{RV} (2D), %	48,6 [43,1; 50,9]	49,6 [43,6; 53,5]	-0,5 [-3,0; 5,1]	0,898
EF _{RV} (3D), %	45,6 [41,0; 48,4]	48,6 [47,0; 52,5]	3,0 [0,0; 8,9]	0,123
TAPSE (2D), мм	18,2 [16,2; 19,0]	13,9 [10,9; 15,0]	-4,3 [-7,0; -1,4]	0,027*
FWLS _{RV} (2D STE), %	23,4 [19,6; 28,2]	19,3 [16,7; 22,1]	-3,2 [-8,7; -2,3]	0,092

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 7. Анализ динамики параметров сократительной функции в группе митральной недостаточности (МН)

Категории	Этапы наблюдения		Разность показателя, Ме [IQR]	Р _{до-после}
	До операции, Ме [IQR]	После операции, Ме [IQR]		
FAC _{RV} (2D), %	50,4 [42,9; 58,3]	43,2 [38,5; 49,2]	-8,4 [-13,4; 2,9]	0,003*
EF _{RV} (3D), %	50,9 [43,1; 54,1]	46,8 [42,3; 51,2]	-4,0 [-9,6; 2,1]	0,003*
TAPSE (2D), мм	24,0 [21,1; 26,2]	11,2 [6,4; 13,9]	-12,2 [-15,0; -9,3]	< 0,001*
FWLS _{RV} (2D STE), %	28,7 [22,8; 33,6]	16,2 [14,3; 20,7]	-8,4 [-16,4; -5,2]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

рикардиальной поддержки [11]. Снижение функции ПЖ может наблюдаться и у пациентов после кардиохирургического вмешательства без искусственного кровообращения [12], что не позволяет выделить этиологическую приоритетность правожелудочковой дисфункции.

Более того, хирургические вмешательства с применением искусственного кровообращения ухудшают исходный паттерн сокращения ПЖ и могут еще больше предрасполагать к развитию открытой дисфункции, клинически проявляющейся правожелудочковой недостаточностью [13, 14]. Не стоит забывать, что дооперационный функциональный резерв сократительной функции ПЖ также может играть определенную роль в развитии послеоперационной дисфункции [15].

Снижение эхокардиографических продольных показателей (TAPSE и RV S') после операций на сердце яв-

Таблица 8. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исходных параметров фракции выброса ЛЖ с динамикой параметров сократительной функции правого желудочка

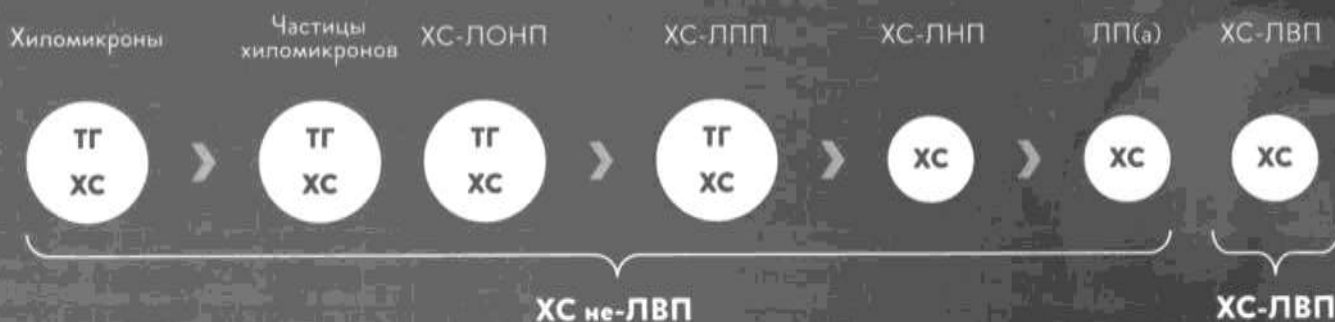
Разность параметров ПЖ	Параметры корреляционной связи, ρ Спирмена	p
	Фракция выброса ЛЖ	
FAC _{RV}	-0,121	0,25
EF _{RV}	-0,192	0,064
TAPSE	-0,105	0,442
FWLS _{RV}	-0,025	0,797

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

ляется хорошо известным феноменом, хотя корреляция со снижением производительности ПЖ все еще остается спорной [5, 7, 16, 17]. Согласно Maffessanti и соавт. [11] отмечается значительное послеоперационное уменьшение показателей деформации свободной стенки ПЖ

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)

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 с 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 не высокой 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

и септальных сегментов ЛЖ после пластики МК. В других исследованиях также сообщалось о подобном нарушении функции ПЖ при различных типах операций [14, 16]. При этом снижение деформационной функции ПЖ не было связано с продолжительностью пережатия аорты и искусственного кровообращения, длительностью операции, искусственной вентиляции легких или пребывания в стационаре, а также с ЛГ или фракцией выброса ЛЖ [18].

Однако снижение функции ПЖ может наблюдаться у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство без традиционной стернотомии. Orde и соавт. (2020) провели ретроспективное исследование ($n=158$), которое продемонстрировало значительное снижение функции ПЖ после операции на МК миниинвазивным способом (Да Винчи) и открытым способом [18]. После операции наблюдалось значительное снижение систолической функции ПЖ (технология STE) как в группе роботизированной хирургии, так и в группе «открытой» пластики МК: FW LS RV $22,2 \pm 7\%$ до $16,2 \pm 6\%$ и $23,5 \pm 8\%$ до $13,4 \pm 5\%$ ($p < 0,001$ для обоих показателей). Авторы продемонстрировали постепенное функциональное восстановление ПЖ в течение первого года после операции на МК, но отметили, что параметры так и не достигли дооперационного уровня. Вопрос, является ли эта дисфункция ПЖ переходящей или может стать необратимой, до настоящего времени остается открытым. Как отмечают Bootsma и соавт. (2017), снижение систолической функции ПЖ может сохраняться в течение длительного времени после кардиохирургической операции и, как предполагается, оно может являться сильным независимым предиктором смертности в отдаленные сроки [19]. Поэтому выявление пациентов с риском развития послеоперационной дисфункции ПЖ позволило бы проводить более тщательный периоперационный мониторинг или даже превентивное медикаментозное лечение [20].

Кроме того, при оценке выявленной интраоперационной дисфункции ПЖ (идентифицирована у 38% пациентов), по данным Rong и соавт. (2019) [6], не было обнаружено различий в исходных объемных характеристиках и ФВЛЖ. Интересно, что систолический дефицит ПЖ не всегда коррелирует с аналогичной потерей функции ЛЖ [11]. В свою очередь, мы изучили корреляционные связи между динамикой параметров сократительной функции ПЖ и исходными значениями ФВЛЖ. Согласно полученным данным статистически значимые взаимосвязи с контрактильной функцией ЛЖ выявлены не были. Этот вывод подтверждает концепцию о том, что интраоперационная дисфункция ПЖ может развиваться независимо от производительности ЛЖ. Вместе с тем, интраоперационная или послеоперационная дисфункция ПЖ может перерасти в сложный клинический сценарий, при-

водящий к увеличению продолжительности пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, увеличению использования медицинских ресурсов и повышенной смертности [19, 21–23].

По результатам проведенного нами сравнительного анализа зависимых переменных, наибольшие различия продемонстрировали параметры оценки продольной функции ПЖ. Было установлено снижение показателя продольной функции TAPSE (2D) в результате проведенного хирургического лечения у подавляющего большинства пациентов (95,4%). Другой показатель, характеризующий продольную функцию ПЖ – FW LS RV, также продемонстрировал снижение у 84,3% после операции. Снижение глобальной функции ПЖ (параметры FAC RV и EF RV) отмечалось несколько реже после коррекции клапанной патологии – в 62,4% в обоих случаях. Вероятно, это обусловлено ее снижением после операции, но с большим сохранением радиальной функции, которая частично отображается показателями глобальной функции ПЖ. При этом многие исследователи также отмечали изменения продольных показателей с сохранением глобальной функции ПЖ [20, 24–26].

Выявленное нами более выраженное снижение параметров продольной функции ПЖ, особенно показателя TAPSE, может быть обусловлено изменением базальной геометрии ПЖ вследствие ограничения систолической экскурсии трикуспидального кольца после шовной аннулопластики. Менее выраженное влияние на радиальную функцию может быть обусловлено устранением объемной перегрузки камер сердца после коррекции ведущей патологии, за исключением МС.

Не существует универсального параметра, корректно отражающего функцию ПЖ [27], поэтому в описании функции ПЖ целесообразно использовать комбинацию параметров, например, таких как TAPSE и FAC RV, позволяющих одновременно оценивать такие разновекторные характеристики, как сокращение ПЖ в продольной или поперечной плоскости [28, 29].

Правый желудочек претерпевает перегрузку на фоне повышенного давления в легочной артерии из-за высокой податливости камеры [5], что зачастую приводит к структурному и функциональному ухудшению и снижению сократительной способности ПЖ. По общепринятому мнению, ЛГ признана основной и наиболее частой причиной дисфункции ПЖ у клапанных пациентов [4, 22], однако взаимосвязь этих явлений не всегда носит линейный характер. К примеру, при прогрессировании дисфункции ПЖ давление в легочной артерии может снижаться [22].

Hyllén и соавт. (2014) получили уменьшение глобальной деформации ПЖ в послеоперационном периоде только у пациентов с высокой ЛГ (42% пациентов с СДЛА

свыше 50 мм рт.ст.) [3], у пациентов с СДЛА менее 50 мм рт.ст. деформационные характеристики ПЖ не изменились. Авторы предположили, что повышенное СДЛА оказывает негативное влияние на функциональное состояние ПЖ и обратимость нарушений обусловлена регрессом ЛГ после оперативного лечения митрального порока. Также Nyllén и соавт. показали, что послеоперационная дисфункция ПЖ по данным STE присутствовала у 61% пациентов через 6 месяцев после восстановления МК.

По нашим данным, наименьшие различия параметров сократительной функции ПЖ в периоперационном периоде были получены в группе МС, несмотря на самые высокие исходные значения СДЛА в этой группе. Можно предположить наиболее высокий потенциал обратимости функциональных изменений ПЖ у этих пациентов.

Кроме того, в структуре современной общемировой заболеваемости клапанными пороками МС занимает последнее место, что делает имеющийся у нас опыт уникальным.

Пациенты с митральной или аортальной недостаточностью в большинстве своем демонстрируют нормальную сократительную функцию миокарда ЛЖ в дооперационном периоде, что до определенной степени может быть обусловлено объемной перегрузкой ЛЖ на фоне имеющегося сброса, приводя таким образом к искусственному завышению показателей фракции выброса ЛЖ. Недооценка систолической дисфункции не позволяет корректно стратифицировать риск послеоперационной сердечной недостаточности. В группах с клапанной недостаточностью левых камер сердца (МН, АН) отмечались наибольшие изменения параметров систолической функции ПЖ в послеоперационном периоде. Возможно, функциональные показатели ПЖ могут быть «индикаторами» систолической дисфункции ЛЖ у данных групп пациентов, несмотря на исходно нормальные значения фракции выброса ЛЖ.

Ограничения исследования

Во-первых, это одноцентровое нерандомизированное исследование. Во-вторых, патология была гетерогенной. Важно отметить, что большинство хирургических операций проводилось пациентам с АС или МН, а наиболее малочисленной группой являлся МС (n=17).

Кроме того, были исключены пациенты с ишемической болезнью сердца и активным инфекционным эндокардитом по причине возможного негативного влияния на миокард ПЖ (токсического, ишемического). Соответственно, включение пациентов данных групп в исследование может привести к изменению конечных результатов.

Также при анализе зависимых переменных учитывались только те пациенты, у которых были доступны данные на всех этапах наблюдения. При наличии технической возможности интраоперационной оценки функции ПЖ и обследования пациентов на искусственной вентиляции легких можно было бы ожидать получения других результатов, возможно, более показательных.

Сроки наблюдения, включающие только периоперационный этап, также являются ограничением исследования. Для подтверждения выявленных тенденций на более поздних сроках наблюдения необходимо увеличение продолжительности исследования.

Безусловно, приведенные выше сравнения должны интерпретироваться в контексте наличия ЛГ у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство при клапанных заболеваниях левых камер сердца.

Кроме анатомических особенностей ПЖ, сложность в оценке его контрактильности обусловлена выраженной зависимостью получаемых данных от постнагрузки и преднагрузки, чувствительностью к изменению инотропного состояния, зависимостью от размеров сердца. Несмотря на эти ограничения, комплексная оценка ПЖ может являться дополнительным информационным ресурсом относительно состояния оперированного пациента.

Заключение

Хирургическое вмешательство при вальвулопатиях левых камер сердца связано со значительным, но в ряде случаев проходящим снижением функции ПЖ. Учитывая сложные взаимодействия внемиокардиальных и внутримеокардиальных факторов, определяющих функцию ПЖ, выделить приоритетность причин не представляется возможным. Кроме того, многогранность механизмов развития дисфункции ПЖ не позволяет опираться исключительно на общепризнанные показатели дисфункции, такие как ЛГ и/или трикуспидальная недостаточность. Современные технологии предоставляют возможность оценки сократительной функции ПЖ, и их применение способно влиять на результаты в текущей практике, что, несомненно, требует дальнейших исследований. Целесообразно использовать комбинацию параметров, например, таких как TAPSE и FAC RV, позволяющих одновременно оценивать такие разноректорные характеристики, как сокращение ПЖ в продольной или поперечной плоскости.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated Clinical Classification of Pulmo-

nary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25):D34–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029

2. Le Tourneau T, Deswarte G, Lamblin N, Foucher-Hossein C, Fayad G, Richardson M et al. Right Ventricular Systolic Function in Organic Mitral Regurgitation: Impact of Biventricular Impairment. *Circulation*. 2013;127(15):1597–608. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000999
3. Hyllén S, Nozohoor S, Ingvarsson A, Meurling C, Wierup P, Sjögren J. Right Ventricular Performance After Valve Repair for Chronic Degenerative Mitral Regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;98(6):2023–30. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.075
4. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(11):891–903. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.022
5. Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *American Heart Journal*. 2003;146(3):520–6. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00313-2
6. Rong LQ, Yum B, Abouzeid C, Palumbo MC, Brouwer LR, Devereux RB et al. Echocardiographic predictors of intraoperative right ventricular dysfunction: a 2D and speckle tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019;17(1):11. DOI: 10.1186/s12947-019-0161-3
7. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, Celeste F, Maffessanti F, Caiani EG et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(5):630–4. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jep015
8. Van Orman JR, Connelly K, Albinmoussa Z, Tousignant C. Early recovery of tricuspid annular isovolumic acceleration after mitral valve surgery – an observational study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2016;63(8):920–7. DOI: 10.1007/s12630-016-0651-9
9. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
10. Avdeev S.N., Aldashev A.A., Gorbachevskiy S.V., Edemskiy A.G., Karaskov A.M., Korobkova I.Z. et al. Pulmonary Hypertension. – M.: GEOTAR-Media;2015. – 416 p. [Russian: Авдеев С.Н., Алдашев А.А., Горбачевский С.В., Едемский А.Г., Караськов А.М., Коробкова И.З. и др. Легочная гипертензия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416с]. ISBN 978-5-9704-3323-2
11. Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Alaman F et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function after Mitral Valve Repair: A Two-Dimensional Doppler, Speckle-Tracking, and Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(7):701–8. DOI: 10.1016/j.echo.2012.03.017
12. Khani M, Hosseintash M, Foroughi M, Naderian M, Khaheshi I. Assessment of the effect of off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery on right ventricle function using strain and strain rate imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2016;6(2):138–43. DOI: 10.21037/cdt.2016.02.03
13. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The Right Ventricle in Cardiac Surgery, a Perioperative Perspective: II. Pathophysiology, Clinical Importance, and Management. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;108(2):422–33. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818d8b92
14. Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, Yadav H, Chukwuemeka A, Cherian A et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *American Heart Journal*. 2010;159(2):314–22. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.11.013
15. Vitel E, Galli E, Leclercq C, Fournet M, Bosseau C, Corbineau H et al. Right ventricular exercise contractile reserve and outcomes after early surgery for primary mitral regurgitation. *Heart*. 2018;104(10):855–60. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312097
16. Unsworth B, Casula RP, Yadav H, Baruah R, Hughes AD, Mayet J et al. Contrasting effect of different cardiothoracic operations on echocardiographic right ventricular long axis velocities, and implications for interpretation of post-operative values. *International Journal of Cardiology*. 2013;165(1):151–60. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.031
17. Onorati F, Santarpino G, Marturano D, Rubino AS, Pasceri E, Zinzi S et al. Successful surgical treatment of chronic ischemic mitral regurgitation achieves left ventricular reverse remodeling but does not affect right ventricular function. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;138(2):341–51. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.034
18. Orde SR, Chung S-Y, Pulido JN, Suri RM, Stulak JM, Oh JK et al. Changes in Right Ventricle Function After Mitral Valve Repair Surgery. *Heart, Lung and Circulation*. 2020;29(5):785–92. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.06.724
19. Bootsma IT, De Lange F, Koopmans M, Haenen J, Boonstra PW, Symersky T et al. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(5):1656–62. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.008
20. Tokodi M, Németh E, Lakatos BK, Kispál E, Tóser Z, Staub L et al. Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction? *ESC Heart Failure*. 2020;7(3):1246–56. DOI: 10.1002/ehf2.12682
21. Denault AY, Pearl RG, Michler RE, Rao V, Tsui SSL, Seitelberger R et al. Tezosentan and Right Ventricular Failure in Patients With Pulmonary Hypertension Undergoing Cardiac Surgery: The TAC-TICS Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(6):1212–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.01.023
22. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578–622. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000560
23. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, Heindel S, Mashikian J, Comunale ME. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;95(6):1507–18. DOI: 10.1097/0000539-200212000-00009
24. Del Rio JM, Grecu L, Nicoara A. Right Ventricular Function in Left Heart Disease. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;23(1):88–107. DOI: 10.1177/1089253218799345
25. Singh A, Huang X, Dai L, Wyler D, Alfirevic A, Blackstone EH et al. Right ventricular function is reduced during cardiac surgery independent of procedural characteristics, reoperative status, or pericardiotomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;159(4):1430–1438.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.04.035
26. Bootsma IT, Scheeren TWL, De Lange F, Jainandunsing JS, Boerma EC. The Reduction in Right Ventricular Longitudinal Contraction Parameters Is Not Accompanied by a Reduction in General Right Ventricular Performance During Aortic Valve Replacement: An Explorative Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;34(8):2140–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.01.012
27. Antevil JL, Napolitano MA, Mordini FE, McCarthy PM, Trachiotis GD. The Right Ventricle in the Trans-Catheter Era: A Perspective for Planning Interventions. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;34(3):892–901. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2021.07.030
28. Mandoli GE, Cameli M, Novo G, Agricola E, Righini FM, Santoro C et al. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(5):625–35. DOI: 10.1007/s10741-019-09785-2
29. Okada DR, Rahmouni HW, Herrmann HC, Bavaria JE, Forfia PR, Han Y. Assessment of Right Ventricular Function by Transthoracic Echocardiography Following Aortic Valve Replacement. *Echocardiography*. 2014;31(5):552–7. DOI: 10.1111/echo.12421

Малев Э.Г.^{1,2}, Омельченко М.Ю.², Реева С.В.¹, Митрофанова Л.Б.², Парфенова Н.Н.¹, Тимофеев Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Влияние пластики и протезирования митрального клапана на желудочковые нарушения ритма у пациентов с пролапсом митрального клапана: результаты пятилетнего наблюдения

Цель	Оценка влияния пластики и протезирования митрального клапана (МК) на частоту развития желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и выявление факторов риска персистенции ЖНР у пациентов с пролапсом МК и тяжелой митральной регургитацией (МР) в ходе среднесрочного наблюдения.
Материал и методы	В одноцентровое обсервационное проспективное исследование последовательно были включены 30 пациентов (средний возраст $55,2 \pm 9,9$ года, 60% мужчин), которым были выполнены пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК. Трансторакальная эхокардиография и холтеровское мониторирование были выполнены всем пациентам до и ежегодно после хирургического вмешательства. Проводилось патоморфологическое исследование фрагментов МК, удаленных при хирургическом вмешательстве.
Результаты	За пятилетний период наблюдения (144 человеко-лет) зарегистрирован один случай внезапной сердечной смерти вне медицинского учреждения. Отмечалось прогрессирование тяжести МР у 3 пациентов после пластики МК. Общее число всех ЖНР за время наблюдения уменьшилось с достоверным уменьшением числа пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии в первые 2 года после операции. Наличие ЖНР в послеоперационном периоде было ассоциировано с выраженностью послеоперационного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – конечным диастолическим размером – КДР ($rs=0,69$; $p=0,005$), фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($rs=-0,55$; $p=0,004$) и выраженностью миксоматозных изменений МК по данным гистологического исследования ($rs=0,58$; $p=0,045$). Терапия бета-адреноблокаторами не влияла на частоту и тяжесть ЖНР ($rs=-0,18$; $p=0,69$). По данным однофакторного регрессионного анализа, только КДР ($p=0,001$), ФВ ЛЖ $<50\%$ ($p=0,003$) и миксоматозная дегенерация МК ($p=0,02$) оказались факторами риска персистенции желудочковой тахикардии в послеоперационном периоде.
Заключение	Хирургическое вмешательство на МК у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) с тяжелой МР приводит к уменьшению числа случаев злокачественных ЖНР и ассоциировано с послеоперационной динамикой размеров и функции ЛЖ, а также выраженностью миксоматозных изменений МК.
Ключевые слова	Желудочковые нарушения ритма; пролапс митрального клапана; митральная регургитация; пластика митрального клапана; протезирование митрального клапана; миксоматозные изменения митрального клапана
Для цитирования	Malev E. G., Omelchenko M.Yu., Reeva S.V., Mitrofanova L.B., Parfenova N.N., Timofeev E.V. Effects of Mitral Valve Surgery on Ventricular Arrhythmia in Mitral Valve Prolapse Patients: Five-Year Follow-up. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):22–30. [Russian: Малев Э.Г., Омельченко М.Ю., Реева С.В., Митрофанова Л.Б., Парфенова Н.Н., Тимофеев Е.В. Влияние пластики и протезирования митрального клапана на желудочковые нарушения ритма у пациентов с пролапсом митрального клапана: результаты пятилетнего наблюдения. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):22–30].
Автор для переписки	Малев Эдуард Геннадиевич. E-mail: malev@almazovcentre.ru

Введение

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к числу наиболее частых клапанных патологий сердца [1]. Патоморфологически различают миксоматозный ПМК (болезнь Барлоу) с выраженными изменениями створок и кольца митрального клапана (МК) и немиксоматозный ПМК без утолщения створок и расширения кольца МК (фиброэластиновая недостаточность) [2]. Большинство пациентов с ПМК без утолщения створок МК могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом, ежегодная смертность у них не превышает 0,1%

[3]. Однако у пациентов с миксоматозным ПМК достоверно повышается вероятность желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 5]. У молодых, умерших вследствие ВСС, распространенность миксоматозного ПМК, по данным исследований, составляет от 4 до 7%, достигая 13% в женской подгруппе [6]. У неоперированных пациентов с ПМК, осложненным тяжелой митральной недостаточностью (МН), десятилетняя вероятность ВСС достигает 20% [7].

В качестве аритмогенного субстрата описываются участки миокардиального фиброза в головках папиллярных

мышц и базальном сегменте задней стенки левого желудочка (ЛЖ), а также дизъюнкция кольца МК (рис. 1) [8, 9]. Развитие фиброза в головках папиллярных мышц обусловлено чрезмерным их натяжением хордами в момент пролабирования створок, а дизъюнкция задней части кольца и фиброз в базальном сегменте задней стенки ЛЖ – патологической подвижностью кольца МК на фоне его миксоматозных изменений [10, 11].

В последние годы появились данные единичных наблюдений о положительном влиянии пластики МК на частоту развития злокачественных желудочковых нарушений ритма (ЖНР) за счет устранения описанных патологических механизмов [12–14]. Однако в литературе недостаточно данных о длительном наблюдении за прооперированными пациентами с ПМК и ЖНР с оценкой как первичных (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, госпитализации по всем причинам), так и вторичных (эхокардиографическая динамика размеров и объемов камер сердца, прогрессирования возвратной МН и ЖНР) конечных точек.

Цель

Оценка влияния пластики и протезирования МК на частоту ЖНР и выявление факторов риска (ФР) их персистенции у пациентов с ПМК и тяжелой митральной регургитацией (МР) в ходе среднесрочного наблюдения.

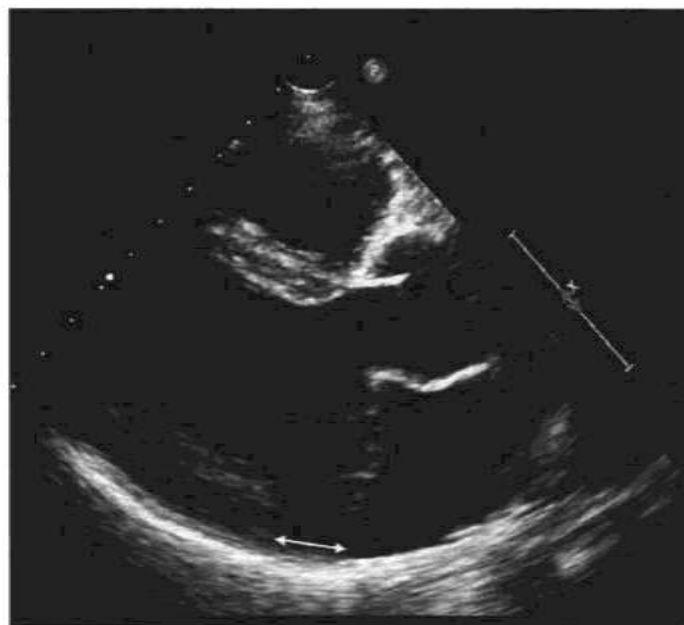
Материал и методы

В одноцентровое обсервационное продольное когортное исследование последовательно были включены 30 пациентов (средний возраст $55,2 \pm 9,9$ года, 60% мужчин), которым были выполнены пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МН вследствие миксоматозного пролапса или отрыва хорд МК. Пациентов с ревматическим поражением МК (по данным патоморфологического исследования), стенозами коронарных артерий (по данным предоперационной коронарографии) исключали из исследования. Характеристики пациентов, медикаментозная терапия и дооперационная морфология МК, а также тип оперативного вмешательства приведены в табл. 1.

Большинство пациентов относились к средней возрастной группе (что характерно для миксоматозного ПМК), у них была исключена при коронарографии ишемическая болезнь сердца (которая могла бы оказать влияние на частоту ВСС и сократительную способность ЛЖ), отмечалась низкая частота сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет), за исключением артериальной гипертензии (АГ).

Показания к хирургическому лечению определяли согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (АНА/ACC), у 73% пациентов была хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA,

Рисунок 1. Дизъюнкция заднего сегмента кольца МК у пациента с миксоматозным ПМК



Белой стрелкой показано расстояние между кольцом МК и базальным отделом задней стенки ЛЖ. МК – митральный клапан; ПМК – пролабирование митрального клапана; ЛЖ – левый желудочек.

у меньшей части (27%) – признаки дисфункции ЛЖ (снижение фракции выброса – ФВ ЛЖ менее 60% или увеличение конечного систолического размера ЛЖ более 40 мм) [15]. Пластика МК (квадри- или триангулярная резекция пролабирующего сегмента, установка кольца Карпантье или шовная аннулопластика) была выполнена у 20 (67%) пациентов, 10 (33%) пациентам проводилось протезирование МК с сохранением хордального аппарата.

В ходе пятилетнего проспективного наблюдения оценивали «твердые» конечные точки: сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость (госпитализации), повторное хирургическое вмешательство на МК. Кроме того, исследовали частоту нарушений ритма, эхокардиографическую динамику МР, морфологию створок МК, ремоделирование ЛЖ.

Проводили патоморфологическое исследование створок МК, частично или полностью резецированных в ходе операции, и гистологическое исследование срезов толщиной 2 мкм при окрашивании гематоксилином и эозином, резорцин-фуксином по методу Вейгерта с окрашиванием по Ван Гизону. Оценивали распространение миксоматоза во все слои створок, фрагментацию и лизис коллагеновых и эластических волокон, лизис субэндотелиальной эластической мембраны. Макроскопическими признаками болезни Барлоу служили диффузное или неравномерное утолщение створок более 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд [16].

Медикаментозную терапию ХСН и АГ в дооперационный и послеоперационный периоды проводили преимуще-

ственно бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Антиаритмическая терапия (амиодарон) была назначена в послеоперационном периоде двум пациентам с выявленными пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ).

Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли всем пациентам до и ежегодно после хирургического вмешательства с помощью эхокардиографов Vivid 7, оснащенных матричными фазированными датчиками 3,5 МГц. Степень МН оценивали исходя из объема регургитации и величины отверстия регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA). Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ осуществляли в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [17]. Продольную деформацию оценивали в трех верхушечных сечениях с помощью методики speckle tracking согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [18].

Таблица 1. Характеристика пациентов обследованной группы (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, годы	55,2±9,9
Пол, мужчины/женщины, абс. число	18/12
Индекс массы тела, кг/м ²	25,8±6,1
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (55)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	2 (7)
Сахарный диабет, n (%)	2 (7)
Курение, n (%)	5 (17)
Хроническая сердечная недостаточность (до операции):	
• ФК I–II по NYHA, n (%)	8 (27)
• ФК III–IV по NYHA, n (%)	22 (73)
Диаметр кольца МК, см	37,9±3,2
Дизъюнкция кольца МК, мм	19 (63)
Патоморфология МК:	
• миксоматозная дегенерация створок, n (%)	21 (70)
• истончение створок, n (%)	9 (30)
Протезирование МК, n (%)	10 (33)
Пластика МК:	
• с кольцом Карпантье, n (%)	12 (40)
• шовная аннулопластика, n (%)	8 (27)
Дооперационная терапия:	
• бета-адреноблокаторы, n (%)	16 (55)
• ингибиторы АПФ, n (%)	26 (87)
Послеоперационная терапия:	
• амиодарон, n (%)	2 (7)
• бета-адреноблокаторы, n (%)	23 (77)
• ингибиторы АПФ, n (%)	19 (63)

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения – $M \pm SD$, если не указано иное. ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; МК – митральный клапан; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления проводили на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-04-АД». Мониторировали 12 отведений ЭКГ, общая продолжительность составляла 22–25 ч.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, письменное информированное согласие получено у всех пациентов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 12.0. Количественные переменные представлены как среднее стандартное отклонение – $M \pm SD$, качественные – в абсолютных числах и процентах. Статистическую значимость различий между количественными признаками определяли с помощью критерия t Стьюдента. Различия между группами по частоте изучаемого признака определяли с помощью критерия хи-квадрат. Значимость различий повторных измерений количественных признаков оценивалась с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA), качественных признаков – Q-критерий Кохрейна. Линейную взаимосвязь двух количественных переменных оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs) или Кендалла (gt). Проведен однофакторный линейный регрессионный анализ для выявления факторов риска персистенции ЖТ в послеоперационном периоде в качестве зависимой переменной. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ выживаемости и построение кривых выживаемости Каплана–Мейера выполнен с помощью программы MedCalc.

Рисунок 2. Сердечно-сосудистая смертность и частота госпитализации по всем причинам пациентов в ходе пятилетнего наблюдения, представленные в виде кривых Каплана–Мейера

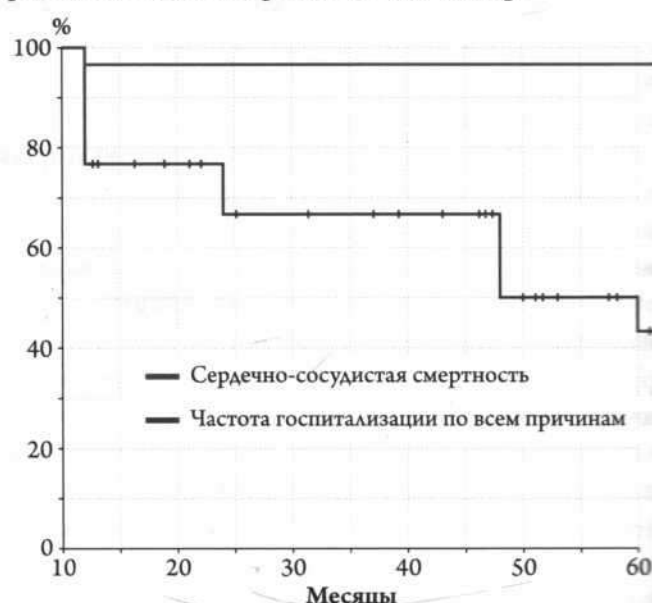
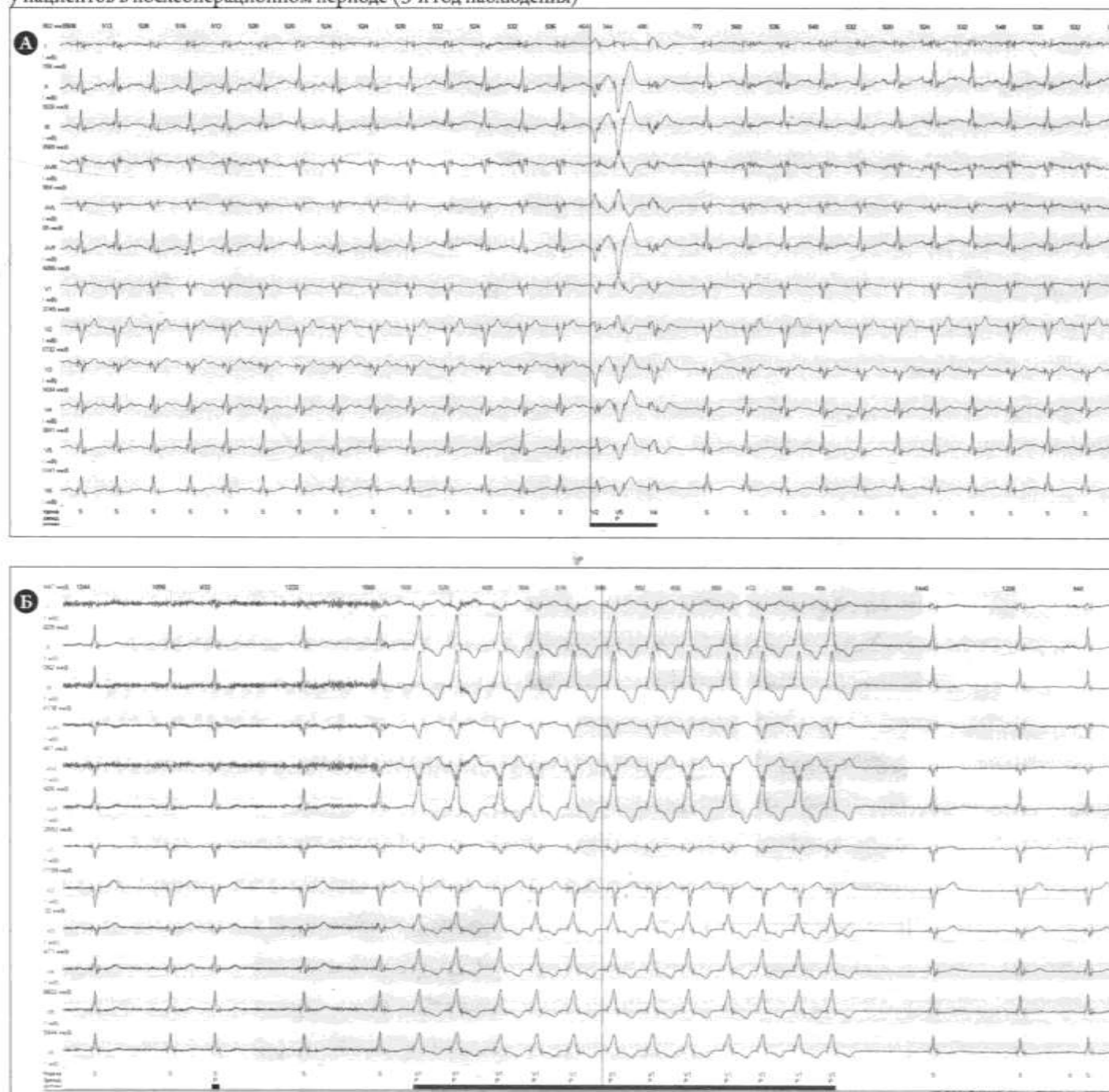


Таблица 2. Динамика ЖНР у обследованных пациентов за период наблюдения по данным суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	До операции	После операции	1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	3-й год наблюдения	4-й год наблюдения	5-й год наблюдения	p*
Одиночные желудочковые экстрасистолы, n (%)	25 (83)	24 (80)	21 (70)	23 (77)	24 (80)	24 (80)	25 (83)	Q=1,25 p=0,97
Парные желудочковые экстрасистолы, n (%)	12 (40)	11 (37)	8 (27)	11 (37)	9 (30)	8 (27)	7 (23)	Q=4,5 p=0,61
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, n (%)	4 (13)	2 (7)	0	0	2 (7)	0	1 (3)	Q=20,3 p=0,002

ЖНР – желудочковые нарушения ритма; ЭКГ – электрокардиограмма. * – Q-критерий Кохрейна.

Рисунок 3. Примеры ЖНР при холтеровском мониторировании ЭКГ у пациентов в послеоперационном периоде (3-й год наблюдения)



А – пароксизм неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии; Б – пароксизм неустойчивой монормфной желудочковой тахикардии. ЖНР – желудочковые нарушения ритма.

Таблица 3. Динамика основных эхокардиографических параметров у пациентов за период наблюдения

Показатель	До операции	После операции	1-й год наблюдения	2-й год наблюдения	3-й год наблюдения	4-й год наблюдения	5-й год наблюдения	p*
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	66,3±7,9	59,4±7,3	54,8±7,6	55,6±5,9	54,7±6,3	54,5±6,6	57,3±8,1	F=11,3 p<0,00001
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	156,6±32,1	104,1±22,8	109,7±26,9	103,5±28,3	108,3±29,5	107,1±22,0	106,1±27,3	F=13,5 p<0,00001
Фракция выброса ЛЖ, %	65,3±9,7	55,8±10,8	60,6±8	63,3±8,1	62,4±7,8	61,3±10,3	58,7±10,5	F=4,85 p=0,00016
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-13,8±2,5	-14,0±3,1	-14,6±2,7	-15,5±4,9	-14,3±3,5	-15,0±4,7	-14,6±3,9	F=3,52 p=0,0009
Масса миокарда ЛЖ, г	351,9±131	294,1±66,1	263,2±88,7	278,8±78,4	272,4±63,3	271,5±64,6	271,3±112	F=14,1 p<0,00001
Митральная регургитация умеренная/тяжелая, n (%)	30 (100)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (10)	3 (10)	Q**=10,0 p<0,00001

* – дисперсионный анализ повторных измерений; ** – Q-критерий Кохрейна.

Результаты

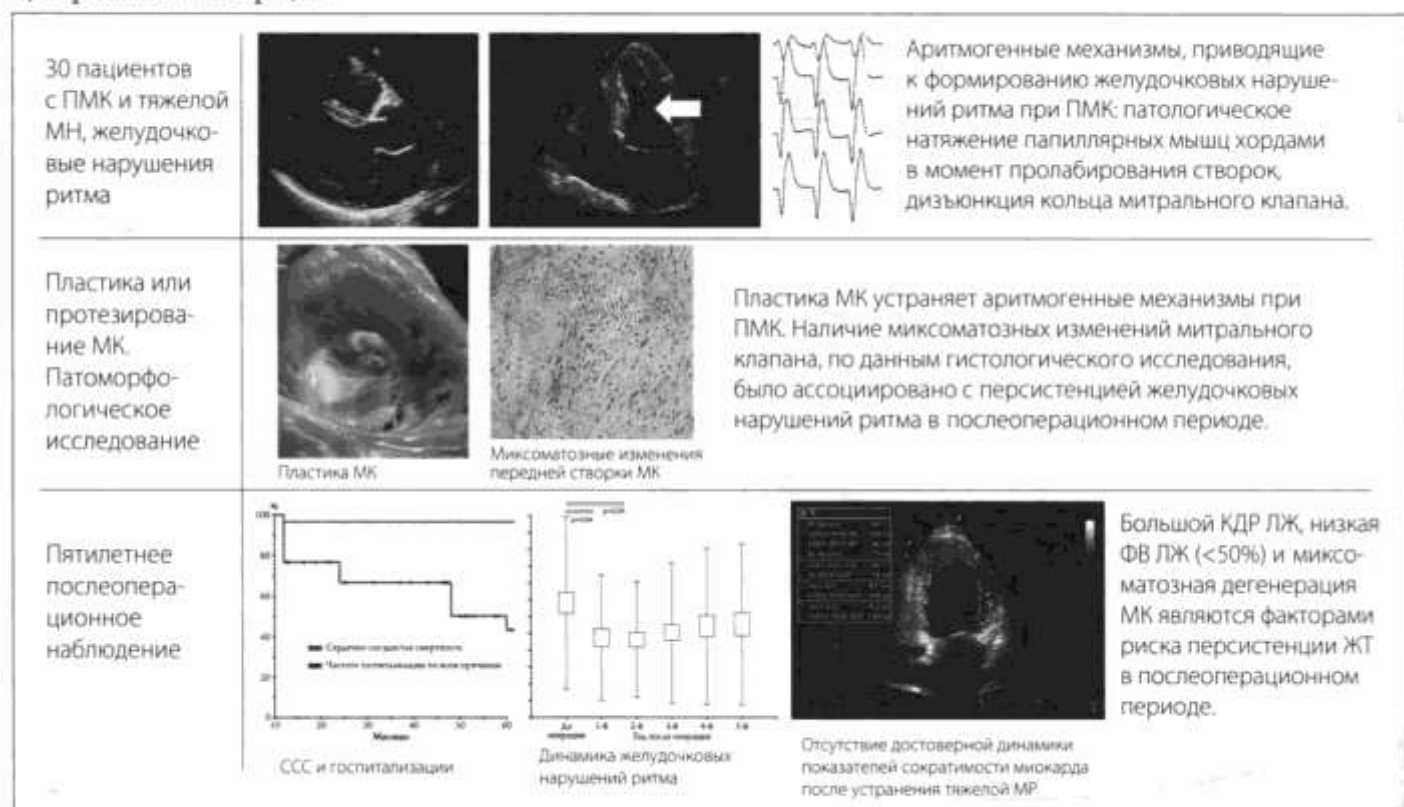
За время пятилетнего наблюдения, которое составило 144 человеко-лет, зарегистрирован один случай ВСС вне медицинского учреждения, однако наблюдалась высокая частота госпитализаций по всем причинам (рис. 2). Хотя большинство пациентов относились к средней возрастной группе, у них была исключена при коронарографии ишемическая болезнь сердца, отмечалась низкая частота сопутствующей патологии и ФР, за исключением АГ (табл. 1).

Динамика ЖНР, выявленных в ходе суточного мониторингирования ЭКГ, проведенного в до- и послеоперационном периоде и ежегодно в течение пятилетнего наблюдения у обследованных пациентов, представлена в табл. 2.

Общее число всех ЖНР за время наблюдения уменьшилось без статистически значимых различий по одиночным и парным желудочковым экстрасистолам (ЖЭ), но с достоверным уменьшением числа пароксизмов неустойчивой ЖТ в первые 2 года после операции (рис. 3).

Терапия бета-адреноблокаторами не влияла на частоту и тяжесть ЖНР ($rs = -0,18$; $p = 0,69$), терапия амиодароном в послеоперационном периоде назначалась именно пациентам с неустойчивой ЖТ, поэтому данная ассоциация не анализировалась. В табл. 3 сопоставляются результаты трансторакальной ЭхоКГ, проведенной в до- и послеоперационном периоде и ежегодно в течение пятилетнего наблюдения у обследованных пациентов.

Центральная иллюстрация



ПРЕДУКТАЛ® ОД 80_{мг}

Триметазидин 80 мг

Антиангинальное средство

В КАПСУЛАХ



ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ НА ЛЮБОМ ЭТАПЕ^{1,2}

// Уменьшает **СИМПТОМЫ СТЕНОКАРДИИ**^{1,2}

// Увеличивает **ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**²

// Сохраняет **УРОВЕНЬ АТФ В КЛЕТКЕ**²



Краткая информация по безопасности лекарственного препарата Предуктал® ОД

СОСТАВ¹ 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидин дигидрат 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**¹ У взрослых пациентов в качестве дополнительного лечения для симптоматического лечения стабильной стенокардии при недостаточном контроле или непереносимости антиангинальной терапии первой линии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**¹ Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения должна быть проведена после трех недель приема препарата. Прием триметазидина следует прекратить, если за это время ухудшения не наступило. **Противопоказания** ¹ Гиперчувствительность к действующему веществу или к любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата. Блокаторы Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «искожмённых ног» и другие связанные с ним двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (ОЖ < 30 мл/мин). Период беременности и кормления грудью. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**¹ Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости пересмотреть лечение. Триметазидин может вызывать или усугублять симптомы паркинсонизма (тремор, акатизия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться падение, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**¹ **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**¹ Не следует использовать. **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**¹ Необходимо случаи головокружения и сонливости, что приводит к снижению способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**¹ Частые головные боли, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема. Редко: одышка, частые носовые кровотечения, симптомы паркинсонизма (тремор, акатизия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «искожмённых ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертего, запор, острый генерализованный эпилептический приступ, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитотенническая пурпура, гелатоз. **ПЕРЕДОЗИРОВКА**¹ **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**¹ Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в системах гликолиза. Антиангинальный эффект достигается без сопутствующих гемодинамических эффектов. **ФОРМА ВЫПУСКА**¹ По 10 капсул в блистер. По 3 или 6 блистеров в пачку картонную. ² Смотрите полную информацию в приложении к общей характеристике лекарственного препарата.

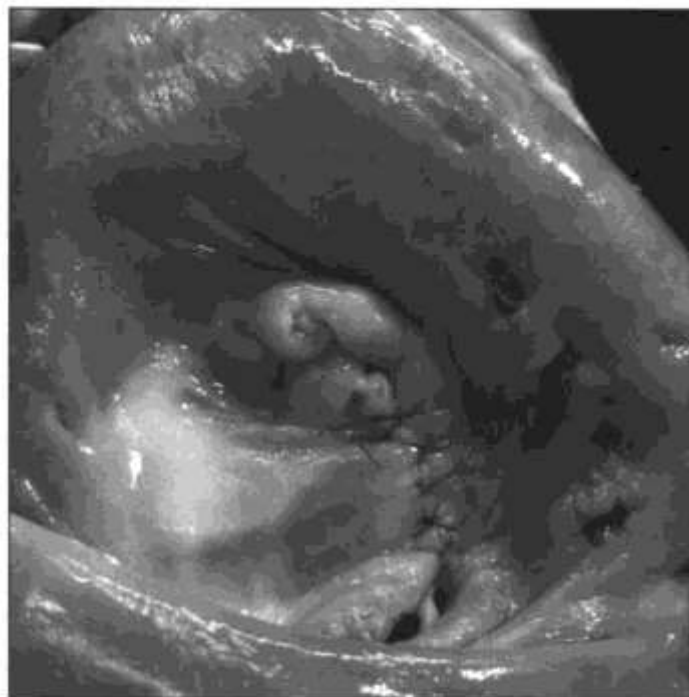
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study Investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina results of Kaplan duration: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER

Рисунок 4. Пластика МК при фиброэластической недостаточности



Створка МК увеличена в размере и истончена. МК – митральный клапан.

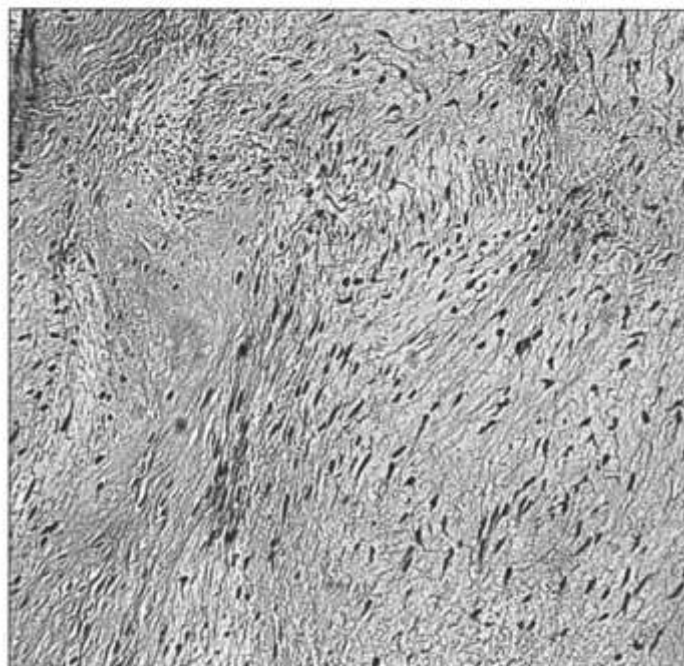
Тяжелая МН была устранена в ходе операции у большинства пациентов, лишь у одного пациента, которому была выполнена пластика МК, она была умеренной сразу после операции. В ходе пятилетнего наблюдения отмечалось прогрессирование тяжести МН у пациентов после пластики МК: умеренная МР выявлялась к четвертому году у 3 пациентов, а к пятому году у одного из пациентов МР была тяжелой, что потребовало выполнения повторной операции – протезирования МК. Наблюдалась положительная ассоциация ЖНР в послеоперационном периоде со степенью повторной МН ($rs=0,76$; $p=0,0018$).

После выполнения вмешательства на МК наблюдалось достоверное снижение диастолических размеров и объемов ЛЖ. Наличие ЖНР в послеоперационном периоде положительно ассоциировалось с выраженностью послеоперационного ремоделирования ЛЖ – конечным диастолическим размером – КДР ($rs=0,69$; $p=0,005$) и толщиной задней стенки ЛЖ ($rs=0,62$; $p=0,019$).

После операции ФВ ЛЖ снизилась (с $65,3 \pm 9,7$ до $55,8 \pm 10,8\%$; $p=0,002$), с последующим повышением при пятилетнем наблюдении. Глобальная продольная деформация составила $-13,8 \pm 2,5\%$ до операции и $-14,6 \pm 2,7\%$ после операции. Сократительная функция ЛЖ в послеоперационный период была взаимосвязана с персистенцией ЖНР, большая их тяжесть ассоциировалась с худшей сократимостью ЛЖ ($rs=-0,55$; $p=0,004$).

Морфологическое исследование створок МК, частично или полностью резецированных в ходе операции, проводи-

Рисунок 5. Передняя створка МК с распространением миксоматозных изменений во все слои и лизисом субэндотелиальной эластической мембраны



Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200. МК – митральный клапан.

лось для дифференциальной диагностики болезни Барлоу (миксоматозная дегенерация – диффузное или неравномерное утолщение створок, студневидная консистенция) и фиброэластической недостаточности (без признаков миксоматозной дегенерации – створки истончены; рис. 4).

У 21 (70%) пациента выявлены признаки миксоматозной дегенерации створок МК, характерные для болезни Барлоу (рис. 5), остальные пациенты имели признаки фиброэластической недостаточности.

Наличие миксоматозных изменений МК, по данным гистологического исследования, было ассоциировано с персистенцией ЖНР в послеоперационном периоде ($rt=0,58$; $p=0,045$).

По данным однофакторного линейного регрессионного анализа, только КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ $<50\%$ и миксоматозная дегенерация створок МК оказались ФР персистенции ЖТ в послеоперационном периоде (табл. 4).

Обсуждение

В наше исследование были включены пациенты с ПМК, осложненным тяжелой МН, имеющие наибольшую угрозу ВСС на фоне ЖНР. Высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, выявленная в нашем исследовании, характерна для пациентов этой категории как после, так и до оперативного вмешательства [7]. Весомый вклад в это вносят ЖНР [19]. Хирургическое лечение является единственным методом устранения тяжелой МН при ПМК. Техника пластики и протезирования МК так-

Таблица 4. Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент β	95% ДИ	P
Конечный диастолический размер ЛЖ	0,31	1,37 (0,66–2,04)	0,001
Фракция выброса ЛЖ <50%	–0,20	1,76 (0,46–2,34)	0,003
Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана	0,17	1,28 (0,23–2,61)	0,008

ДИ – доверительный интервал.

же устраняет многие аритмогенные механизмы, приводящие к формированию ЖНР у пациентов с ПМК, – патологическое натяжение папиллярных мышц хордами в момент пролабирования створок, дизъюнкцию кольца МК [12, 20].

В нашем исследовании показано достоверное снижение количества эпизодов ЖТ после коррекции МН. Это первое проспективное исследование, в котором продемонстрировано влияние пластики/протезирования МК на частоту злокачественных ЖНР. Ранее подобные результаты были описаны лишь в одиночных клинических случаях [12–14].

Мы проанализировали влияние устранения перегрузки объемом ЛЖ на систолическую функцию и обратное ремоделирование ЛЖ и их влияние на персистенцию ЖНР после коррекции пролапса МК. Снижение диастолических размеров и объемов ЛЖ вполне закономерно и ожидается на фоне устранения объемной перегрузки ЛЖ. ФВ ЛЖ после операции снизилась за счет уменьшения регургитационной составляющей в выбросе ЛЖ (с $65,3 \pm 9,7$ до $55,8 \pm 10,8\%$; $p=0,002$), что соответствует данным литературы [21]. Отсутствие прироста деформации миокарда ЛЖ после устранения тяжелой МН, выявленное в нашем исследовании, не противоречит результатам проведенных ранее исследований, в которых показано ухудшение деформации миокарда ЛЖ при длительном наблюдении [22], обусловленное развившимся фиброзом миокарда ЛЖ [23] и являющееся сильным предиктором общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений [24]. Взаимосвязь злокачественных ЖНР с выраженностью послеоперационного ремоделирования ЛЖ и худшей сократимостью ЛЖ свидетельствует, вероятно, о том, что фиброзные изменения миокарда являются самостоятельным проаритмогенным фактором, не зависящим от устранения аритмогенных механизмов, связанных с нарушением строения и функции МК.

Взаимосвязь миксоматозных изменений МК, по данным гистологического исследования, с наличием ЖНР, установленная в данном исследовании, выявлялась и ранее. Так, в обзоре Н. Нап и соавт. [25] избыточность створок МК оказалась единственным предиктором ВСС у па-

циентов с ПМК. При этом в ретроспективном исследовании С. Srigam и соавт. [26] была выделена триада ВСС при ПМК, включающая миксоматозный пролапс обеих створок МК, ЖНР и нарушения процессов реполяризации.

Медикаментозная терапия для предотвращения ВСС у пациентов с ПМК недостаточно эффективна. По данным исследования Hong-TaoYuan и соавт. [27], антиаритмические препараты приводят к пограничному снижению числа ЖЭ, но в нашем исследовании назначение амиодарона двум пациентам с неустойчивыми ЖТ не предотвратило ВСС у одного из них.

Бета-адреноблокаторы часто используются у пациентов с ПМК и желудочковыми аритмиями. В исследовании С. Basso и соавт. [28] 21% молодых пациентов с ПМК получали терапию бета-адреноблокаторами на момент развития ВСС, что вызывает вопросы об их эффективности. Отсутствие клинически значимого влияния терапии бета-адреноблокаторами на коррекцию ЖНР у пациентов с ПМК также продемонстрировано в работе Hong-TaoYuan и соавт. [27], что, вероятно, обусловлено органическими изменениями миокарда ЛЖ, без значимого вклада симпатикотонии. Аналогично в нашем исследовании не выявлено влияние терапии бета-адреноблокаторами на частоту и тяжесть ЖНР, однако худшая сократимость ЛЖ ассоциировалась с сохранением ЖНР в послеоперационном периоде. Вероятно, коррекция тяжелой МН до возникновения дисфункции ЛЖ может способствовать меньшей тяжести желудочковых аритмий после хирургического вмешательства – исследование, выполненное М. Enriquez-Sarano и соавт. [29], продемонстрировало лучший долговременный прогноз у пациентов с ранней коррекцией тяжелой МН.

Заключение

В данном исследовании выявлено снижение числа злокачественных желудочковых нарушений ритма после хирургического устранения части аритмогенных механизмов, связанных с измененной морфологией и механикой митрального клапана при пролапсе. Однако при среднесрочном наблюдении наблюдалась высокая частота сердечно-сосудистых осложнений. Определены факторы риска персистенции желудочковых нарушений ритма, среди которых худшая сократимость левого желудочка и большая выраженность послеоперационного ремоделирования левого желудочка, исходные миксоматозные изменения митрального клапана.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2022

- Boudoulas KD, Pitsis AA, Mazzaferri EL, Gumina RJ, Triposkiadis F, Boudoulas H. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: A complex entity with multiple genotypes and phenotypes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(3):308–26. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.004
- Malev E, Zemtsovsky E, Pshepiy A, Timofeev E, Reeva S, Prokudina M. Evaluation of left ventricular systolic function in young adults with mitral valve prolapse. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2012;17(4):165–8. PMID: 23592928
- Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA et al. Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation*. 2002;106(11):1355–61. DOI: 10.1161/01.CIR.0000028933.34260.09
- Han H, Parsons SA, Teh AW, Sanders P, Neil C, Leong T et al. Characteristic Histopathological Findings and Cardiac Arrest Rhythm in Isolated Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e015587. DOI: 10.1161/JAHA.119.015587
- Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Luneva E.B. Hereditary connective tissue disorders and sudden cardiac death. *Bulletin of Arrhythmology*. 2011;63:61–5. [Russian: Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лулева Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 2011;63:61–5]
- Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, Basso C, Berni A, Cosyns B et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *EP Europace*. 2022;24(12):1981–2003. DOI: 10.1093/europace/etac125
- Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F et al. Outcomes in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(2):133–41. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.12.005
- Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):e005030. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030
- Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pavon AG, Ho SY et al. Morphology of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022;35(2):176–86. DOI: 10.1016/j.echo.2021.09.002
- Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, Hauser TH et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. 2017;103(3):204–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309303
- Fulton BL, Liang JJ, Enriquez A, Garcia FC, Supple GE, Riley MP et al. Imaging characteristics of papillary muscle site of origin of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(1):146–53. DOI: 10.1111/jce.13374
- Vaidya VR, DeSimone CV, Damle N, Naksuk N, Syed FF, Ackerman MJ et al. Reduction in malignant ventricular arrhythmia and appropriate shocks following surgical correction of bileaflet mitral valve prolapse. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016;46(2):137–43. DOI: 10.1007/s10840-015-0090-5
- Hosseini S, Rezaei Y, Samiei N, Emkanjoo Z, Dehghani MR, Haghjoo M et al. Effects of mitral valve repair on ventricular arrhythmia in patients with mitral valve prolapse syndrome: A report of two cases. *International Journal of Cardiology*. 2016;222:603–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.053
- Alqarawi W, Birnie DH, Burwash IG. Mitral valve repair results in suppression of ventricular arrhythmias and normalization of repolarization abnormalities in mitral valve prolapse. *HeartRhythm Case Reports*. 2018;4(5):191–4. DOI: 10.1016/j.hrcr.2018.02.012
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923
- Mitrofanova L.B., Kovalsky G.B. Morphological characteristics and differential diagnosis of heart valve diseases. *Archive of Pathology*. 2007;69(1):24–31. [Russian: Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. Архив патологии. 2007;69(1):24–31]
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo 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
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):183–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003
- Li G-Y, Chen Y-Y, Chien K-L, Lin Y-J, Kuo T-T, Chung F-P. Clinical Significance of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients Undergoing Valve Replacement: A Nationwide Population-Based Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:676897. DOI: 10.3389/fcvm.2021.676897
- Garbi M, Lancellotti P, Sheppard MN. Mitral valve and left ventricular features in malignant mitral valve prolapse. *Open Heart*. 2018;5(2):e000925. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000925
- Witkowski TG, Thomas JD, Delgado V, van Rijnsoever E, Ng ACT, Hoke U et al. Changes in Left Ventricular Function After Mitral Valve Repair for Severe Organic Mitral Regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93(3):754–60. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.034
- Gerçek M, Faber L, Rudolph V, Fox H, Puehler T, Omran H et al. Myocardial adaptation as assessed by speckle tracking echocardiography after isolated mitral valve surgery for primary mitral regurgitation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(3):913–20. DOI: 10.1007/s10554-020-02065-3
- Liu B, Neil DAH, Premchand M, Bhabra M, Patel R, Barker T et al. Myocardial fibrosis in asymptomatic and symptomatic chronic severe primary mitral regurgitation and relationship to tissue characterisation and left ventricular function on cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):86. DOI: 10.1186/s12968-020-00674-4
- Kim HM, Cho G-Y, Hwang I-C, Choi H-M, Park J-B, Yoon YE et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(9):1235–44. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.016
- Han H, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e010584. DOI: 10.1161/JAHA.118.010584
- Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetata F et al. Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(3):222–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.060
- Hong-TaoYuan, Yang M, Zhong L, Lee Y-H, Vaidya VR, Asirvatham SJ et al. Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:1144–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.252
- Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015;132(7):556–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291
- Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel M-A, Mantovani F, Michelena HI, Pislaru S et al. Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;150(1):50–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.04.009

Шульженко Л. В.¹, Першуков И. В.^{2,3,4}, Батыралиев Т. А.⁵, Карбен З. А.⁶, Гурович О. В.⁷, Фетцер Д. В.⁸, Кузнецова Т. Н.⁹, Иваненкова Е. Ю.⁹, Акбалаева Б. А.^{3,10}, Райимбек уулу Н.^{3,10}, Тойгонбаев С.¹¹, Маншарипова А. Т.⁴, Сейдалиев А. О.⁴, Зяблова Е. И.¹, Калматов Р. К.³, Иметова Ж. Б.³, Виноградская В. В.¹², Гайдукова Е. В.¹³

¹ ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского», Краснодар, РФ

² БУЗ «Бобровская районная больница» Департамента здравоохранения Воронежской области, Бобров Воронежской области, РФ

³ ВУЗ «Ошский государственный университет», г. Ош, Республика Кыргызстан

⁴ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

⁵ Салымбеков Университет, г. Бишкек, Республика Кыргызстан

⁶ Университет Санко, Шехиткамил, Газиантеп, Турция

⁷ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, РФ

⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ г. Москвы», Москва, РФ

⁹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, РФ

¹⁰ Медицинский центр «Ош-кардио имени М. М. Алиева», г. Ош, Республика Кыргызстан

¹¹ Южный региональный научный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Джалал-Абад, Республика Кыргызстан

¹² Клиника «Город Здоровья», Воронеж, РФ

¹³ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, РФ

Клиническая эволюция диффузного фиброза миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, получавших олмесартан или сакубитрил/валсартан

Цель	Оценка в течение 12 мес возможности блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана (Олме) и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ) сакубитрила/валсартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией в динамике следующих показателей хронической сердечной недостаточности (ХСН): N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), глобальная продольная деформация левого желудочка (GLS LV) при исходно установленном диффузном фиброзе миокарда (ФМ) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
Материал и методы	Олмесартана медоксомил (n=56) и сакубитрил/валсартан (n=63) применяли на протяжении 12 мес у пациентов с АГ, дислипидемией и ХСН II–III функционального класса по классификации NYHA с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ). ФМ был установлен по критериям МРТ: позднее усиление гадолинием и повышенная доля внеклеточного матрикса (33% и более). Оценивали частоту сохранения позднего усиления гадолинием и повышенной доли внеклеточного матрикса (33% и более) через 12 мес, а также динамику систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), уровня NT-проBNP и GLS LV через 3, 6 и 12 мес наблюдения.
Результаты	Исходные показатели между группами не различались. Позднее усиление гадолинием и повышенная доля внеклеточного матрикса были исходно у всех пациентов обеих групп (100%; p=1,0). Уже через 3 мес отмечалось статистически значимое снижение САД и ДАД в обеих группах. Кроме того, контроль GLS LV в динамике показал ее статистически значимый прирост в обеих группах уже через 3 мес, и она продолжила меняться через 6 и 12 мес. Уровень NT-проBNP статистически значимо снижался в обеих группах уже через 3 мес и продолжал снижаться через 6 и 12 мес. Через 6 и 12 мес сакубитрил/валсартан превзошел олмесартан в снижении САД, уровня NT-проBNP, в восстановлении GLS LV. Через 12 мес частота сохранения патологического позднего усиления гадолинием и повышенная доля внеклеточного матрикса отмечались статистически значимо реже в группе АРНИ.
Заключение	Олмесартан у пациентов с АГ и дислипидемией показал свою эффективность в комплексной терапии ХСНпФВ и ФМ. АРНИ превосходил олмесартан в этом качестве, но требуются дальнейшие исследования этого вопроса.

Ключевые слова	Фиброз миокарда; магнитно-резонансная томография; глобальная продольная деформация левого желудочка; артериальная гипертензия; дислипидемия; хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка; олмесартан; сакубитрил/валсартан
Для цитирования	Shulzhenko L.V., Pershukov I.V., Batyraliev T.A., Karben Z.A., Gurovich O.V., Fettser D.V. et al. The Clinical Evolution of Diffuse Myocardial Fibrosis in Patients With Arterial Hypertension and Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction Treated by Olmesartan or Sacubitril/Valsartan. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):31–38]. [Russian: Шульженко Л.В., Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Карбен З.А., Гурович О.В., Фетцер Д.В. и др. Клиническая эволюция диффузного фиброза миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, получавших олмесартан или сакубитрил/валсартан. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):31–38].
Автор для переписки	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Введение

Нормальный миокард состоит из кардиомиоцитов и окружающего внеклеточного матрикса в соотношении 3:1 [1, 2]. Диффузный фиброз миокарда (ФМ) встречается при различных хронических заболеваниях сердца, он возникает в результате избыточного отложения коллагеновых волокон по всему миокарду [3]. Физико-химические свойства волокон, состав коллагена и количество фиброзных отложений имеют ключевое значение во влиянии диффузного ФМ на функцию сердца и клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4].

ФМ является распространенной патологической реакцией на повреждение сердечной мышцы [2, 3]. Первоначальное повреждение миокарда может возникнуть в результате широкого спектра стимулов, приводящих к различным формам фиброза. Инициация ФМ возможна по причине воспаления миокарда, ишемии миокарда, перегрузки давлением, перегрузки объемом, генетических мутаций и др. [5, 6]. Ключевым драйвером в развитии ФМ оказываются активированные фибробласты [2]. В ответ на различные формы повреждения миокарда миокардиальные фибробласты (мФ) дифференцируются на два подтипа: активированные и профиброзные. Активированные мФ участвуют в ФМ посредством динамических взаимодействий между коллагеном, внеклеточным матриксом и клетками других типов, участвующими в формировании фиброза [7]. Часто ФМ разделяют на интерстициальный и заместительный [2].

ФМ, кроме прямого подтверждения при биопсии, может быть установлен по плазменным биомаркерам, таким как гидроксипролин, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [7]. Однако, кроме NT-proBNP, указанные биомаркеры неспецифичны для сердца и их уровни могут повышаться при формировании фиброза в иных органах и тканях [7].

Методы визуализации, позволяющие неинвазивно оценить ФМ, включают эхокардиографию (ЭхоКГ) [8], компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) [9] и др. ЭхоКГ часто используют для дополнительной оценки ФМ, она обнаруживает последствия ФМ, такие как истончение стенки желудочка, а также локальные и глобальные нарушения деформации, в том числе глобальной продольной деформации левого желудочка – ЛЖ (global longitudinal strain, GLS LV). МРТ в диагностике ФМ использует T1-картирование и позднее усиление гадолинием (late gadolinium enhancement – LGE) [10]. LGE – это «разностный тест», который основан на более медленном выведении контрастных веществ на основе гадолиния из внеклеточного матрикса. LGE считается «золотым стандартом» в оценке ФМ [11].

В последнее время ФМ стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени, а фиброгенез рассматривать как динамический процесс, способный к значительному снижению темпов прогрессирования при определенных условиях или даже к регрессу. Устранение провоцирующего агента считают одним из основных и наиболее эффективных терапевтических подходов. Но в современной практике наиболее реалистичной терапевтической стратегией является замедление прогрессирования. При этом, как оказывается, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, статины оказывают антифибротические эффекты [12–14]. Ранее олмесартан вместе со статином показал в животной модели аддитивные эффекты комбинированной блокады рецептора AT1 и ГМГ-КоА-редуктазы на ремоделирование левого желудочка у крыс, перенесших инфаркт [15], и его сравнение с сакубитрилом/валсартаном в разных клинических сценариях поддерживается стабильным интересом исследователей [16–19].

Цель

Оценить в течение 12 мес возможности блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана (Олме) и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингиби-

тора (АРНИ) сакубитрила/валсартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией в динамике следующих показателей ХСН: NT-proBNP, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), GLS LV при исходно установленном диффузном ФМ по данным МРТ.

Материал и методы

С октября 2021 г. по август 2022 г. в 13 центрах 4 стран (Россия, Турция, Казахстан, Кыргызстан) были включены 119 пациентов, которые соответствовали критериям включения и находились под дальнейшим наблюдением до 12 мес (до выполнения повторной МРТ сердца с контрастным усилением). Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в данном нерандомизированном проспективном исследовании.

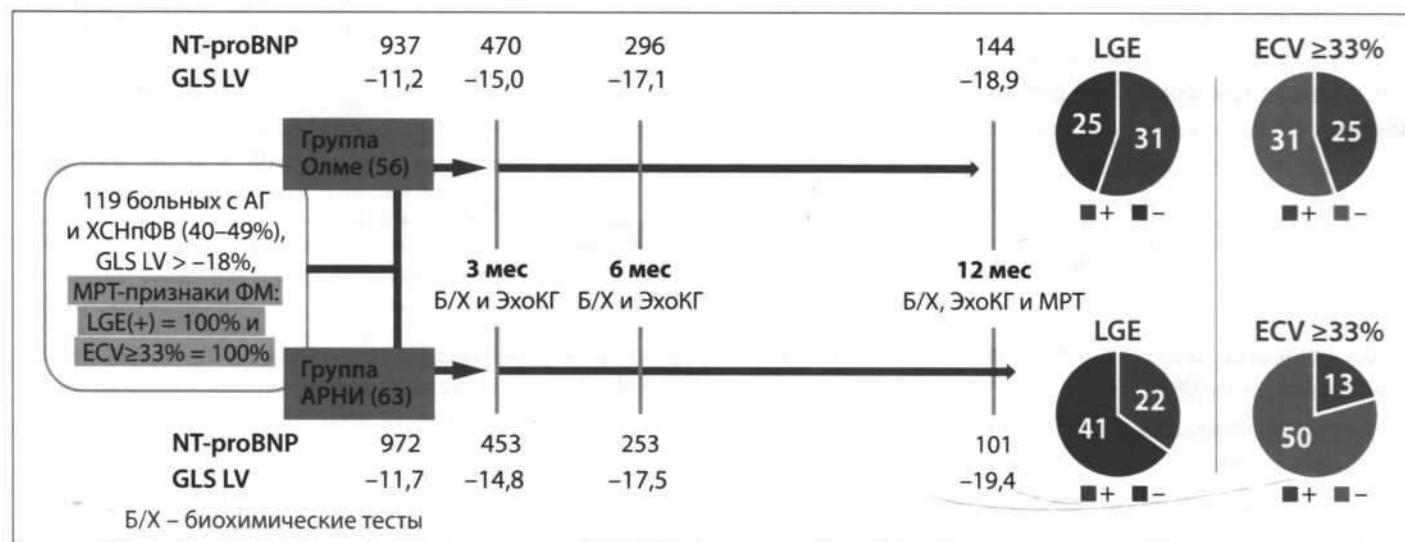
Критериями включения были наличие у пациента АГ без противопоказаний к назначению блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ), причиной которой оказалась АГ (другие причины исключены), дислипидемия (принимая во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена: общий холестерин – ОХС $>4,9$ ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л), повышенный исходный уровень NT-proBNP (от 450 до 3000 пг/мл), нарушенный GLS LV (выше 18%), наличие LGE+ (позже 10 мин от введения агента) на МРТ сердца с контрастированием, повышенная доля внеклеточного объема ($\geq 33\%$) на МРТ сердца.

Критериями исключения были: возраст старше 75 лет, симптоматическая АГ, верифицированная ранее ишемическая болезнь сердца – ИБС (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство

или операция коронарного шунтирования), выраженный врожденный или приобретенный порок сердца, выраженная гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия Такоцубо, амилоидоз, беременность, любые формы неклапанной фибрилляции предсердий, ишемический или геморрагический инсульт, любые ревматические болезни, любая стадия ожирения, сахарный диабет 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина выше 7,5%, тяжелая анемия, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования, любые состояния, требующие назначения нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикостероидов.

По выбору кардиолога пациентов с АГ по причине сохраняющегося повышенного артериального давления (АД) переводили с эналаприла, лизиноприла, периндоприла на олмесартана медоксомил (кардосал/hipersar; группа Олме, $n=56$) или на АРНИ сакубитрил/валсартан (юперлио/entresto; группа АРНИ, $n=63$). Дозу олмесартана в течение первых 4 нед подбирали с повышением от 10 до 40 мг через каждые 2 нед, подбор дозы сакубитрила/валсартана осуществляли согласно инструкции к препарату. Увеличение дозы прекращали при достижении систолического АД (САД) 120 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) 70 мм рт.ст. или ниже. Кроме выбранного препарата, по которому пациенты были разделены на 2 группы (Олме и АРНИ), все пациенты получили назначения согласно Европейским рекомендациям от 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [20], а именно: бисопролол или метопролола сукцинат, эплеренон, дапаглифлозин. Кроме того, пациентам с исходной дислипидемией (ОХС $>4,9$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л) назначали гиполипидемическую терапию аторвастатином в дозе от 40 до 80 мг/сут или розувастатином в до-

Центральная иллюстрация



зе от 20 до 40 мг/сут (в отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛНП через 3 мес к терапии статином пациентам назначали дополнительно эзетимиб в дозе 10 мг/сут).

У всех пациентов определяли исходно общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Выполняли ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоКГ с расчетом GLS LV, МРТ сердца с внутривенным введением гадолиния. В дальнейшем амбулаторный клинический контроль и контроль лабораторных и ЭхоКГ-показателей проводили через 3, 6, 12 мес. МРТ-контроль осуществляли через 12 мес.

ЭхоКГ с расчетом показателей деформации ЛЖ осуществляли на аппаратах Philips EPIQ 7. МРТ сердца выполнялась на аппаратах Ingenia (1.5T) производства Philips и Optima MR450w (1.5T) производства GE с применением специальных поверхностных сердечных катушек с необходимым количеством элементов. Пациенты получали в общей сложности 0,15 ммоль гадообутрола на 1 кг массы тела внутривенно. Протоколы МРТ, картирования, контрастирования и расчетов ECV описаны [5, 6] и были в точности нами воспроизведены. Долю внеклеточного объема (ExtraCellular Volume [ECV] fraction) при МРТ сердца с контрастированием рассчитывали по следующей формуле:

$$ECV = (1 - \text{гематокрит} \{Hct\}) \cdot (1/T1\text{-миокард после контрастирования} - 1/T1\text{-миокард нативный}) / (1/T1\text{-объем крови после контрастирования} - 1/T1\text{-объем крови нативный}).$$

Для оценки LGE мы ориентировались на время от 10 мин после введения контрастного вещества.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.5 («Tulsa», США). Для оценки распределения данных использовали тест Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, если распределение нормальное, или как медиана и интерквартильный размах, если распределение отличалось от нормального. Категориальные переменные выражены в виде частот и процентов. Непрерывные переменные сравнивали между группами с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни, в зависимости от вида распределения. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Клинические данные пациентов и назначенные дозы препаратов приведены в табл. 1.

Динамика всех наблюдаемых показателей за 12 мес приведена в табл. 2.

Через 3 мес терапии средняя доза олесартана была $22,3 \pm 6,9$ мг, а средняя доза сакубитрила/валсартана –

Таблица 1. Исходные данные пациентов

Показатель	Группа Оаме	Группа АРНИ	P
Число пациентов	56	63	–
Число мужчин, n (%)	25 (45)	30 (48)	0,7433
Средний возраст, годы (диапазон)	57 $\pm$ 9 (34–68)	55 $\pm$ 9 (33–66)	0,2287
САД 2-го типа, n (%)	14 (25)	13 (21)	0,6041
ХБП 3-й стадии, n (%)	13 (23)	16 (25)	0,7989
ИМТ, кг/м ²	26 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	0,0721
Гемоглобин, г/л	129 $\pm$ 12	125 $\pm$ 13	0,0850
Гематокрит, %	44 $\pm$ 5	42 $\pm$ 4	0,2285
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,5 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,3	0,0721
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,2 $\pm$ 1,7	5,8 $\pm$ 1,9	0,2310
СОЭ, мм/ч	14 $\pm$ 5	15 $\pm$ 4	0,2285
NT-proBNP, пг/мл	937 $\pm$ 426	972 $\pm$ 541	0,6982
Общий ХС, ммоль/л	5,6 $\pm$ 1,4	5,4 $\pm$ 1,3	0,4208
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 1,3	0,3869
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,4	0,1761
Триглицериды, ммоль/л	1,6 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,4	0,2285
СРБ, мг/л	5,9 $\pm$ 1,8	6,3 $\pm$ 1,3	0,1640
Калий, ммоль/л	4,3 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,6	0,0960
Креатинин, мкмоль/л	85 $\pm$ 16	80 $\pm$ 19	0,1257
Мочевина, ммоль/л	6,6 $\pm$ 2,7	6,1 $\pm$ 2,9	0,3342
Глюкоза, ммоль/л	5,3 $\pm$ 1,6	5,2 $\pm$ 1,3	0,7077
HbA1c, %	7,1 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 0,3	0,0721
ЧСС исходно, уд/мин	82 $\pm$ 9	80 $\pm$ 10	0,2561
САД, мм рт. ст.	175 $\pm$ 15	173 $\pm$ 13	0,4538
ДАД, мм рт. ст.	104 $\pm$ 8	101 $\pm$ 10	0,0757
ФВ ЛЖ, %	46 $\pm$ 3	45 $\pm$ 4	0,1294
GLS LV, %	–11,2 $\pm$ 1,9	–11,7 $\pm$ 2,2	0,1898
ECV, %	37 $\pm$ 3	36 $\pm$ 3	0,0721
LGE + исходно, n (%)	56 (100)	63 (10%)	1,0
Бисопролол/метопролола сукцинат, n	37/19	40/23	0,7758
Бисопролол, мг	6,1 $\pm$ 2,1	6,4 $\pm$ 2,2	0,4497
Метопролола сукцинат, мг	67,1 $\pm$ 37,2	60,3 $\pm$ 31,0	0,2792
Эплеренон, мг	34,5 $\pm$ 11,8	36,1 $\pm$ 13,3	0,4913
Розувастатин/аторвастатин, n	23/33	33/30	0,2173
Розувастатин, мг	26,1 $\pm$ 8,5	28,5 $\pm$ 9,8	0,1587
Аторвастатин, мг	54,5 $\pm$ 18,5	50,7 $\pm$ 15,6	0,2267

Оаме – олесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; СА – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка; ECV – доля внеклеточного объема; LGE (+) – позднее усиление гадолинием.

Таблица 2. Динамика наблюдаемых показателей на протяжении 12 мес

Показатель	Группа Оаме	Группа АРНИ	Р
САД 3 мес, мм рт. ст.	152±13	148±13	0,0965
ДАД 3 мес, мм рт. ст.	91±9	90±8	0,5223
САД 6 мес, мм рт. ст.	141±10	133±9	0,0482
ДАД 6 мес, мм рт. ст.	83±8	81±9	0,2050
САД 12 мес, мм рт. ст.	127±9	119±7	0,0289
ДАД 12 мес, мм рт. ст.	76±8	74±7	0,1485
NT-proBNP 3 мес, пг/мл	453±267	470±233	0,7114
NT-proBNP 6 мес, пг/мл	296±179	253±161	0,1703
NT-proBNP 12 мес, пг/мл	144±38	101±33	0,0207
GLS LV 3 мес, %	-15,0±2,1	-14,8±2,1	0,6050
GLS LV 6 мес, %	-17,1±2,0	-17,5±2,0	0,2784
GLS LV 12 мес, %	-18,9±2,2	-19,4±2,0	0,1966
ФВ ЛЖ 12 мес, %	49±4	48±4	0,1761
ECV 12 мес, %	31,9±2,0	31,0±1,7	0,0091
ECV >32% 12 мес, n (%)	25 (45)	13 (21)	0,0104
LGE+ 12 мес, n (%)	31 (55)	22 (35)	0,0252

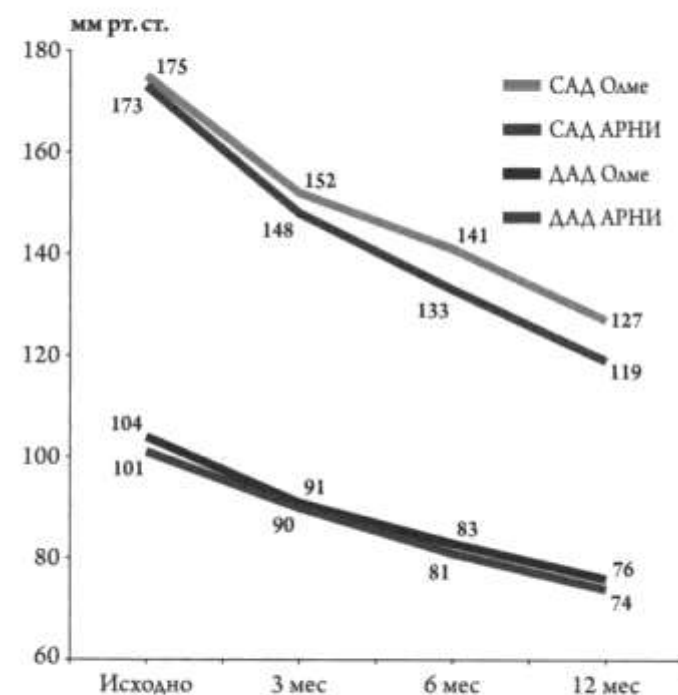
Оаме – оламесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрализина ингибитор; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ECV – доля внеклеточного объема; LGE (+) – позднее усиление гадолинием.

106,3±29,7 мг. При этом через 3 мес среднее САД по группам было 152±13 мм рт. ст. против 148±13 мм рт. ст. ($p>0,05$), а ДАД по группам – 91±9 мм рт. ст. против 90±8 мм рт. ст. ($p>0,05$). Динамика САД и ДАД на протяжении 12 мес приведена на рис. 1. Различия САД оказались статистически значимыми только через 6 и 12 мес наблюдения: 141±10 мм рт. ст. против 133±9 мм рт. ст. ($p=0,0482$) и 127±9 мм рт. ст. против 119±7 мм рт. ст. ($p=0,0289$). Для ДАД не было статистически значимых различий между группами за время наблюдения.

На фоне терапии ХСН согласно рекомендациям самочувствие больных значительно улучшилось уже через 3 мес и продолжало сохраняться на протяжении дальнейшего наблюдения до 12 мес. Эта субъективная оценка была подтверждена положительной динамикой уровня NT-proBNP, статистически значимое снижение которого отмечено в обеих группах уже через 3 мес, и динамика этого снижения была статистически значимой ($p<0,001$) в каждой последующей точке контроля (6 и 12 мес). Различия уровней NT-proBNP между группами оламесартана и АРНИ наметились только через 6 мес, но стали статистически значимыми лишь через 12 мес наблюдения, показав превосходство АРНИ над оламесартаном (101±33 пг/мл против 144±38 пг/мл; $p=0,0122$). Динамика уровня NT-proBNP приведена на рис. 2.

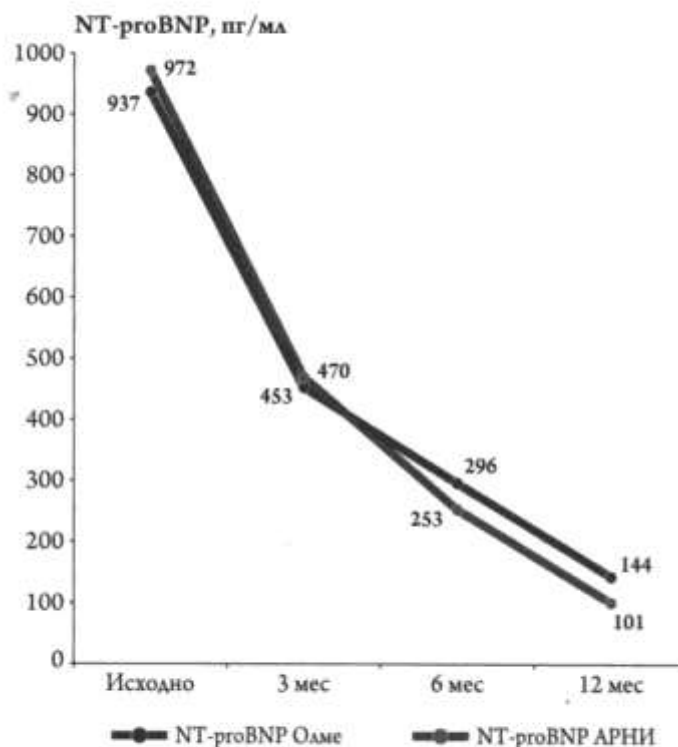
Динамический контроль эхокардиографических показателей, в первую очередь GLS LV, показал их стати-

Рисунок 1. Динамика среднего артериального давления в группах



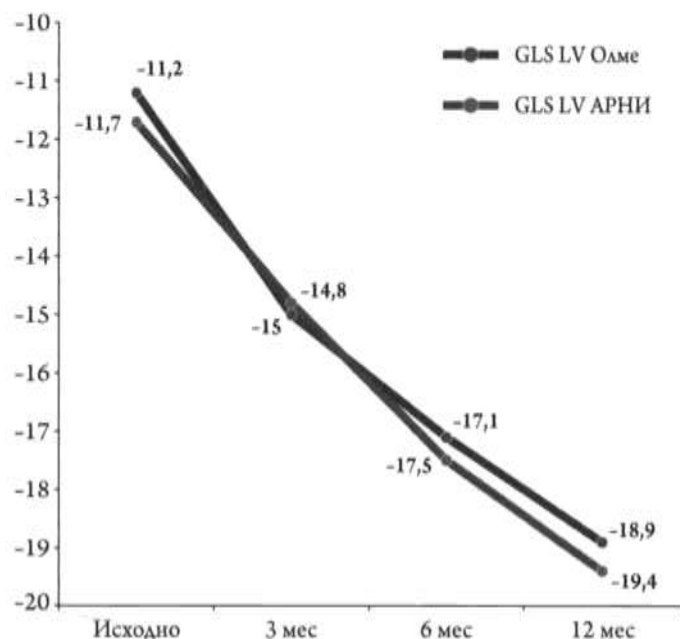
Оаме – оламесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрализина ингибитор; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Динамика уровня NT-proBNP в группах



Оаме – оламесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрализина ингибитор.

Рисунок 3. Динамика GLS LV в группах

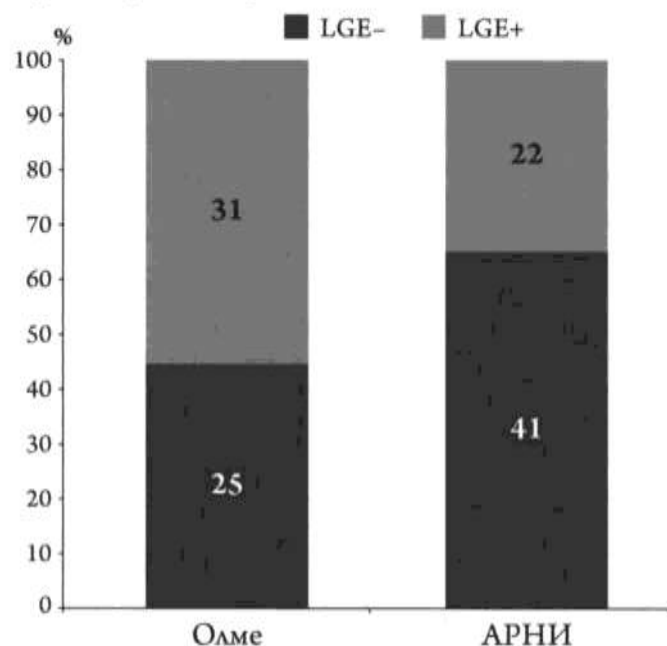


GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка. Олме – олмесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

стически значимый прирост (оцениваемый по модулю из-за отрицательного значения GLS LV) в обеих группах уже через 3 мес (рис. 3). Следует отметить, поскольку деформация – это укорочение, то показатель имеет отрицательное значение, а абсолютная величина GLS LV по модулю статистически значимо прирастала в обеих группах в каждой точке контроля. ФВ ЛЖ при этом к концу наблюдения возросла в среднем до $49 \pm 4\%$ в группе олмесартана и до $48 \pm 4\%$ в группе АРНИ, показав статистически значимый ($p=0,0248$) и сходный 3% прирост в обеих группах. ФК ХСН снизился за 6 мес на один класс у 91% пациентов в группе олмесартана и у 98% пациентов в группе АРНИ.

Через 12 мес всем пациентам повторно выполнили МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Исходно все 100% пациентов обеих групп имели повышенную долю внеклеточного объема (ECV выше 32%) и у всех было диффузное позднее усиление гадолинием (LGE+). Через 12 мес оказалось, что диффузное позднее усиление гадолинием (LGE+) сохранялось у 31 (55%) пациента из 56 в группе олмесартана, а в группе АРНИ – у 22 (35%) пациентов из 63 (рис. 4). В этом АРНИ статистически значимо превзошел олмесартан ($p=0,0252$). Однако в обеих группах были пациенты с признаками диффузного ФМ и появилась доля пациентов, у которых на фоне терапии ХСН согласно рекомендациям через 12 мес регрессировали МРТ-признаки ФМ (LGE–). ECV через 12 мес оставался 33% или выше у 25 (45%) пациентов из 56 в группе олмесартана (при среднем ECV

Рисунок 4. Позднее усиление гадолинием в группах при МРТ через 12 мес



Олме – олмесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; LGE (late gadolinium enhancement) – позднее усиление гадолинием.

$31,9 \pm 2,0\%$), а в группе АРНИ – у 13 (21%) пациентов из 63 (при статистически значимо меньшем среднем ECV $31,0 \pm 1,7\%$; $p=0,0091$). Доля сохранения повышенного ECV в группе олмесартана оказалась статистически значимо выше, чем в группе АРНИ ($p=0,0104$).

Обсуждение

Самые распространенные заболевания сердца, такие как АГ, ХСН, ИБС, могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование камер сердца, причем этот процесс характеризуется пролиферацией и переходом фибробластов в миофибробласты, повышенным образованием соединительной ткани и фиброзом [2].

Мы не стали верифицировать ФМ инвазивно, ограничившись современными МРТ-тестами. МРТ обеспечивает точную идентификацию и количественную оценку рубцов/фиброза миокарда [6].

Фиброз, даже диффузный, не является необратимым состоянием. Как показывает практика, ФМ, как локальный, так и диффузный, может регрессировать. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/АРНИ, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются в качестве краеугольной терапии для пациентов с ХСНпФВЛЖ, за исключением ситуаций, когда препараты противопоказаны или не переносятся [20]. Олме в последнее время оказался в фокусе исследований метаболизма в миокарде

[18]. При этом исследователи стремятся сравнивать его прежде всего с АРНИ [16–19].

В настоящем исследовании Олме не превзошел АРНИ во влиянии на регресс диффузного ФМ. Скорее наоборот, промежуточные оценки продольной деформации ЛЖ показывали через 3 и 6 мес сходную динамику GLS LV в группах Олме и АРНИ, но через 12 мес наблюдения GLS LV был статистически значимо ниже (т. е. по модулю лучше) в группе АРНИ. Через 12 мес терапии частота сохранения LGE (LGE+) была статистически значимо меньше в группе АРНИ, составив 35%, т. е. почти у 2/3 пациентов был достигнут регресс фиброза (LGE – , и ECV в группе АРНИ у 79% через 12 мес снизились до <33%). Олмесартан смог продемонстрировать уменьшение LGE лишь в 44% случаев, и ECV снизилась до <33% также в 44% случаев. Разумеется, это была комплексная терапия, и воздействие на ФМ не ограничивалось олмесартаном или АРНИ.

Недавно опубликован дизайн исследования PROBE, в котором АРНИ сравнивается с валсартаном в регрессе диффузного интерстициального фиброза у пациентов с АГ [21]. Это продолжение поиска препаратов для регресса ФМ, который в начале XXI века начался с лозартана [22].

Что касается воздействия на АД и маркеры ХСН, то в первые 3 мес Олме сопоставимо снижал САД, ДАД и уменьшал уровни NT-proBNP, но к 6 мес АРНИ наращивал свою мощность и превосходил Олме в снижении САД, уровня NT-proBNP и GLS LV. Через 12 мес эта превосходящая мощность АРНИ подтверждалась меньшей частотой сохраняющегося диффузного ФМ.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имело ограничения: оно не было рандомизированным, число наблюдаемых пациентов было относительно небольшим. Поэтому данные о превосходстве АРНИ перед Олме требуют дальнейшей более широкой оценки в крупном рандомизированном клиническом исследовании.

Заключение

Олмесартан в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка способен вызывать регресс фиброза миокарда у отдельных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Он достаточно быстро снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, понижает уровень маркеров хронической сердечной недостаточности, восстанавливает показатели сниженной глобальной продольной деформации левого желудочка. Однако сакубитрил/валсартан превосходит олмесартан, и это превосходство начинает быть заметным и значимым перед олмесартаном в части параметров через 6 мес, а к 12 мес дополняется статистически значимо большей частотой регресса диффузного фиброза миокарда.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.10.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kade A.Kh., Polyakov P.P., Muratova A.Yu., Bogdanova Yu.A., Vcherashnyuk S.P., Turovaya A.Yu. et al. Mechanisms of myocardial fibrosis. Modern Problems of Science and Education. 2021;2:192. [Russian: Каде А.Х., Поляков П.П., Муратова А.Ю., Богданова Ю.А., Вчерашнюк С.П., Турова А.Ю. и др. Механизмы миокардиального фиброза. Современные проблемы науки и образования. 2021;2:192]. DOI: 10.17513/spno.30609
- Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, Neubauer S, Ferreira VM. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(5):1221–34. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.030
- Barton AK, Tzolos E, Bing R, Singh T, Weber W, Schwaiger M et al. Emerging molecular imaging targets and tools for myocardial fibrosis detection. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2023;24(3):261–75. DOI: 10.1093/ehjci/jeac242
- Lewandowski D, Yang EY, Nguyen DT, Khan MA, Malahfi M, El Talawi C et al. Relation of Left Ventricular Diastolic Function to Global Fibrosis Burden: Implications for Heart Failure Risk Stratification. JACC: Cardiovascular Imaging. 2023;16(6):783–96. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.12.027
- Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel K-P, Klingel K et al. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(1):38–45. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.025
- Golukhova E.Z., Aleksandrova S.A., Berdibekov B.Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):189–97. [Russian: Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и мета-анализ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):189–97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4776
- González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. Biological and Translational Perspectives. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(15):1696–706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021
- Zaitsev V.V., Gurshchenkov A.V., Mitrofanova L.B., Ryzhkov A.V., Kazakova E.E., Badaev K.D. et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiologiya. 2020;60(3):44–50. [Russian: Зайцев В.В., Гуршченков А.В., Митрофанова Л.Б., Рыжков А.В., Казакова Е.Е., Бадаев К.Д. и др. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология. 2020;60(3):44–50]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n561

9. Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Golukhova E.Z. Quantitative assessment of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in noncoronarygenic ventricular arrhythmias. *Creative Cardiology*. 2021;15(3):342–53. [Russian: Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях. *Креативная кардиология*. 2021;15(3):342–53]. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353
10. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W et al. Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(2):131–8. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.09.014
11. Golukhova E.Z., Alexandrova S.A., Bulaeva N.I., Mrikaev D.V., Gromova O.I., Berdibekov B.Sh. Prognostic value of myocardial strain by magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologiya*. 2022;62(10):35–41. [Russian: Голухова Е.З., Александрова С.А., Булаева Н.И., Мрикаев Д.В., Громова О.И., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль показателей деформации миокарда по данным магнитно-резонансной томографии при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: Систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология*. 2022;62(10):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2034
12. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological Reviews*. 2007;87(4):1285–342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007
13. Song K, Nam Y-J, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature*. 2012;485(7400):599–604. DOI: 10.1038/nature11139
14. Dimas V, Ayers C, Daniels J, Joglar JA, Hill JA, Naseem RH. Spironolactone Therapy is Associated with Reduced Ventricular Tachycardia Rate in Patients with Cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(3):309–14. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x
15. Lee T-M, Lin M-S, Chou T-F, Chang N-C. Additive effects of combined blockade of AT₁ receptor and HMG-CoA reductase on left ventricular remodeling in infarcted rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(3):H1281–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00792.2005
16. Piña IL, Camacho A, Ibrahim NE, Felker GM, Butler J, Maisel AS et al. Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(1):42–51. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.012
17. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, Hafeez K, Chen C, Zhang J. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(1):150–8. DOI: 10.1111/jch.13153
18. Jo S, Moon H, Park K, Sohn C-B, Kim J, Kwon Y-S et al. Design and rationale for a comparison study of Olmesartan and Valsartan On myocardial metabolism In patients with Dilated cardiomyopathy (OVOID) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23(1):36. DOI: 10.1186/s13063-021-05970-7
19. Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, Sasajima T, Gotou H, Zhang J. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertension Research*. 2022;45(5):824–33. DOI: 10.1038/s41440-021-00819-7
20. 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
21. Lee V, Zheng Q, Toh D-F, Pua CJ, Bryant JA, Lee C-H et al. Sacubitril/valsartan versus valsartan in regressing myocardial fibrosis in hypertension: a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint clinical trial protocol. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1248468. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1248468
22. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-Dependent Regression of Myocardial Fibrosis Is Associated With Reduction of Left Ventricular Chamber Stiffness in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2002;105(21):2512–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000017264.66561.3D

Ярославская Е. И., Горбатенко Е. А., Криночкин Д. В., Широков Н. Е., Осокина Н. А., Мигачева А. В., Петелина Т. И.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Предикторы снижения глобальной продольной деформации левого желудочка через год после пневмонии COVID-19

Цель	Выявление предикторов снижения глобальной продольной деформации левого желудочка (LV GLS) по данным метода отслеживания движения серошкального пятна через год после пневмонии COVID-19 у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), периферических тромбозов, фибрилляции предсердий (ФП).
Материал и методы	В исследование включены 156 пациентов из «Проспективного регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию», с оптимальным качеством визуализации по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) без ИБС, ФП, перенесенной ТЭЛА, периферических тромбозов. Пациенты прошли клиническое обследование в острый период в стационаре, а также через 3 и 12 мес после выписки. Для выявления более ранних предикторов нарушения LV GLS сравнивали данные клинического, лабораторного, инструментального обследования в стационаре и через 3 мес после выписки в зависимости от наличия нарушений LV GLS через год после выписки (43 пациента со сниженной LV GLS и 113 пациентов с нормальной LV GLS). Показатель LV GLS считали сниженным при $\geq 18\%$.
Результаты	Через 3 мес после выписки нарушение LV GLS установлено у 34 (21,8%) из 156, через 12 мес – у 43 (27,6%; $p=0,211$) из 156 обследованных. В отличие от группы с нормальной LV GLS большинство пациентов группы со сниженной LV GLS составили мужчины (74,4% против 37,2%; $p=0,001$). Индекс массы тела (ИМТ) в этой группе был статистически значимо выше ($29,9 \pm 4,3$ кг/м ² против $28,1 \pm 4,5$ кг/м ² ; $p=0,011$), биологическую (11,6% против 2,7%; $p=0,024$) и гормональную терапию проводили чаще (38,1% против 22,3%; $p=0,049$). В окончательную модель прогнозирования нарушений LV GLS вошли мужской пол (отношение шансов – ОШ 5,65; 95% доверительный интервал – ДИ 1,22–14,37; $p<0,001$), ИМТ (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,01–1,23; $p=0,040$), индекс конечного систолического объема левого желудочка (иКСОЛЖ) (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,01–1,22; $p=0,046$) и время ускорения кровотока в выводном тракте правого желудочка (ВТПЖ) (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,95–0,99; $p=0,027$).
Заключение	Через год после пневмонии COVID-19 снижение LV GLS наблюдалось у 27,6% пациентов без ИБС, ФП, перенесенной ТЭЛА и периферических тромбозов и было ассоциировано с мужским полом, увеличением ИМТ и иКСОЛЖ, укорочением времени ускорения кровотока в ВТПЖ, определенными через 3 мес после выписки из стационара. Снижение LV GLS через год после выписки не связано с тяжестью заболевания, длительностью пребывания в стационаре, проведенной биологической и гормональной терапией.
Ключевые слова	Пневмония COVID-19; эхокардиография; метод отслеживания движения серошкального пятна; глобальная продольная деформация левого желудочка
Для цитирования	Yaroslavskaya E.I., Gorbatenko E.A., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Osokina N.A., Migacheva A.V., et al. Predictors of Reduced Left Ventricle Global Longitudinal Strain One Year After COVID-19 Pneumonia. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):39–45. [Russian: Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Осокина Н.А., Мигачева А.В. и др. Предикторы снижения глобальной продольной деформации левого желудочка через год после пневмонии COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):39–45].
Автор для переписки	Ярославская Елена Ильинична. E-mail: yaroslavskaya.e@gmail.com

Введение

Результаты проспективных наблюдений после перенесенной новой коронавирусной инфекции свидетельствуют как об увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, так и о субклиническом поражении

дыхательной, сердечно-сосудистой, свертывающей систем и почек даже после легкой и средней степени тяжести COVID-19 [1]. В связи с огромным числом переболевших одна из важнейших задач современной кардиологии состоит в своевременном выявлении систолической

и диастолической дисфункции миокарда, высокочувствительным маркером которых служит глобальная продольная деформация левого желудочка (left ventricle global longitudinal strain, LV GLS). Мы также предположили, что существуют модифицируемые предикторы нарушений LV GLS в отдаленные сроки после выписки, воздействуя на которые, можно предотвращать развитие субклинической систолической дисфункции и улучшать таким образом прогноз для пациента.

Цель

Выявить предикторы снижения через год после доказанной пневмонии COVID-19 LV GLS по данным метода отслеживания движения серошкального пятна (speckle tracking echocardiography, STE) у пациентов без перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), периферических тромбозов, ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы

В обсервационном исследовании использованы данные «Перспективного регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию» (свидетельство государственной регистрации № 2021622535). Наблюдение соответствует положениям Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 159 от 23.07.2020), зарегистрировано в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04501822). Данные периода пребывания пациентов в стационаре изучены по выпискам из историй болезни. Через 3 и 12 мес после выписки из стационара всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) легких (компьютерный томограф Toshiba Aquilion-64), определение скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса (сфигмоманометр VaSera VS-1000 Series, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Диагностику сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) проводили по алгоритму HFA-PEFF [2]. ЭхоКГ выполняли с использованием ультразвуковой системы Vivid S70. Изображения ЭхоКГ в формате DICOM обрабатывали с использованием программы TomTec. Измерения при ЭхоКГ и критерии включения в регистр подробно описаны ранее [3]. В соответствии с действующими рекомендациями нижней границей нормы считали $LV\ GLS \leq 18\%$ [4, 5], для исключения межисследовательской вариабельности измерения LV GLS выполнены вручную одним специалистом [4]. Не включали данные перенесших ТЭЛА и периферические тромбозы пациентов, поскольку в этих случаях нельзя исключить влияния на параметры ЭхоКГ фактора ги-

перкоагуляции. Чтобы нивелировать влияние на LV GLS ишемического фактора, не включали данные пациентов с ИБС. Не включали также данные пациентов с ФП, поскольку изучение LV GLS возможно только при синусовом ритме. Из лабораторных параметров в период пребывания больных в стационаре оценивали уровни креатинина, С-реактивного белка, D-димера, через 3 мес после выписки – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов, функциональные пробы печени, уровни креатинина, ферритина, С-реактивного белка (в том числе высокочувствительного), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, мозговой натрийуретический пептид.

Из 380 пациентов исследования были исключены 26: 2 – в связи с впервые выявленными онкологическими заболеваниями, 3 – в связи с беременностью, 3 – в связи со сменой места жительства, 10 – из-за отказа по различным причинам, 7 – не успевали пройти обследование в запланированные сроки, 1 – неоптимальная визуализация при ЭхоКГ.

На 1-м визите оптимальную визуализацию при ЭхоКГ продемонстрировал 271 пациент, на 2-м визите – 244 пациента. Динамику LV GLS удалось проследить у 206 пациентов. Из них ИБС, ТЭЛА, ФП, периферические тромбозы были диагностированы у 50 пациентов. В итоге в окончательный анализ вошли данные 156 пациентов, медиана возраста которых составила 52 [44; 56] года, 52,6% женщин.

По данным КТ легких при госпитализации поражения легкой степени отмечались у 15,7% пациентов, среднетяжелые – у 36,6%, тяжелые – у 34,0%, критические – у 13,7%. Лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии подверглись 10,5% пациентов.

В зависимости от значения LV GLS через 12 мес после выписки обследованных пациентов разделили на группы: 113 с нормальной LV GLS и 43 со сниженной LV GLS. Для выявления более ранних признаков нарушенной в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19 LV GLS сравнивали данные при госпитализации, а также результаты обследования через 3 мес после выписки.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 21.0 («SPSS Inc.», США) и Statistica 12.0. Распределение переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных данных показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Сравнение показателей между группами осуществляли в зависимости от распределения количественных данных с помощью критерия Стьюдента для независимых групп или критерия Манна–Уитни. Различия между категориальными переменными оценивали с применением критерия хи-квадрат или точ-

ного критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при двустороннем уровне $p < 0,05$. Для выявления факторов, ассоциированных с нарушением LV GLS, использовали логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором переменных. Если факторы имели сходный механизм влияния (например, степень и риск развития артериальной гипертензии – АГ, систолическое и диастолическое артериальное давление), в анализ включали наиболее статистически значимый. Внутриисследовательскую воспроизводимость измерений LV GLS оценивали путем двукратных измерений в слепом подходе по методу Бланда–Альмана; кроме того, вычисляли внутрикласовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient, ICC).

Результаты

Через 3 мес после выписки нарушение LV GLS установлено у 34 (21,8%) из 156, через 12 мес – у 43 (27,6%;

$p=0,211$) из 156 обследованных пациентов. Основные клинические характеристики групп представлены в табл. 1.

В отличие от группы с нормальной LV GLS большинство группы со сниженной LV GLS составили мужчины, средний индекс массы тела (ИМТ) в этой группе был статистически значимо выше и соответствовал избыточной массе тела. Статистически значимые межгрупповые различия выявлены по частоте применения в периоде пребывания в стационаре биологически активной и гормональной терапии: в частности, препараты тоцилизумаб, сарилумаб и преднизолон чаще назначали в группе со сниженной LV GLS. По остальным клиническим характеристикам (частота и структура жалоб через 3 мес после выписки, частота развития и степени АГ, сахарного диабета 2-го типа, частота остаточного поражения легких по результатам КТ, средние лодыжечно-плечевой индекс и скорость распространения пульсовой волны и др.) группы не различались.

Таблица 1. Клинические параметры лиц через 3 мес после пневмонии COVID-19 в зависимости от значения показателя LV GLS через год после выписки

Показатель		Группа с нормальной LV GLS (n=113)	Группа со сниженной LV GLS (n=43)	P
Мужской пол		42 (37,2)	32 (74,4)	0,001
Возраст, годы		50,2±10,9	48,2±12,2	0,446
Данные, полученные в период стационарного лечения				
Длительность пребывания в стационаре, дни		13,2±4,7	14,1±6,1	0,585
Тяжесть течения пневмонии по данным КТ, степень	1-я	19 (17,1)	5 (11,9)	0,584
	2-я	42 (37,8)	14 (33,3)	
	3-я	37 (33,3)	15 (35,7)	
	4-я	13 (11,7)	8 (19,0)	
Лечение в ОРИТ		10 (8,9)	4 (9,3)	0,942
Биологическая терапия (тоцилизумаб, сарилумаб)		3 (2,7)	5 (11,6)	0,024
Гормональная терапия (преднизолон)		25 (22,3)	16 (38,1)	0,049
Данные обследования через 3 мес после выписки				
Индекс массы тела, кг/м ²		28,1±4,5	29,9±4,3	0,011
Остаточное поражение легких		26 (23,0)	15 (34,9)	0,128
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.		126,7±16,5	128,3±14,1	0,482
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.		83,3±11,8	85,6±11,9	0,374
Лодыжечно-плечевой индекс, средний		1,08±0,09	1,09±0,09	0,671
Скорость распространения пульсовой волны средняя, м/с		13,2±2,4	13,8±2,8	0,363
Артериальная гипертензия		71 (63,4)	30 (69,8)	0,456
Оценка по алгоритму HFA-PEFF, %	0–1 балл	72 (63,7)	26 (60,5)	0,129
	2–4 балла	39 (34,5)	14 (32,6)	0,818
	5–6 баллов	2 (1,8)	3 (7,0)	0,715
Сахарный диабет 2-го типа		10 (8,8)	5 (11,6)	0,559
Нарушения ритма сердца		34 (30,1)	9 (20,9)	0,253
Приверженность к назначенному лечению	не соблюдают	4 (3,7)	1 (2,5)	0,126
	соблюдают полностью	47 (43,5)	16 (40,0)	
	соблюдают не полностью	22 (20,4)	9 (22,5)	
	не сделано назначений	35 (32,4)	14 (35,0)	

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – $M \pm SD$, абсолютного числа пациентов – n (%); LV GLS (left ventricle global longitudinal strain) – глобальная продольная деформация левого желудочка; КТ – компьютерная томография; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; HFA-PEFF – алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

При сравнении лабораторных показателей группа со сниженной LV GLS отличалась более высокими уровнями креатинина в сыворотке крови как в период пребывания пациентов в стационаре ($90,7 \pm 24,2$ мкмоль/л против $78,7 \pm 16,9$ мкмоль/л; $p=0,010$), так и через 3 мес после выписки ($76,8 \pm 13,1$ мкмоль/л против $71,4 \pm 11,9$ мкмоль/л; $p=0,009$). В этой группе через 3 мес после выписки от-

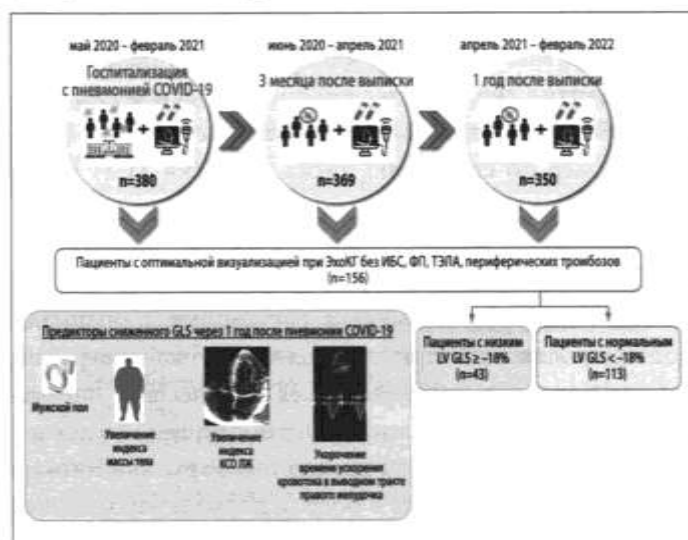
носительная ширина распределения эритроцитов была меньше ($47,0 \pm 3,7\%$ против $48,2 \pm 3,4\%$; $p=0,023$), были выявлены тенденции к более высоким уровням ферритина ($92,6$ [39,6; 165,8] мг/мл против $49,8$ [21,8; 130,0] мг/мл; $p=0,056$) и аланинаминотрансферазы ($50,3 \pm 9,3$ ед/л против $20,7 \pm 6,7$ ед/л; $p=0,059$). По остальным лабораторным параметрам группы не различались.

Таблица 2. Эхокардиографические параметры лиц через 3 мес после пневмонии COVID-19 в зависимости от значения показателя LV GLS через год после выписки

Показатель		Референсные значения		Группа с нормальной LV GLS (n=113)	Группа со сниженной LV GLS (n=43)	P
		мужчины	женщины			
Конечный диастолический объем ЛЖ	мл	106±22	76±15	85,6±22,0	97,9±23,7	0,004
	мл/м ²	54±10	45±8	44,5 [38,3; 51,8]	46,3 [40,2; 57,3]	0,120
Конечный систолический объем ЛЖ	мл	41±10	28±7	26,5±8,3	33,7±14,1	0,001
	мл/м ²	21±5	16±4	13,5 [11,2; 16,1]	15,5 [12,6; 18,8]	0,014
Масса миокарда ЛЖ (М-режим)	г	88–224	67–162	161,3±32,3	179,2±39,1	0,003
	г/м ²	49–115	43–95	82,5 [74,6; 94,1]	89,8 [77,9; 99,2]	0,086
Ударный объем ЛЖ, мл				65,4±18,6	70,4±28,3	0,384
Фракция выброса ЛЖ (2D Simpson)	%	62±5	64±5	69,2±3,9	67,7±4,11	0,076
Время замедления кровотока в выводном тракте ЛЖ, мс				214,6±32,5	198,4±26,6	0,004
Время изоволюмического расслабления ЛЖ, IVRT	мс	74±7**		99,8±20,6	98,2±24,8	0,434
Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, DT	мс	181±19**		212,2±54,4	218,6±68,1	0,868
Скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, E, см/с				73,5 [61,0; 86,0]	67,0 [60,0; 78,0]	0,197
Скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, A, см/с				67,5 [58,5; 80,0]	69,0 [56,0; 81,0]	0,845
E/A		1,28±0,25**		1,06 [0,80; 1,34]	0,97 [0,80; 1,35]	0,371
Раннедиастолическая скорость смещения латеральной части митрального кольца, e' later	см/с	≥10***		11,9±3,8	10,7±3,9	0,122
Раннедиастолическая скорость смещения септальной части митрального кольца, e' sept	см/с	≥7***		9,2±2,9	8,2±3,2	0,034
E/e'		<9***		6,8 [6,2; 8,0]	7,9 [6,3; 9,4]	0,069
Максимальный объем левого предсердия	мл	18–58*	22–52*	45,7±12,1	47,3±15,4	0,838
	мл/м ²	16–34		22,8 [19,9; 27,5]	22,3 [19,1; 25,8]	0,342
Фракция опорожнения левого предсердия, %				61,3±8,2	61,2±9,0	0,803
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм				7,19±1,6	7,23±1,8	0,741
Максимальный объем правого предсердия	мл	–	–	30,6±10,7	33,4±12,1	0,134
	мл/м ²	25±7	21±6	15,7 [12,4; 18,7]	15,9 [12,3; 18,9]	0,524
Переднезадний размер ПЖ	мм	21–35		25,4±2,3	26,2±1,4	0,035
	мм/м ²			13,5±1,4	13,1±1,3	0,136
Диастолическая площадь ПЖ	см ²	10–24	8–20	15,1±4,1	17,2±3,8	0,001
	см ² /м ²	5,0–12,6	4,5–11,5	7,6 [6,5; 8,8]	8,3 [7,3; 9,8]	0,022
Фракция изменения площади ПЖ, FAC RV	%	≥35		52,7±8,9	50,3±9,3	0,203
Амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAPSE	мм	≥17		22,9±2,5	23,0±2,5	0,763
Индекс сферичности ПЖ, базальный, мм				0,45±0,09	0,46±0,07	0,364
Индекс сферичности ПЖ, средний, мм				0,38±0,07	0,39±0,08	0,684
Число пациентов с четким CW-спектром трикуспидальной регургитации, n (%)				85 (75,2)	32 (74,4)	0,918
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации,	см/с	≤2,8***		2,16±0,32	2,16±0,39	0,961
Скорость S' трикуспидального кольца	см/с	≥9,5		10,2±2,7	9,7±2,4	0,358
Время ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ, мс				117,2±25,8	104,2±17,3	0,002

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3], среднего ± стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%). Референсные значения приведены из источника [4]; * – из источника [6]; ** – из источника [7] (для 41–60 лет); *** – из источника [2]. LV GLS (left ventricle global longitudinal strain) – глобальная продольная деформация левого желудочка.

Центральная иллюстрация



LV GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка.

Средние значения параметров ЭхоКГ находились в пределах нормы (табл. 2). Снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ни у одного из пациентов исследования не зарегистрировано, но в группе со сниженной LV GLS обнаружена тенденция к более низкой ФВ ЛЖ. У пациентов этой группы были статистически значимо больше конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ) и масса миокарда ЛЖ, короче время замедления кровотока в выводном тракте ЛЖ, ниже систолическая скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана, выявлена тенденция к более высокому отношению E/e' . Группа со сниженной LV GLS отличалась большей диастолической площадью правого желудочка (ПЖ) и меньшим временем ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ.

В дальнейший анализ помимо различающихся между группами факторов включили и потенциально значимые – возраст, длительность пребывания в стационаре и тяжесть течения пневмонии, объем поражения легких в период пребывания в стационаре (максимальный) и через 3 мес после выписки; наличие и структуру жалоб, наличие и тяжесть АГ, признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), ФВ ЛЖ, параметры диастолической функции ЛЖ и приверженность к назначенному лечению, оцененные через 3 мес после выписки. Из всего множества факторов, потенциально влияющих на LV GLS, с помощью логистической регрессии были отобраны 4 наиболее значимых, на основе которых была построена модель прогнозирования нарушений LV GLS в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19: мужской пол (отношение шансов – ОШ 5,65; 95% доверительный интервал – ДИ 2,22–14,37; $p < 0,001$), ИМТ (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,01–1,23; $p = 0,040$), индекс КСО ЛЖ (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,01–1,22; $p = 0,046$) и время ускорения кровото-

ка в выводном тракте ПЖ (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,95–0,99; $p = 0,027$) через 3 мес после выписки.

Продemonстрирован хороший уровень сопоставимости результатов измерений LV GLS: внутриоператорский коэффициент воспроизводимости по методу Бланда–Альтмана составил 2,9% с коэффициентом вариации 1,05 при 84 повторных «слепых» измерениях; $ICC = 0,88 \pm 0,04$.

Обсуждение

LV GLS – высокочувствительный маркер субклинической дисфункции ЛЖ, имеющий большое значение для диагностики СНсФВ. Согласно результатам применения алгоритма HFA-PEFF, только у 5 пациентов нашего исследования можно диагностировать СНсФВ – у 2 с нормальной LV GLS и у 3 с нарушенной LV GLS. У большинства (63,7% пациентов с нормальной LV GLS и 60,5% пациентов со снижением LV GLS) отсутствовала ХСН, и около 30% пациентов обеих групп потенциально имели начальную стадию СНсФВ (с оценкой по алгоритму HFA-PEFF от 2 до 4 баллов). Последним для исключения СНсФВ необходимо проведение диастолического стресс-теста.

Из исходной совокупности переменных, описывающих клинический, лабораторный статус пациентов, систолическую и диастолическую функции желудочков сердца, по результатам логистической регрессии отобраны 4 параметра, показавших независимую связь с нарушением LV GLS в отдаленные сроки после заболевания, – демографический (мужской пол), а также оцененные через 3 мес после выписки антропометрический параметр (ИМТ) и два эхокардиографических параметра: систолической функции ЛЖ и легочно-сосудистого сопротивления.

Самым сильным предиктором нарушений LV GLS по нашим результатам оказался мужской пол. Он увеличивал риск нарушений LV GLS в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19 в 5,65 раза. Это созвучно с результатами популяционных исследований до пандемии. Изучение корейской популяции показало худшие значения пиковой систолической деформации у мужчин в сравнении с женщинами [8], аналогичные результаты получены и в других этнических группах [9]. Что касается пожилого населения, большинство которого, как и наши пациенты, страдает АГ, исследование ARIC также показало более низкие значения LV GLS у мужчин [10]. Та же зависимость прослеживалась и у пациентов с нелеченной АГ [11].

В отечественном популяционном исследовании лиц старше 55 лет выявлена связь LV GLS с АГ, существенно зависящая от вклада массы тела [12]. В нашей работе нарушения LV GLS независимой связи с АГ не проявляли, вероятно, из-за более молодого возраста пациентов.

ИМТ был следующим по силе предиктором нарушенной LV GLS – его прирост на каждый 1 кг/м² увеличивал риск снижения LV GLS в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19 на 11%. М. Tudoran и соавт. [13] показали, что через 1,5–2,5 мес после COVID-19 нарушения LV GLS ассоциированы с возрастом, ИМТ и уровнем фракции МВ креатинкиназы в период пребывания в стационаре. По нашим данным, ни один из лабораторных параметров ни в период пребывания в стационаре, ни через 3 мес после выписки не показал связей с нарушением LV GLS. Вероятно, это связано с более длительным периодом наблюдения наших пациентов. Мы сознательно не включили в анализ данные клинико-лабораторного обследования через год после выписки, чтобы выявить более ранние предикторы нарушений LV GLS. В анализ не включали показатели STE через 3 мес после выписки, поскольку в качестве предикторов нарушения LV GLS предпочтительнее использовать именно широкодоступные в клинической практике показатели. В нашем исследовании такими эхокардиографическими показателями оказались параметр, характеризующий систолическую функцию, – индекс КСО ЛЖ (его увеличение на каждый 1 мл/м² увеличивало риск выявления сниженной LV GLS на 10%) и маркер повышенного легочно-сосудистого сопротивления – время ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ (его укорочение на каждую 1 мс увеличивало описываемый риск на 2%).

Так же, как и L. Croft и соавт. [14], E. S. Tryfou и соавт. [15] и O. F. Baycan и соавт. [16], мы не выявили взаимосвязей LV GLS с тяжестью COVID-19 и степенью поражения легких во время пребывания в стационаре. Это подтверждает, что риск субклинической дисфункции миокарда в отдаленные сроки после выздоровления не зависит от выраженности симптомов в остром периоде заболевания. Заслуживает также внимания отсутствие независимых связей проведенной в остром периоде гормональной и биологической терапии с нарушениями LV GLS в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19.

Таким образом, по нашим результатам, для прогнозирования нарушений LV GLS в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19 достаточно данных о поле, ИМТ и общепринятых показателей ЭхоКГ раннего восстановительного периода. По нашим данным, моди-

фицируемым предиктором сниженной LV GLS является ИМТ. Следовательно, целенаправленное снижение массы тела может служить инструментом предотвращения развития субклинической систолической дисфункции ЛЖ, а значит, рассматриваться как одна из эффективных мер по снижению риска развития ХСН после COVID-19.

Ограничения исследования

Наша выборка ограничена пациентами с оптимальной визуализацией при проведении эхокардиографии, т.е. не отражает состояния всех перенесших пневмонию COVID-19 пациентов. Ограничением исследования является и отсутствие данных о деформации миокарда до COVID-19, а также в остром периоде заболевания. Таким образом, выявленные нами нарушения деформационных свойств миокарда могли быть вызваны прямым действием вируса или опосредованным его влиянием через развитие/утяжеление сердечно-сосудистой патологии, но могли наблюдаться и до COVID-19.

Заключение

Через год после пневмонии COVID-19 снижение глобальной продольной деформации левого желудочка наблюдается у 27,6% пациентов без ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, перенесенной тромбоэмболии легочной артерии и периферических тромбозов и ассоциировано с мужским полом, увеличением индекса массы тела и индекса конечного систолического объема левого желудочка, укорочением времени ускорения кровотока в выводном тракте правого желудочка, измеренными через 3 мес после выписки из стационара. Снижение глобальной продольной деформации левого желудочка не связано с тяжестью пневмонии, длительностью пребывания в стационаре, проведенной биологической и гормональной терапией.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 20.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petersen EL, Goßling A, Adam G, Aepfelbacher M, Behrendt C-A, Cavus E et al. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *European Heart Journal*. 2022;43(11):1124–37. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab914
- 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
- Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P. et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiya*. 2022;62(1):13–23. [Russian: Ярославская Е.И., Криночкин Д.В.,

- Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Криночкина И.Р., Гуляева 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
4. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
 5. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1-11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184
 6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
 7. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107-33. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.023
 8. Park J-H, Lee J-H, Lee SY, Choi J-O, Shin M-S, Kim M-J et al. Normal 2-Dimensional Strain Values of the Left Ventricle: A Substudy of the Normal Echocardiographic Measurements in Korean Population Study. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2016;24(4):285-93. DOI: 10.4250/jcu.2016.24.4.285
 9. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2010;11(2):176-83. DOI: 10.1093/ejehocardi/jep194
 10. Hung C-L, Gonçalves A, Shah AM, Cheng S, Kitzman D, Solomon SD. Age- and Sex-Related Influences on Left Ventricular Mechanics in Elderly Individuals Free of Prevalent Heart Failure: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(1):e004510. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004510
 11. Tadic M, Cuspidi C, Celic V, Ivanovic B, Pencic B, Grassi G. The influence of sex on left ventricular strain in hypertensive population. *Journal of Hypertension*. 2019;37(1):50-6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001838
 12. Ryabikov A.N., Guseva V.P., Voronina E.V., Palekhina Yu.Yu., Shakhmatov S.G., Verevkin E.G. et al. An association between echocardiographic left ventricle longitudinal strain and hypertension in general population depending on blood pressure control. *Arterial Hypertension*. 2019;25(6):653-64. [Russian: Рябиков А.Н., Гусева В.П., Воронина Е.В., Палехина Ю.Ю., Шахматов С.Г., Веревкин Е.Г. и др. Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):653-64]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-653-664
 13. Tudoran M, Tudoran C, Lazureanu V, Marinescu A, Pop G, Pescariu A et al. Alterations of Left Ventricular Function Persisting during Post-Acute COVID-19 in Subjects without Previously Diagnosed Cardiovascular Pathology. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(3):225. DOI: 10.3390/jpm11030225
 14. Croft LB, Krishnamoorthy P, Ro R, Anastasius M, Zhao W, Buckley S et al. Abnormal left ventricular global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19 patients. *Future Cardiology*. 2021;17(4):655-61. DOI: 10.2217/fca-2020-0121
 15. Tryfou ES, Kostakou PM, Chasikidis CG, Kostopoulos VS, Serafetinidis II, Ferdianaki EK et al. Biventricular myocardial function in Covid-19 recovered patients assessed by speckle tracking echocardiography: a prospective cohort echocardiography study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022;38(5):995-1003. DOI: 10.1007/s10554-021-02498-4
 16. Baycan OF, Barman HA, Atici A, Tatlisu A, Bolen F, Ergen P et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(1):135-44. DOI: 10.1007/s10554-020-01968-5

Хохлов Р. А.^{1,2}, Липовка С. Н.^{1,2}, Дубровина М. В.², Лобас И. А.²,
Трибунцева Л. В.¹, Прозорова Г. Г.¹, Арзамасцева Г. И.^{1,2}, Хохлов Л. Р.³,
Ярмонова М. В.², Заречнова С. В.², Кулешова Н. А.², Шалей А. А.²

¹ ФБГОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия

² АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия

³ Больница Доброго Самаритянина, Цинциннати, Огайо, США

Комбинированные повреждения сердца по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациентов с постковидным синдромом

Цель	Проспективная оценка характера поражения сердца у пациентов с постковидным синдромом по данным МРТ с контрастным усилением в условиях повседневной клинической практики.
Материал и методы	Выполнено обследование 106 ранее не вакцинированных пациентов, из них 62 (58,5%) женщины, с сохранявшимися после перенесенного COVID-19 жалобами (медиана возраста 57,5 [49; 64] года). Кроме стандартных показателей, у каждого пациента определяли маркеры воспаления и повреждения миокарда, а также выполняли МРТ сердца с контрастным усилением.
Результаты	Медиана времени с начала COVID-19 до выполнения МРТ сердца составила 112,5 [75; 151] дня. Характер повреждения сердца по данным МРТ у пациентов с постковидным синдромом был сложным и включал снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка, перикардиальный выпот, а также патологические очаги позднего и раннего контрастирования различной локализации. В 29 (27,4%) случаях встречалась комбинация двух любых признаков поражения сердца. У 28 (26,4%) пациентов с очаговыми повреждениями миокарда в острую фазу COVID-19 достоверно чаще назначались гидроксихлорохин и тоцилизумаб, но реже – противовирусные средства. Наличие очаговых повреждений миокарда ассоциировалось с патологическим ремоделированием ЛЖ.
Заключение	По данным МРТ сердца с контрастным усилением, не менее чем у 27,4% пациентов с постковидным синдромом могут встречаться признаки поражения сердца в различных комбинациях, а в 26,4% случаев обнаруживаться очаги повреждения миокарда, сопровождающиеся ремоделированием ЛЖ. Характер повреждения сердца после COVID-19 зависит от преморбидного фона, особенностей течения инфекционного процесса и характера назначавшейся терапии. Предложен алгоритм обследования пациентов при постковидном синдроме.
Ключевые слова	COVID-19; осложнения COVID-19; постковидный синдром; миокардит; магнитно-резонансная томография
Для цитирования	Khokhlov R.A., Lipovka S.N., Dubrovina M.V., Lobas I.A., Tribuntceva L.V., Prozorova G.G. et al. Combined Heart Injuries on the Data of Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Post-Covid Syndrome. Kardiologiya. 2023;63(12):46–53. [Russian: Хохлов Р.А., Липовка С.Н., Дубровина М.В., Лобас И.А., Трибунцева Л.В., Прозорова Г.Г. и др. Комбинированные повреждения сердца по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациентов с постковидным синдромом. Кардиология. 2023;63(12):46–53].
Автор для переписки	Хохлов Роман Анатольевич. E-mail: khokhlovroman@gmail.com

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 доказала бесспорный факт вовлечения сердечно-сосудистой системы в патогенез этого заболевания с возникновением специфических нарушений, которые могут длительно сохраняться при так называемом постковидном синдроме [1–8]. Кроме снижения качества жизни, после COVID-19 значительно возрастают риски развития тромбозов, ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий и воспалительных заболеваний сердца [5–8]. Для привлечения внимания к данной проблеме в научный оборот введено понятие «COVID heart», или «ковидное сердце» [9].

Особый интерес представляют сохраняющиеся после COVID-19 признаки очагового поражения миокарда, которые, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, встречаются в 10–49% случаев и даже у практически здоровых людей при легком течении инфекции [10–19]. Кроме очаговых повреждений миокарда, после COVID-19 могут возникнуть систолическая или диастолическая дисфункция желудочков, а также перикардит [12, 15, 20–24]. В настоящее время остаются открытыми вопросы о том, как влияют возникающие повреждения на развитие аритмий, сердечной недостаточности (СН) и клинический прогноз [15, 16, 18, 19].

Цель

Проспективная оценка характера поражения сердца у пациентов с постковидным синдромом, по данным МРТ с контрастным усилением, в условиях повседневной клинической практики.

Материал и методы

С октября 2020 г. по июнь 2021 г. в отдел постковидных осложнений АУЗ ВО «ВОККДЦ» терапевтами амбулаторно-поликлинических учреждений были направлены 1157 пациентов, перенесших COVID-19. Поводом для обследования у кардиолога служили одышка и сердцебиение при нагрузке, перебои в работе сердца, боли в грудной клетке, возникшие после коронавирусной инфекции. В исследование включали пациентов старше 18 лет, давших информированное согласие и находящихся в стабильном состоянии, у которых диагноз подтверждался выделением РНК вируса SARS-CoV-2. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№145 от 16.09.2020) и зарегистрирован в реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT04794062).

Всего в исследование были включены 119 невакцинированных пациентов, впервые перенесших COVID-19. К моменту включения в исследование 103 (97,2%) паци-

ента перенесли COVID-19 более месяца назад. Самыми частыми симптомами в 84 (79%) случаях являлась одышка, в 80 (75%) – сердцебиение при нагрузке, в 80 (75%) – выраженная утомляемость, в 66 (62%) – перебои в работе сердца.

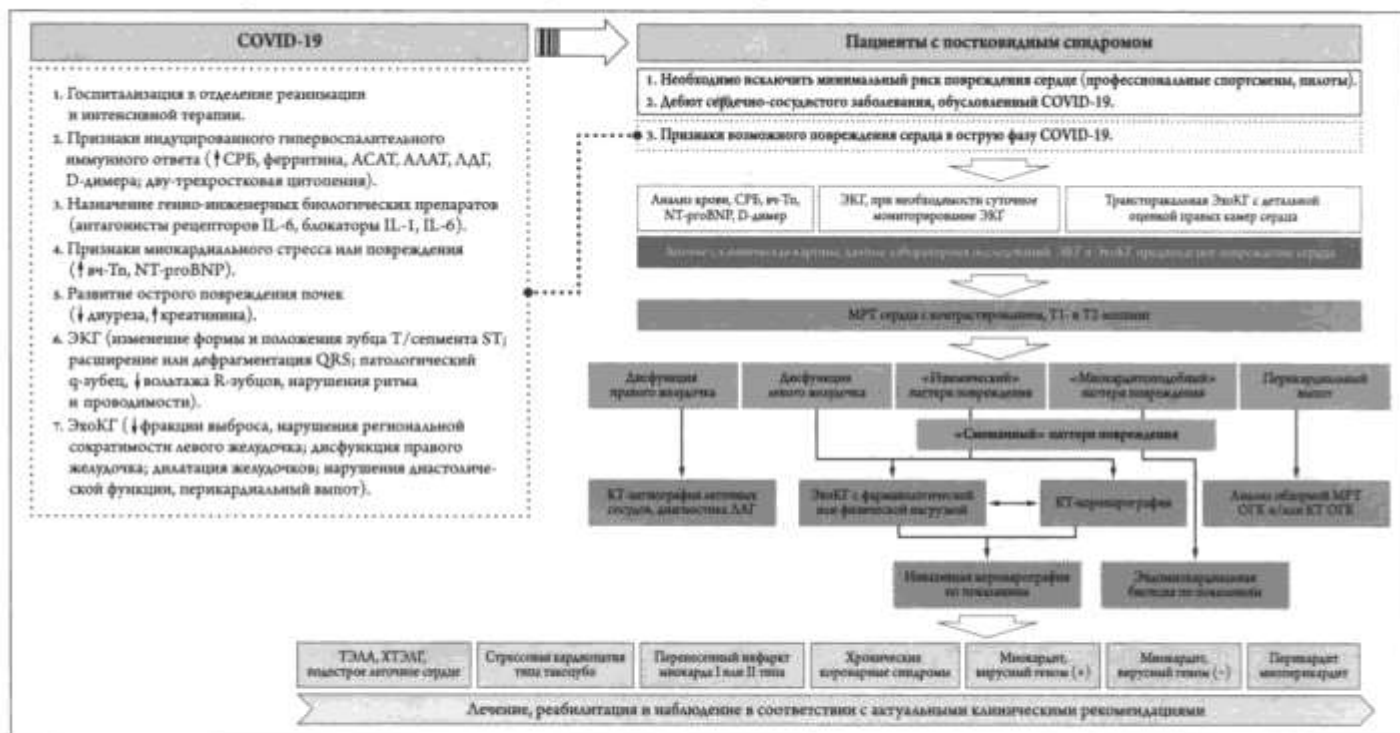
Кроме общепринятых показателей дополнительно определялся уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBN) Р, высокочувствительного тропонина I, проводилась МРТ сердца с контрастным усилением.

Из первоначально отобранных 119 пациентов у 13 были не выполнены отдельные тесты или МРТ сердца, а 106 пациентов, из которых 62 (58,5%) женщины, в возрасте от 27 до 80 лет (медиана возраста 57,5 [49; 64] года) завершили исследование.

Повышенный уровень СРБ (>5 мг/л) отмечался у 20 (18,9%), ферритина (женщины >120 мкг/л, мужчины >250 мкг/л) – у 15 (14,1%), NT-proBNP (>125 пг/мл) – у 14 (13,2%), а высокочувствительного тропонина I (женщины $>15,6$ нг/л, мужчины $>34,2$ нг/л) – у 3 (2,8%) обследованных.

На электрокардиограмме (ЭКГ) обнаруживались в 12 (11,3%) случаях блокада ножек пучка Гиса, в 10 (9,4%) – нарушения полярности и/или формы зубца Т, в 8 (7,5%) – подъем или снижение сегмента ST,

Центральная иллюстрация. Алгоритм обследования пациентов с постковидным синдромом с использованием мультимодальной визуализации



ЛАГ – лактатдегидрогеназа; IL – интерлейкины; вч-Тн – высокочувствительный тропонин; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЭКГ – электрокардиограмма; ОГК – органы грудной клетки; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ХТЭАГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

в 6 (5,7%) – нарушение внутрижелудочковой проводимости с продолжительностью комплекса QRS <100 мс.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выявила у 20 (18,8%) пациентов снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 40–59%, у 4 (3,8%) – нарушения региональной сократимости, у 9 (8,5%) – диастолическую дисфункцию и у 10 (9,4%) – перикардиальный выпот.

Медиана времени от развития COVID-19 до проведения МРТ сердца составила 112,5 [75; 151] дня. Исследование выполнялось на томографе Optima MR 450 W GE Healthcare с напряженностью поля 1,5 Тесла. Сбор данных проводили в режиме синхронизации с ЭКГ. Для оценки воспалительного повреждения миокарда использовали классические признаки миокардита (Lake Louise Consensus Criteria 2009 г.): фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (отек миокарда), усиление сигнала от миокарда на T1-взвешенных изображениях в фазу раннего контрастного усиления (гиперемия миокарда), наличие участков позднего контрастного усиления сигнала в миокарде (некроз и/или фиброз) [24]. Контрастирование проводилось сразу после выполнения МР-последовательностей за счет внутривенного введения гадообутрола в дозе 0,1 ммоль/кг. Для оценки раннего контрастирования (РК) через 1–3 мин получали T1-взвешенные изображения, а через 10 мин после введения контрастного вещества оценивали феномен позднего контрастирования (ПК). Наличие отека миокарда, феномена РК и ПК оценивали по сегментам миокарда на трех срезах по короткой оси ЛЖ. Оценку размеров сердца и ФВ проводили с учетом нормативных значений EACI 2019 г. [25].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Python и Statistica 12.0. Для сравнения количественных переменных использовали тест U Манна–Уитни, качественных – критерия хи-квадрат и точный критерий Фишера. Анализ ассоциаций основывался на расчете коэффициентов корреляции Пирсона. Количественные переменные представляли в виде медианы и квартилей, а качественные – частот и доли. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

МРТ сердца выявила снижение глобальной сократительной способности ЛЖ в 19 (17,9%), а правого желудочка (ПЖ) – в 39 (36,8%) случаях. Перикардиальный выпот встречался у 27 (25,5%) пациентов. Не было выявлено ни одного случая отека миокарда. Феномен РК или ПК встречался у 28 (26,4%) пациентов, при этом РК выявлялось в 5 (5,7%), а ПК – в 26 (24,5%) случаях.

У 72 (67,9%) обследованных пациентов имелся по крайней мере один, а у 29 (27,4%) – два признака поражения сердца. Наиболее часто у 15 (14,1%) пациентов выявлялось снижение ФВ ПЖ и ЛЖ, у 11 (10,4%) – снижение ФВ ПЖ и феномен ПК, а у 10 (9,4%) – снижение ФВ ПЖ и перикардиальный выпот. Сочетание трех признаков в виде снижения ФВ обоих желудочков и феномена ПК отмечалось у 7 (6,6%), а снижение ФВ обоих желудочков и перикардиальный выпот – у 6 (5,6%) пациентов. Сочетание дисфункции ПЖ и ЛЖ, феномен ПК и перикардиальный выпот встречались в 3 (2,8%) случаях.

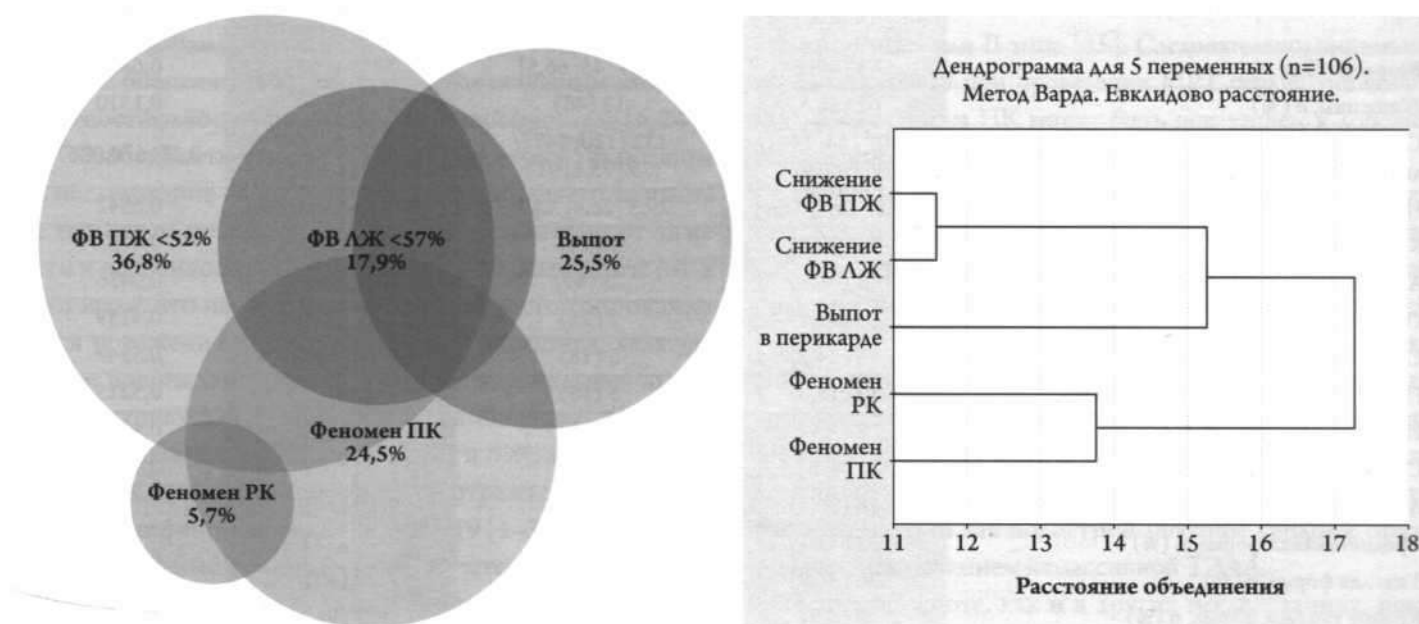
Анализ ассоциаций между различными типами повреждения сердца показал, что имеется достоверная слабая корреляция между снижением ФВ ПЖ и ЛЖ ($r=0,41$; $p<0,0001$), а также феноменами РК и ПК ($r=0,18$; $p=0,0598$). Результаты кластерного анализа показали, что среди 16 встречавшихся комбинаций МРТ-признаков поражения сердца отмечалась устойчивая ассоциация сниженной ФВ ПЖ и ЛЖ, а также феноменов РК и ПК. Паттерн повреждений сердца после COVID-19 в виде диаграммы Венна с выделением наиболее типичных сочетаний на основе древовидной кластеризации представлен на рис. 1.

Феномен РК отмечался суммарно в 9, а ПК – в 100 сегментах ЛЖ, при этом медиана числа пораженных сегментов с ПК равнялась 3 [1; 5]. В 15 (58%) случаях очаги ПК располагались интрамиокардиально в виде множественных штриховидных, пятнистых или диффузных участков, в 1 (4%) – субэпикардиально, в 3 (11,5%) – субэндокардиально, в 4 (15%) – трансмурально, а у 3 (11,5%) пациентов имелось сочетание разных типов распределения контрастного вещества в миокарде. Во всех случаях трансмурального или субэндокардиального ПК в анамнезе отсутствовала ИБС. Примеры поражения сердца после COVID-19 представлены на рис. 2.

Был проведен поиск зависимости развития очаговых поражений миокарда после COVID-19 от исходных характеристик пациентов. Соответствующие данные представлены в таблице 1.

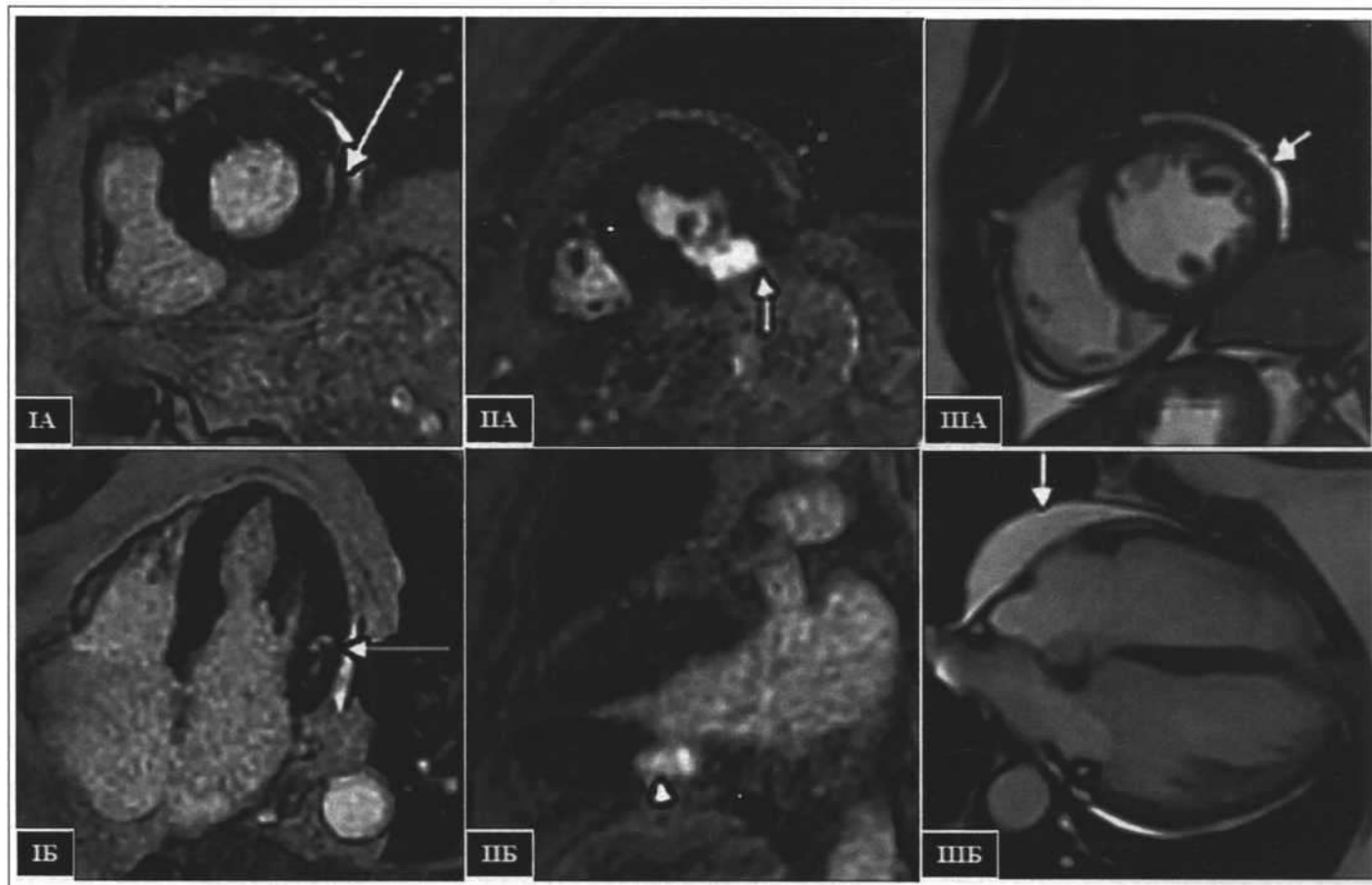
Не выявлено различий между пациентами с очаговыми повреждениями миокарда и без них по полу, возрасту, типу сопутствующей патологии, тяжести заболевания, по уровням СРБ, ферритина, высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP, а также основным параметрам ЭКГ и ЭхоКГ. Однако при наличии очагов РК или ПК в миокарде достоверно чаще в острую фазу COVID-19 использовались гидроксихлорохин и тоцилизумаб, но реже – противовирусные и антибактериальные средства. Кроме того, это ассоциировалось с увеличением конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ.

Рисунок 1. Паттерн повреждения сердца по данным МРТ с контрастным усилением у пациентов, перенесших COVID-19, в виде диаграммы Венна с выделением наиболее типичных кластеров признаков



ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; РК – раннее контрастирование; ПК – позднее контрастирование.

Рисунок 2. Примеры поражения сердца, по данным МРТ с контрастным усилением



А – вид по короткой оси; Б – по длинной оси; I – мужчина 65 лет, 94-й день от начала COVID-19: субэпикардальная и интрамиокардиальная поздняя задержка контрастного вещества в переднебоковых базальных сегментах левого желудочка (↑); II – женщина 64 лет, 156-й день от начала COVID-19: трансмуральная поздняя задержка контрастного вещества в нижних и нижнебоковых средних сегментах левого желудочка (↑); III – женщина 55 лет, 104-й день от начала COVID-19: выпот в перикарде до 16 мм вдоль боковой стенки левого желудочка, увеличивающийся вдоль свободной стенки правого желудочка (↑).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, и данные МРТ сердца

Характеристика	Все пациенты (n=106)	Ранняя или поздняя задержка контрастного вещества (n=28)	Нет задержки контрастного вещества (n=78)	P
Возраст, годы	57,5 [49; 64]	55,5 [45; 66,5]	58 [51; 63]	0,6334
Женщины, n (%)	62 (58,5)	13 (46)	49 (63)	0,1310
Систолическое АД/ диастолическое АД, мм рт. ст.	140 [124; 148] / 85 [80; 92]	132 [120; 147] / 79 [75,5; 91]	140 [126; 148] / 87,5 [80; 92]	0,3816/0,0867
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8 [26,4; 32,9]	29,3 [26,4; 32,9]	30,5 [26,3; 32,8]	0,6542
Курильщики, n (%)	11 (10,4)	4 (14)	7 (9)	0,4757
Артериальная гипертензия, n (%)	95 (89,6)	25 (89)	70 (90)	0,9456
Ожирение, n (%)	33 (31,1)	7 (25)	26 (33)	0,4139
Сахарный диабет, n (%)	15 (14,2)	5 (18)	10 (13)	0,5349
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (12,6)	5 (18)	8 (10)	0,3215
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (7,5)	3 (11)	5 (6)	0,4327
Среднее число симптомов	6 [4; 8]	6 [3; 8]	6 [4; 8]	0,9742
Легкая форма COVID-19*, n (%)	28 (26,4)	9 (32)	19 (24)	0,7896
Среднетяжелая форма, n (%)	33 (31,3)	7 (25)	26 (33)	
Тяжелая форма, n (%)	36 (33,9)	10 (36)	26 (33)	
Крайне тяжелая форма, n (%)	9 (8,5)	2 (7)	7 (9)	
Направлено в стационар, n (%)	76 (71,7)	19 (68)	57 (73)	0,6296
Длительность пребывания в стационаре, дни	16 [12; 20]	16 [10; 20]	15 [12,5; 19,5]	0,7789
Гидроксихлорохин**, n (%)	26 (24,5)	11 (39)	15 (19)	0,0343
Противовирусные препараты, n (%)	27 (25,5)	3 (11)	24 (31)	0,0438
Интерферон-α, n (%)	21 (19,8)	4 (14)	17 (22)	0,5811
Антибактериальные средства, n (%)	95 (89,6)	21 (75)	74 (95)	0,0070
Глюкокортикостероиды, n (%)	62 (58,5)	18 (64)	44 (56)	0,4681
Ингибитор рецепторов IL-6, n (%)	6 (5,7)	4 (14)	2 (3)	0,0407
Антикоагулянты, n (%)	80 (75,5)	23 (82)	57 (73)	0,4456
Среднее число препаратов*	4 [3; 6]	4 [3; 6]	4 [3; 6]	0,7498
Выполнение МРТ от начала COVID-19, дни	112,5 [75; 151]	112,5 [77; 145]	114 [70; 159]	0,7716
КДО ЛЖ, мл	118 [100; 139]	127 [113,5; 141]	113,5 [98; 138]	0,0455
КСО ЛЖ, мл	42 [33; 54]	47,5 [40; 62,5]	40 [33; 51]	0,0205
УО ЛЖ, мл	73,5 [63; 85]	70 [70,5; 84]	71 [61; 85]	0,2727
ФВ ЛЖ, %	63 [58; 68]	62,5 [56,6; 66]	63 [58; 69]	0,2481
ММ ЛЖ, г	108 [92; 127]	110 [99; 136]	107 [90; 125]	0,1351
иКДО ЛЖ, мл/м ²	61,5 [51; 68]	66 [56; 70,5]	59,5 [51; 65]	0,0356
иКСО ЛЖа, мл/м ²	22 [18; 26]	25 [21,5; 29,5]	21 [18; 25]	0,0080
иУО ЛЖ, мл/м ²	37,6 [32,8; 42,8]	38,4 [34,6; 43,3]	36,9 [30,9; 42,8]	0,3280
иММ ЛЖ, г/м ²	54 [48; 63]	56 [51; 68]	53,6 [47,7; 62,0]	0,0820
ФВ ЛЖ <57%, n (%)	19 (17,9)	7 (25)	12 (15)	0,2630
КДО ПЖ, мл	116 [96,5; 138,5]	113 [101; 148]	116 [94; 132]	0,6140
КСО ПЖ, мл	50,5 [42; 65]	57 [45; 66]	49 [41; 64]	0,1598
УО ПЖ, мл	62,5 [50; 78,5]	62 [50; 75]	63 [52; 80]	0,7302
ФВ ПЖ, %	55 [47; 62]	53 [45,5; 60]	55,5 [49; 62]	0,2381
иКДО ПЖ, мл/м ²	58,5 [52; 67,5]	60 [52; 75]	58 [52; 66]	0,3403
иКСО ПЖ, мл/м ²	26 [22; 31,5]	29 [22; 44]	25 [22; 31]	0,0728
иУО ПЖ, мл/м ²	31,5 [25,5; 38,2]	31,1 [24,1; 41,3]	32 [25,5; 37,7]	0,5237
ФВ ПЖ <52%, n (%)	39 (36,8)	11 (39)	28 (36)	0,8206
Перикардальный выпот, n (%)	27 (25,5)	6 (21)	21 (27)	0,6234

Для количественных переменных указаны медиана и квартили Me [Q1; Q3], для качественных – частота и доля (%). * – в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ; ** – специфическая терапия COVID-19; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ММ – масса миокарда; и – индексированные значения к площади поверхности тела.

Обсуждение

Поражение сердца у пациентов, перенесших COVID-19, является актуальной проблемой, порожденной текущей пандемией. Ввиду известных ограничений у эндомикардиальной биопсии МРТ сердца остается основным методом диагностики воспалительных поражений миокарда [6, 24].

Особенностью нашей работы являлось включение в исследование пациентов среднего и старшего возраста с типичным преморбидным фоном независимо от тяжести и особенностей лечения COVID-19. Результаты МРТ показали, что постковидный синдром часто сопровождается поражениями сердца сложного характера, включая очаги повреждения в миокарде, перикардиальный выпот, дисфункцию ЛЖ и ПЖ или их комбинацию. Одновременное появление дисфункции ПЖ и ЛЖ, а также очагов РК и ПК имеет закономерность и отражает общий патогенез этих феноменов при COVID-19 [1–3, 26, 27].

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых очаги повреждения миокарда после COVID-19 обнаруживались с частотой 10–35% и даже 49%, при этом T1- и T2-картирование позволяет в 19,4–60% таких случаев подтвердить наличие активного миокардита [10–17, 19]. Однако результаты патоморфологических исследований отражают развитие типичного миокардита лишь в 4,5–14% случаев, что меньше частоты выявления миокардита по данным МРТ сердца [1, 4, 26, 27]. Особенностью миокардита, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, является заметная макрофагальная инфильтрация, однако имеет ли это значение для задержки контраста в миокарде, неизвестно, и этот вопрос требует отдельного изучения [1, 2, 26–28].

Связь постковидного синдрома в целом с сохраняющимся воспалением внутренних органов, включая сердце, подтверждена в недавно завершившихся исследованиях CISCO-19 и COVERSCAN [14, 19]. Показана роль и аутоиммунных механизмов в развитии поражений сердца при COVID-19 под влиянием специфических антикардиальных антител [27, 29].

Как и в других исследованиях с участием пациентов с отягощенным преморбидным фоном, в нашей работе кроме феномена ПК, характерного для миокардита, встречались также ишемический и даже смешанный варианты задержки контрастного вещества, при этом наличие очагов повреждения миокарда ассоциировалось с ремоделированием ЛЖ [10, 11, 15, 17–19].

Ишемическое повреждение миокарда после COVID-19 отмечается в 17–23% случаев, при этом неясно, зависит ли их появление от тяжести инфекции или определяется преморбидным фоном [11, 12, 15–19]. Так, Т. Kotecha и соавт. [15] с помощью МРТ сердца обнаружили у пациентов, перенесших COVID-19 с повышением уровня тропонинов, признаки ишемического повреждения, а при выполнении

стресс-теста с аденозином – еще и преходящую ишемию, хотя большая часть обследованных не страдала ИБС. Ишемическое повреждение могло быть следствием развития инфаркта миокарда I или II типа [15]. Следовательно, выявление после COVID-19 при проведении МРТ сердца типичного для ИБС паттерна ПК может быть показанием к дополнительному исследованию коронарного кровообращения.

COVID-19 может протекать с нарушением глобальной сократимости желудочков и перикардиальным выпотом, при этом повреждение ПЖ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [10–12, 15–18, 20–23]. Частое вовлечение ПЖ происходит из-за характерного поражения легких с развитием тромбозов микроциркуляторного русла или острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1–4, 22, 23]. Таким образом, дисфункция ПЖ, выявленная после COVID-19, может рассматриваться как подострое легочное сердце с обязательным исключением немассивной ТЭЛА.

В нашей работе, как и в других исследованиях, показано, что оценка уровней высокочувствительных тропонинов и NT-proBNP имеет ограниченное значение при постковидном синдроме, но крайне важна для ранней диагностики поражения сердца в острую фазу COVID-19 [10, 12, 15, 18, 19].

Влияние препаратов, используемых в острую фазу COVID-19, непосредственно на развитие миокардита и другие отдаленные последствия отмечено в ряде исследований, но требует специальной проверки [12, 19].

В недавно представленном согласованном мнении экспертов Американской коллегии кардиологов предложено в отсутствие полных критериев миокардита, но наличии признаков поражения сердца по данным ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, использовать термин «myocardial involvement», или вовлечение миокарда. Это широкое понятие включает инфаркт миокарда I и II типа, мультисистемный воспалительный синдром, стрессовую кардиомиопатию, «цитокиновый шторм», острое легочное сердце, обострение СН, дебют скрытого ранее заболевания сердца. При этом под термином «myocardial injury», или повреждение миокарда, подразумевается повышение в силу разных причин только уровня кардиоспецифичных тропонинов, что более характерно для острой фазы инфекции [7]. Таким образом, уточнение конкретного механизма повреждения сердца после COVID-19 требует дополнительных исследований. На Центральной иллюстрации представлен возможный алгоритм обследования пациентов с постковидным синдромом с использованием мультимодальной визуализации.

Ограничения исследования

Представленное исследование являлось проспективным одноцентровым и было несравнительным. Выборка формировалась по факту обращения пациентов, что не исключало

полностью систематической ошибки. Выявленные с помощью МРТ сердца очаговые и другие изменения могли быть следствием не только COVID-19, но и исходных заболеваний. Не использовались возможности T1- и T2-картирования.

Представлен одномоментный анализ данных, не раскрывающий естественное течение возникших после COVID-19 изменений. Относительно небольшой размер выборки затруднял сравнение отдельных подгрупп и мог препятствовать выявлению факторов, связанных с повреждением сердца.

В то же время наличие схожих с результатами других исследований типов повреждения сердца, в том числе у пациентов без преморбидного фона, под воздействием одного патогенного фактора – вируса SARS-CoV-2, позволяет считать полученные результаты корректными.

Заключение

В нашей работе впервые в условиях повседневной клинической практики магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением позволила обнаружить у пациентов с постковидным синдромом и неспецифическими жалобами скрытые и различные по механизму развития типы повреждения сердца.

Характер поражения сердца при постковидном синдроме зависит от преморбидного фона, особенностей те-

чения и терапии COVID-19. В отдельных случаях наблюдаются изменения, типичные одновременно и для воспалительного, и для ишемического повреждения миокарда. Появление очагов повреждения миокарда сопровождается ремоделированием левого желудочка.

Раннее выявление постковидных нарушений работы сердца, их дифференциальная диагностика с назначением адекватной терапии являются серьезным вызовом и требуют активных исследований в этой области, учитывая масштаб заболеваемости COVID-19 и ее последствия.

Благодарности

Авторы статьи выражают признательность всем врачам АУЗ ВО «ВОККДЦ», помогавшим с обследованием пациентов. Светлая память нашим учителям профессорам Э.В. Минакову, В.Т. Бурлачуку за их вклад в развитие терапевтической школы и сохранение лучших традиций отечественной медицины.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry M-C et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *European Heart Journal*. 2020;41(39):3827–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664
2. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
3. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903–14. DOI: 10.1161/CIRCULATION.120.047349
4. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3):314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
5. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. -London: National Institute for Health and Care Excellence;2020. ISBN 978-1-4731-3943-5
6. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*. 2022;43(11):1157–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031
7. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):1717–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
8. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28(3):583–90. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3
9. Abbasi J. The COVID Heart—One Year After SARS-CoV-2 Infection, Patients Have an Array of Increased Cardiovascular Risks. *JAMA*. 2022;327(12):1113–4. DOI: 10.1001/jama.2022.2411
10. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2330–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
11. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
12. Eiros R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, Almeida J, Villacorta E, Pérez-Pons A et al. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2022;75(9):734–46. DOI: 10.1016/j.rec.2021.11.001
13. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiology*. 2021;6(1):116–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916
14. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391
15. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal*. 2021;42(19):1866–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab075

16. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiology*. 2021;6(9):1078–87. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2065
17. Singh T, Kite TA, Joshi SS, Spath NB, Kershaw L, Baker A et al. MRI and CT coronary angiography in survivors of COVID-19. *Heart*. 2022;108(1):46–53. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319926
18. Hanneman K, Houbois C, Schoffel A, Gustafson D, Iwanochko RM, Wintersperger BJ et al. Combined Cardiac Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Assessment of Myocardial Injury in Patients Who Recently Recovered From COVID-19. *JAMA Cardiology*. 2022;7(3):298–308. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.5505
19. Morrow AJ, Sykes R, McIntosh A, Kamdar A, Bagot C, Bayes HK et al. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. *Nature Medicine*. 2022;28(6):1303–13. DOI: 10.1038/s41591-022-01837-9
20. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vincenzi M et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(18):2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069
21. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
22. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21(9):949–58. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
23. Soulat-Dufour L, Fauvel C, Weizman O, Barbe T, Pezel T, Mika D et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with COVID-19: a multicentre study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022;23(4):569–77. DOI: 10.1093/ehjci/jeab067
24. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(24):3158–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
25. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2019;20(12):1321–31. DOI: 10.1093/ehjci/jez232
26. Peretto G, Villatore A, Rizzo S, Esposito A, De Luca G, Palmisano A et al. The Spectrum of COVID-19-Associated Myocarditis: A Patient-Tailored Multidisciplinary Approach. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(9):1974. DOI: 10.3390/jcm10091974
27. Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetdinova D.H., Novosadov V.M. et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologia*. 2021;61(6):11–27. [Russian: Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11–27]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
28. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovascular Pathology*. 2021;54:107361. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107361
29. Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):85–97. [Russian: Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):85–97]. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4054

Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Просвирнин А. В., Капелько В. И.

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

Роль упругости артериальной стенки в определении степени нарушения насосной функции сердца при инфаркте миокарда

Цель	Изучить сократительную и насосную функцию левого желудочка (ЛЖ) в фазе восстановления после перевязки передней нисходящей коронарной артерии (КА).
Материал и методы	На крысах линии Wistar изучали кардиодинамику через 2–4 нед после экспериментального инфаркта миокарда (ИМ). ИМ вызывали посредством перевязки передней нисходящей КА под золетиловым наркозом. При катетеризации ЛЖ использовали стандартный PV-катетер FTH-1912B-8018, вводимый в ЛЖ через правую сонную артерию.
Результаты	После развития ИМ смертность животных составляла 50%, а у выживших возникали значительная дилатация ЛЖ, снижение фракции выброса (ФВ) в среднем на 31%, однако основные показатели насосной функции – минутный объем, работа сердца, максимальная скорость выброса – были в пределах нормы, а максимальная скорость наполнения увеличена почти в 2 раза. Примерно 50% сердец с дилатированным ЛЖ имели нормальную ФВ, замедленное расслабление и повышенное диастолическое давление в ЛЖ, что дало основания квалифицировать эту группу как группу с диастолической дисфункцией. Группа систолической дисфункции со снижением ФВ более чем в 2 раза имела такие же показатели сократимости и расслабления миокарда, но отличалась от группы диастолической дисфункции сниженной более чем в 2 раза максимальной скоростью выброса из ЛЖ и повышенной в 1,7 раза упругостью артериальной стенки. Между этими величинами обнаружена тесная обратная корреляция ($r = -0,91$).
Заключение	Полученные результаты показали, что при одинаковой сократительной функции миокарда насосная функция сердца определяется величиной упругости стенки аорты. В связи с этим ограничение реактивного фиброза при ИМ является важной задачей современной кардиологии.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; крысы линии Wistar; сократимость; систолическая и диастолическая дисфункция; упругость артериальной стенки
Для цитирования	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. The Role of Arterial Elasticity in Determining the Degree of Chronic Heart Failure in Myocardial Infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):54–59. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Роль упругости артериальной стенки в определении степени нарушения насосной функции сердца при инфаркте миокарда. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):54–59].
Автор для переписки	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Введение

Выживание организма при инфаркте миокарда (ИМ) зависит как от размера инфаркта, так и от адаптационных возможностей системы кровообращения. Наиболее критичный период – 1-е сутки [1], когда определяется, достаточна ли способность системы компенсировать снижение сократительной функции сердца. Основными факторами компенсации сердца являются дилатация желудочков, гипертрофия интактных участков и фиброз.

Дилатация сердца нужна для большего растяжения саркомеров, она развивается вследствие активации металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, их действие прекращается в течение 2 нед [2]. Одновременно активируется заместительный фиброз, стягивающий поврежденные участки миокарда и тем самым обеспечивающий поддержание упругости камеры левого же-

лудочка (ЛЖ). Это затрудняет его наполнение, повышает диастолическое давление в нем, но повышает упругость камеры и способствует развитию силы при сокращении. Постепенно развивающаяся гипертрофия неповрежденных участков способствует повышению насосной функции сердца. Эпидемиологические исследования показывают, что спонтанное улучшение функции ЛЖ наблюдается у большинства пациентов примерно через 1 мес [3, 4].

Причины этого улучшения проанализированы недостаточно. Роль обычной эхокардиографии при ИМ как метода оценки состояния миокарда снижается из-за изменения преднагрузки, формы и объема камеры ЛЖ [5–7], значительно влияющих на показатели объема и формы ЛЖ. Необходимы сведения не только об объеме ЛЖ, но и о давлении в нем. Катетеризация ЛЖ у пациентов по понятным причинам весьма ограничена, но вполне

возможна при перевязке коронарной артерии (КА) у животных, что является давно апробированной моделью ИМ. Катетеризация позволяет получить сведения о внутрижелудочковом давлении, скорости выброса из ЛЖ, а также о состоянии сократительной функции миокарда [8]. Данный метод был применен в настоящей работе с целью выяснения компенсаторных механизмов, обеспечивающих лучшее восстановление работы сердца.

Цель

Изучить сократительную и насосную функцию ЛЖ в фазе восстановления после перевязки передней нисходящей КА.

Материал и методы

В работе использованы крысы-самцы стока Wistar массой 357 ± 5 г, возраст 5–6 мес. Животных содержали в биоклинике кардиоцентра в клетках по 5 голов со свободным доступом к сухим кормам и воде. Световой режим контролировался (12 ч освещения, 12 ч затемнения) при достаточной смене объемов воздуха и температуре $19\text{--}23^\circ\text{C}$. Все манипуляции с лабораторными животными выполняли в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными, требованиями этического комитета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТП 53434–2009, а также в соответствии с директивой 2010/63/еу Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Было изучено состояние насосной и сократительной функции сердца через 2 и 4 нед после перевязки КА, т. е. в периоде стабилизации. Крыс делили на 3 группы: 1-я –

контрольная ($n=8$); 2-я – инфарктная, 2 нед ($n=15$); 3-я – инфарктная, 4 нед ($n=15$). Под золеиловым наркозом (5 мг/кг) выполняли перевязку передней нисходящей КА по стандартной методике. Катетеризацию ЛЖ осуществляли при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018 и усилителя ADV500. Использовали программное обеспечение LabChart ADInstruments 8.1.2, позволявшее рассчитывать более 20 параметров сократительной функции в ходе сердечного цикла. Артериальное давление не измеряли, но о его величине судили по уровню давления в ЛЖ в момент пика скорости развития давления; этот момент практически совпадает с моментом открытия аортальных клапанов. Вычисляли индекс сократимости миокарда стандартным методом посредством деления максимальной скорости развития давления на величину давления в ЛЖ в момент пика скорости. В конце эксперимента сердца извлекали, взвешивали, определяли массу ЛЖ. Размер инфаркта определяли планиметрически стандартным методом с помощью окраски трифенилтетразолием хлорида и синьки.

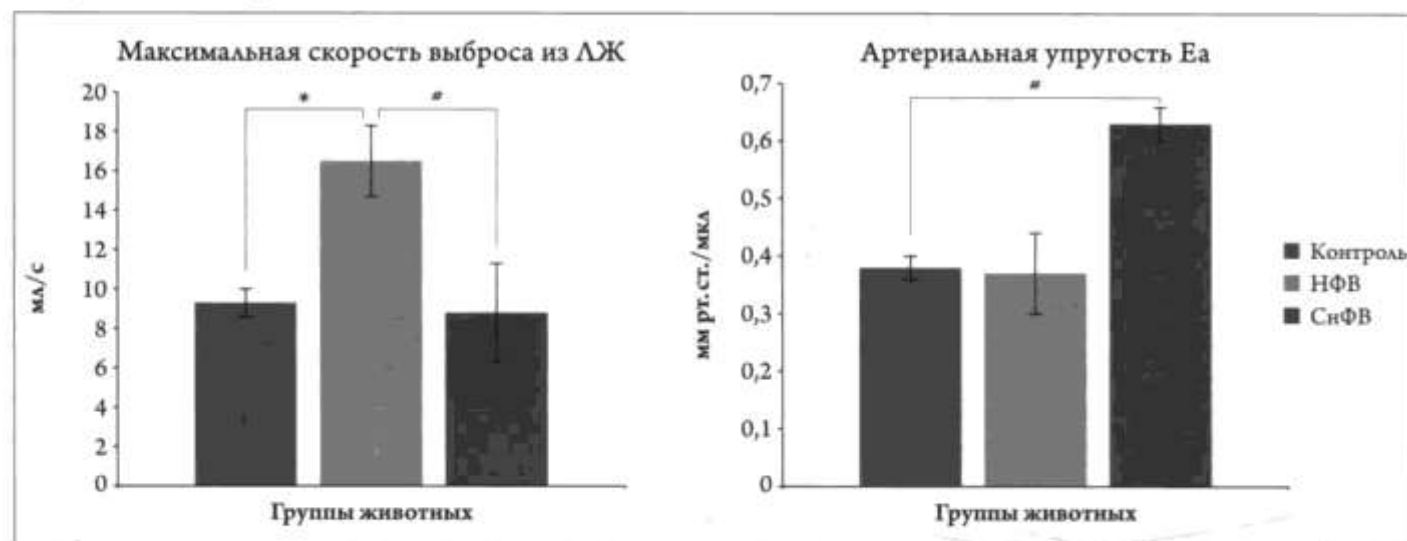
Для статистической обработки полученных данных использовали алгоритмы, предоставляемые программой Microsoft Excel (2013). Результаты представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки – $M \pm SEM$. Статистическая обработка выполнена с использованием двустороннего критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Размеры сердца и инфаркта миокарда

Размер ИМ через 2 нед составлял $45 \pm 3\%$ от площади среза. Послеоперационная смертность крыс была 50%. У выживших масса желудочков сердца увеличивалась почти в 2 раза – с $0,53 \pm 0,02$ г в контроле до $1,02 \pm 0,12$ г через 2 нед и до $1,03 \pm 0,07$ г через 4 нед ($p < 0,001$).

Центральная иллюстрация



НФВ – нормальная фракция выброса; СНФВ – сниженная фракция выброса; *, * – $p < 0,005$

Таблица 1. Гемодинамика сердца после 2–4-недельного ИМ

Показатель	Контроль	ИМ
Число опытов	8	15
Минутный объем, мл/мин	99±7	96±10
Частота сокращений, уд/мин	329±7	318±10
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	0,41±0,03	0,62±0,03**
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	0,13±0,02	0,29±0,04*
Фракция выброса ЛЖ, %	71±3	49±5*
Максимальная скорость выброса, мл/с	9,3±0,7	12,9±1,8
Работа сердца, мм рт. ст. × мл	34,4±2,4	34,6±4,5
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	120±3	128±6
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	8,7±0,7	16,0±1,9*
Упругость артериальной стенки (Еа), мм рт. ст./мкл	0,38±0,02	0,46±0,05
P@dP/dt max, мм рт. ст.	86±2	92±4

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – для сравнения с контролем. P@dP/dt max – величина давления в левом желудочке при открытии аортальных клапанов.

Гемодинамика

Изменения размеров и функции сердца через 2 и 4 нед были практически одинаковыми, поэтому объединены в одну группу. Общим признаком этих опытов было значительное увеличение размеров ЛЖ – его дилатация. В целом в группе ИМ фракция выброса (ФВ) была снижена на 31 %, однако основные показатели насосной функции – минутный объем (МО), работа сердца, максимальная скорость выброса – были в пределах нормы, а максимальная скорость наполнения увеличена почти в 2 раза (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о компенсации насосной функции, благодаря реализации которой эти животные выжили. Однако величины показателей внутри группы варьировали в довольно широком диапазоне. Так, МО колебался от 57 до 159 мл/мин. Очевидно, такой разброс отражает разную степень поражения миокарда и/или разную степень мобилизации компенсаторных механизмов.

Примерно в 50% опытов ФВ ЛЖ была сопоставима с контролем, что дало основание разделить всю группу на подгруппы диастолической и систолической дисфункции (табл. 2). Подгруппа систолической дисфункции (СД) отличалась от контроля сниженным МО и работой сердца. Тем не менее благодаря дилатации и гипертрофии ЛЖ сердца крыс с СД поддерживали нормальное систолическое давление в ЛЖ и сопоставимую с контролем скорость выброса из ЛЖ. Подгруппа крыс с диастолической дисфункцией (ДД) характеризовалась нормальным МО и работой сердца, но имела почти двукратное преимущество перед контролем по скорости выброса и наполнения.

Сократительная функция ЛЖ

Данные табл. 3 свидетельствуют об однотипности изменений сократимости и расслабления миокарда, а также диастолического давления в обеих группах. Хотя при СД эти изменения были несколько больше, межгрупповая

Таблица 2. Гемодинамика сердца с систолической и диастолической дисфункцией после 2–4-недельного ИМ

Показатель	Контроль	СД	ДД
Число опытов	8	7	8
Минутный объем, мл/мин	99±7	71±7*	112±12*
Частота сокращений в минуту	329±7	320±14	317±16
Конечный диастолический объем, мл	0,41±0,03	0,66±0,05**	0,58±0,02***
Конечный систолический объем, мл	0,13±0,02	0,40±0,05**	0,20±0,02*.*
Фракция выброса ЛЖ, %	71±3	30±3***	66±4***
Максимальная скорость выброса, мл/с	9,3±0,7	8,8±1,8	16,5±2,5*.*
Работа сердца, мм рт. ст. × мл	34,4±2,4	21,7±3,2*	42,9±5,6*
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	120±3	116±6	137±8
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	8,7±0,7	12,2±2,2	19,4±2,6**
Упругость артериальной стенки (Еа), мм рт. ст./мкл	0,38±0,02	0,63±0,07*	0,37±0,03*
P@dP/dt max, мм рт. ст.	86±2	88±4	96±5

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – для сравнения с контролем;

* – $p < 0,05$; $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ для сравнения с систолической дисфункцией.

P@dP/dt max – величина давления в левом желудочке при открытии аортальных клапанов.



Антиангинальный препарат¹

ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ

☀️ 500 мг + 🌙 500 мг

☀️ 1000 мг + 🌙 1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



☀️ 1000 мг + 🌙 1000 мг

¹Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия.

²Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП), www.berlin-chemie.ru/preparats/raneksa.phtml. ³Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. ³Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.



← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

М **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Таблица 3. Сократительная функция левого желудочка с систолической и диастолической дисфункцией после 2–4-недельного ИМ

Показатель	Контроль	СД	ДА
Число опытов	8	7	8
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	9970±379	6000±324***	7900±935
Индекс сократимости, с ⁻¹	117±5	70±5***	81±7**
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст./с	8200±542	3590±293***	5070±724**
Константа времени расслабления (tau), мс	7,8±0,4	13,2±0,5***	12,7±1,0**
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	0,4±0,4	7,0±1,1***	10,0±4,0*
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	4,5±0,5	10,7±1,6*	16,5±4,6*

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – для сравнения с контролем.

разница практически отсутствовала. Основное различие между ними состояло в значительно увеличенной скорости выброса при ДА, которая более чем в 2 раза превышала эту величину при СД (см. табл. 2). При этом разница в величинах максимальной скорости развития давления практически отсутствовала (см. табл. 3), и снижение выброса при СД обусловлено возросшим сопротивлением, о чем свидетельствует повышенная почти в 2 раза упругость артериальной стенки (см. табл. 2). Между этими величинами обнаружена тесная обратная корреляция ($r = -0,91$).

Обсуждение

Наши данные, как и данные других авторов [9], показали, что, несмотря на выполнение стандартной перевязки КА, величина ИМ оказывается весьма вариабельной, и может варьировать от 26 до 60%. Происходит ремоделирование сердца – объем ЛЖ в конце диастолы увеличивается в 1,5 раза, а в конце систолы – в 3,5 раза, снижаются показатели сократимости и расслабления миокарда [10]. Наши результаты (см. табл. 1) сопоставимы с этими данными.

Результаты нашей работы показали, что, несмотря на значительную дилатацию ЛЖ, ФВ и МО в части опытов могут быть сохранены, в то время как другая группа имела низкую ФВ, а также сниженный МО. При этом важно отметить, что параметры сократительной функции миокарда этих групп практически не отличались (см. табл. 3), следовательно, разница насосной функции была обусловлена внесердечными факторами. Таким фактором, скорее всего, служит увеличенная почти в 2 раза упругость артериальной стенки в группе СД. Повышение периферического сопротивления требует усиления систолы, ограничивает ударный объем, увеличивает конечный систолический объем, что затрудняет наполнение ЛЖ.

При рассмотрении причин повышения жесткости артериальной стенки при СД следует прежде всего обратить внимание на фактор фиброза. Повреждение миокарда вызывает воспалительную реакцию, следствием

которой является изменение состава коллагена во внеклеточном матриксе миокарда. Репаративный фиброз необходим для укрепления ослабленной стенки ЛЖ, это снижает напряжение стенки ЛЖ и степень гипертрофии миокарда [11]. Однако реактивный, избыточный фиброз может распространяться не только на поврежденную область, но захватывать и прилежащие ткани, в том числе аорту, нарушая функцию сердца [2]. В нормальном миокарде доминирует коллаген I типа, составляющий 80–90%, в то время как коллаген III типа, обеспечивающий эластичность ткани, составляет всего 5–11% [2]. Сниженное отношение эластина к коллагену [12] влияет на связь между упругостью артериальной стенки и изменением фракции коллагена [7]. Активация и пролиферация эндогенных популяций фибробластов служат основным источником синтеза, секреции и осаждения коллагенов в ответ на различные стимулы [13], а переход фенотипа гладкомышечных клеток из сократительного в синтетическое состояние может способствовать прогрессированию заболевания [14].

Применение различных факторов, ограничивающих степень реактивного фиброза, способно снизить содержание коллагена и напряжение стенки ЛЖ [14]. Упругость аортальной стенки является фактором, увеличивающим систолическое и пульсовое артериальное давление [15], а скорость распространения пульсовой волны служит неинвазивным способом оценки аортальной упругости. Упругость аортальной стенки служит независимым фактором риска всех случаев смерти от заболеваний органов системы кровообращения [16].

Возможность эффективно блокировать патологическое ремоделирование ЛЖ и аорты – важная медицинская задача [17, 18]. Сосудорасширяющие препараты оказывают слабое действие на крупные эластичные артерии, но могут заметно снижать амплитуду отражения волн и индекс аугментации за счет уменьшения эластичности мышечных артерий. Для снижения жесткости сосудов обычно используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики [15].

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что фракция выброса может сохраняться нормальной даже несмотря на значительную дилатацию левого желудочка, если периферическое сопротивление не повышено. Сердца крыс с повышенной упругостью аортальной стенки характеризовались сниженной скоростью выброса крови в аорту, сниженным ударным и минутным объемом. В связи с этим ограничение реактивного фиброза

при инфаркте миокарда является важной задачей современной кардиологии.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России. Рег. № НИОКТР 121031300048-3.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.05.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Onai Y, Suzuki J, Maejima Y, Haraguchi G, Muto S, Itai A et al. Inhibition of NF- κ B improves left ventricular remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;292(1):H530-8. DOI: 10.1152/ajpheart.00549.2006
- Piątek-Matuszak P, Pasławska U, Kiczak L, Płociennik M, Janiszewski A et al. Assessment of Myocardial Diastolic Dysfunction as a Result of Myocardial Infarction and Extracellular Matrix Regulation Disorders in the Context of Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(18):5430. DOI: 10.3390/jcm11185430
- Sjöblom J, Muhrbeck J, Witt N, Alam M, Frykman-Kull V. Evolution of Left Ventricular Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction: Implications for Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility. *Circulation*. 2014;130(9):743-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009924
- Gonçalves AF, Congio LH, Dos Santos PP, Rafacho BPM, Pereira BLB, Claro RFT et al. Pamidronate Attenuates Diastolic Dysfunction Induced by Myocardial Infarction Associated with Changes in Geometric Patterning. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;35(1):259-69. DOI: 10.1159/000369693
- Gerber Y, Weston SA, Berardi C, McNallan SM, Jiang R, Redfield MM et al. Contemporary Trends in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction After Myocardial Infarction: A Community Study. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(8):1272-80. DOI: 10.1093/aje/kwt109
- Eskander M, Kern MJ. Invasive Hemodynamics of Myocardial Disease: Systolic and Diastolic Dysfunction (and Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy). *Interventional Cardiology Clinics*. 2017;6(3):297-307. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.03.001
- Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2005;93(2):155-8. DOI: 10.1136/hrt.2005.074187
- Connelly KA, Zhang Y, Desjardins J-F, Nghiem L, Visram A, Batchu SN et al. Load-independent effects of empagliflozin contribute to improved cardiac function in experimental heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):13. DOI: 10.1186/s12933-020-0994-y
- Tulacz D, Mackiewicz U, Maczewski M, Maciejak A, Gora M, Burzyska B. Transcriptional profiling of left ventricle and peripheral blood mononuclear cells in a rat model of postinfarction heart failure. *BMC Medical Genomics*. 2013;6(1):49. DOI: 10.1186/1755-8794-6-49
- Tomoaia R, Beyer RS, Simu G, Serban AM, Pop D. Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Ultrasonography*. 2019;21(1):69-76. DOI: 10.11152/mu-1768
- Asai H, Shingu Y, Yamakawa T, Niwano H, Wakasa S, Ooka T et al. Left-Ventricular Plication Reduces Wall Stress and Cardiomyocyte Hypertrophy in a Rat Model of Ischemic Cardiomyopathy. *European Surgical Research*. 2017;58(1-2):69-80. DOI: 10.1159/000452682
- Wittig C, Szulcek R. Extracellular Matrix Protein Ratios in the Human Heart and Vessels: How to Distinguish Pathological From Physiological Changes? *Frontiers in Physiology*. 2021;12:708656. DOI: 10.3389/fphys.2021.708656
- Kong CH, Lin XY, Woo CC, Wong HC, Lee CN, Richards AM et al. Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;16(1):11-5. DOI: 10.1093/icvts/ivs421
- Zhuge Y, Zhang J, Qian F, Wen Z, Niu C, Xu K et al. Role of smooth muscle cells in Cardiovascular Disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(14):2741-51. DOI: 10.7150/ijbs.49871
- Raij L, Gonzalez-Ochoa AM. Vascular compliance in blood pressure. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. 2011;20(5):457-64. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283499d7b
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *Journal of Nephrology*. 2007;20(Suppl 12):S45-50. PMID: 18050143
- Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, Haddad F, Spiekerkoetter E. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:886553. DOI: 10.3389/fcvm.2022.886553
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3-12. [Russian: Ageev F.T., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3-12]. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376

Mahdi Chinichian¹, Ramin Mehrdad², Mahboobeh Moradi³,
Gholamreza Pouryaghoub², Tahereh Davarpassand⁴, Negin Kassiri¹

¹ Iran University of Medical Sciences, Department of Occupational Medicine, Tehran, Iran

² Tehran University of Medical Sciences, Center for Research on Occupational Disease, Tehran, Iran

³ Tehran University of Medical Sciences, Department of occupational medicine, Tehran, Iran

⁴ Tehran University of Medical Sciences, Tehran Heart Centre, Tehran, Iran

FACTORS THAT PREDICT EARLY RETURN TO WORK AFTER MYOCARDIAL INFARCTION: IMPORTANCE OF COWORKER SUPPORT

Aim	Myocardial infarction (MI) affects the working-age group and cause many absences and lost days of work. Some occupational factors effect in the prognosis of MI patients. The objective of this study was to determine predictors of early, late and no return to work (RTW) after MI.
Material and methods	In this cohort study, 240 pre-employed, male patients with MI from April 2020 through February 2022 provided data about their demographic, occupational, psychosocial, and medical information. Data was also collected about the treatment they received as patients, their feelings about socioeconomic support, and RTW time. RTW within two weeks after MI was defined as early RTW. The relationships of these variables and with early RTW and with late or no RTW were analyzed.
Results	Ninety-four patients (39.6%) returned to work within two weeks after MI, whereas 207 patients (87.3%) returned to work by the end of six months. Many variables, including coworker support, were associated with early RTW in a univariate analysis. Regression analysis revealed that age, coworker support, marital status, the patient's own estimated RTW time, the number of the vessels with occlusion, and comorbidity were predictors of early RTW. Of these factors, only coworker support would be subject to modification.
Conclusions	This study indicates that improving support from coworkers can increase early RTW after MI.
Keywords	Cardiovascular disease; myocardial infarction; occupational health; coworker support; return to work
For citations	Mahdi Chinichian, Ramin Mehrdad, Mahboobeh Moradi, Gholamreza Pouryaghoub, Tahereh Davarpassand, Negin Kassiri. Factors That Predict Early Return to Work After Myocardial Infarction: Importance of Coworker Support. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):60–65. [Russian: Махди Чиничян, Рамин Мехрдад, Махбубе Моради, Голамреза Пурьягуб, Тахере Даварпасанд, Негин Кассири. Предикторы раннего возвращения к работе после инфаркта миокарда: важность поддержки коллег. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):60–65].
Corresponding author	Negin Kassiri. E-mail: neginkassiri@gmail.com

Introduction

According to the latest reports, Cardiovascular Disease (CVD) is the leading cause of death in the United States [1]. In recent years, CVD mortality has significantly decreased [2], but it still remains the leading cause of death. A recent study revealed that CVD was the cause of 26.4% of deaths in the Iranian population [3]. CVD occurs in all age groups, including the working-age group, and it causes a large number of absences and lost days of work [4]. A review of 60 studies in 2016 found that CVD imposes substantial morbidity and mortality-related costs of productivity [5]. It has been estimated that 90 million days of work are lost each year in the European Union due to CVDs [6].

Since myocardial infarction (MI) is the most common complication due to CVD, early return of MI patients to work can have substantial socioeconomic benefits, and can decrease the cost and burden of MI-related missed workdays. In addition, early return to work (RTW) can reduce impairment and disability due to MI [7, 8], and thus improve

the quality of the worker's life. Some studies have shown that RTW within two weeks after MI, especially in low-risk patients, does not cause any significant side effects [9].

Since job modification is more feasible than many other interventions, occupational risk factors are an important part of the RTW schedule for the cardiac patient. Also, changes in the work environment are possible in many workplaces. Few studies in Iran have focused on the occupational and socioeconomic risk factors related to RTW. In this study, we assessed the frequency of total and early RTW, and their associated personal, occupational, medical, socioeconomic, and occupational factors.

Material and methods

Study population

This study was a prospective cohort study performed on male patients who were admitted for MI at the Tehran Heart Centre from April 2020 through February 2022. Inclusion

criteria included pre-employed MI patients and being available for follow up (n=240). Exclusion criteria included age less than 18 yrs and over 75 yrs and presence of a defect in the patients' information that could not be completed by interview. Three patients who were not available for follow-up were excluded from the study.

Data collection and follow up

In the first step, a data collection sheet was filled in during a face-to-face interview by inquiring about demographic and occupational information as well as psychological and socioeconomic status. These data also including age, education level, body mass index (BMI), marital status, number of children, birthplace, smoking history, consumption of opium and alcohol, duration of symptoms before hospitalization, period of employment, having a second job, being self-employed, shift work status, working time per day, employment status of partner, number of supporting people, dependency on the work income, receiving financial support other than the job income, sick leave, interest in returning to work, the patient's own estimated chance of RTW, exercising, immensity of activities at work, the patient's psychological state (general anxiety, anxiety over occupational issues, depression), satisfaction with workplace conditions, with income, and with the job itself. Answers to these general qualitative questions were recorded on scales of 1 to 5 where 1 indicate the least, and 5 indicate the most.

In the second step, a physician gathered the participants' clinical data from their medical records. These data included the number of vessels with occlusion, left ventricle ejection fraction (LVEF), type of medications used, and comorbidity.

In the third step, two weeks later than release from the hospital, follow-up calls were made to the participants to gather additional data, such as the time patient returned to his or her past job (RTW time), final treatment conditions, current symptoms of MI (chest pain, dyspnea), rehabilitation program, and the patient's feeling about support received from the employer, family, and coworkers since the onset of the disease. For the patients who did not RTW after 2 weeks, we made follow-up calls two weeks later and then in monthly intervals for six months. Returning to work within two weeks of release from the hospital was considered as early RTW.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS software version 20. The prevalence of early RTW is reported with descriptive statistics. We used mean and standard deviation (SD) to describe quantitative variables and the frequency of detection in percent for qualitative variables. The

Table 1. Categorical variables of patients with early RTW or with late or no RTW

Variables		Early RTW n=94 (39.7)	Late or no RTW n=143 (60.3)	p*
Personal variables				
Marital status	Single	8 (66.7)	4 (33.3)	0.05
	Married	86 (38.2)	139 (61.8)	
Number of children	≥2	63 (47.4)	72 (52.6)	0.01
	>2	31 (29.8)	73 (70.2)	
Birthplace	Tehran	46 (41.8)	64 (58.2)	0.46
	Other	48 (36.9)	82 (63.1)	
Cigarette smoking	Yes	41 (39.9)	62 (60.2)	0.80
	No	53 (38.7)	84 (61.3)	
Opium use	Yes	6 (23.1)	20 (76.9)	0.07
	No	88 (41.7)	123 (58.3)	
Alcohol consumption	Yes	6 (28.6)	15 (71.4)	0.28
	No	88 (40.7)	128 (59.3)	
Occupational variables				
Work after retirement	Yes	10 (23.8)	32 (76.2)	0.02
	No	84 (43.1)	111 (56.9)	
Years of employment	≥30	66 (45.8)	78 (54.2)	0.02
	>30	28 (30.1)	65 (69.9)	
Second job	Yes	9 (45)	11 (55)	0.69
	No	85 (38.6)	135 (61.4)	
Self-employed	No	41 (46.1)	48 (53.9)	0.34
	Yes	53 (35.1)	98 (64.9)	
Shift work	Yes	13 (35.1)	24 (64.9)	0.54
	No	81 (39.9)	122 (60.1)	
Blue collar	Yes	59 (39.1)	92 (60.9)	0.89
	No	35 (39.3)	54 (60.7)	
Socioeconomic variables				
Wife employed	Yes	20 (40)	30 (60)	0.85
	No	74 (38.9)	116 (61.6)	
Number of supporting people	≥2	42 (40)	63 (60)	0.93
	>2	52 (38.5)	83 (61.5)	
Medical variables				
Final treatment	Medical	16 (48.5)	17 (51.5)	0.00
	PCI	78 (47.9)	85 (52.1)	
	CABG	0 (0)	41 (100)	
Rehabilitation	Yes	6 (16.2)	31 (83.8)	0.00
	No	88 (44)	112 (56)	
Current cardiac symptoms	Yes	5 (27.8)	13 (72.2)	0.29
	No	89 (40.6)	130 (59.4)	
Comorbidity	Yes	62 (40.5)	91 (59.5)	0.49
	No	32 (36.8)	55 (63.2)	

* p value is for comparing "Early RTW" and "Late or no RTW". Data are number (percentage of that number with early RTW or with late or no RTW).

relationships of the demographic characteristics, i.e., socioeconomic status, psychological state, and occupational and medical status, with early RTW and with late or no RTW were determined by chi-square analysis for categorical variables and by t-tests for continuous

Table 2. Continues variables of patients with early RTW or with late or no RTW

Variables	Early RTW n=94 (39.7%)	Late or no RTW n=143 (60.3%)	P*
Personal variables			
Age (yrs)	49.69 (8.24)	53.30 (9.14)	<0.001
Education level (yrs)	12.07 (4.71)	10.73 (5.19)	0.04
Body mass index (kg/m ²)	27.86 (4.64)	27.53 (4.16)	0.57
Period of employment (yrs)	26.73 (10.97)	30.34 (12.75)	0.03
Occupational variables			
Support from employer *	3.66 (1.50)	3.44 (1.43)	0.37
Satisfaction with the workplace *	3.91 (1.22)	3.87 (1.10)	0.76
Support from coworkers *	4.25 (1.04)	3.92 (1.20)	0.03
Working time per day (hrs)	9.44 (2.69)	9.34 (3.00)	0.81
Job anxiety *	3.93 (1.25)	3.62 (1.37)	0.08
Heaviness of work *	3.31 (1.21)	3.50 (1.13)	0.21
Satisfaction with job *	3.63 (1.19)	3.45 (1.30)	0.26
Socioeconomic variables			
Patient's estimated RTW time (days)	4.54 (5.44)	17.98 (25.45)	0.00
Satisfaction with income *	3.17 (1.05)	3.06 (1.11)	0.44
Dependency on income *	4.39 (0.89)	4.22 (1.10)	0.21
Other financial support *	1.59 (1.11)	1.45 (0.83)	0.30
Sick leave *	1.71 (0.87)	1.97 (1.12)	0.06
Support from family *	4.71 (0.52)	4.69 (0.64)	0.80
Interest in RTW *	3.81 (1.24)	3.84 (1.18)	0.85
Patient's estimated chance of RTW *	4.09 (0.81)	3.91 (0.97)	0.15
Exercise *	1.96 (1.05)	1.92 (1.02)	0.76
Psychological variables			
Depression *	1.79 (1.07)	1.85 (1.09)	0.65
Anxiety *	2.93 (1.44)	2.86 (1.30)	0.72
Medical status variables			
Physician reassurance about RTW *	3.85 (0.75)	3.69 (0.91)	0.16
Number of vessels with occlusion	1.62 (0.90)	2.06 (0.85)	0.00
LVEF (%)	44.52 (8.43)	41.45 (8.64)	0.01
Symptoms pre-hospitalization (hrs)	55.42 (120.45)	60.58 (202.50)	0.82
Number of types of medications	6.20 (1.22)	6.33 (1.16)	0.42

* p value is for comparing "Early RTW" and "Late or no RTW". Data are mean (SD). *1-5 scale. LVEF, left ventricle ejection fraction.

variables. All continuous variables had normal distributions. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant. Logistic regression analysis was used to adjust for the effects of confounding factors. The variables that showed significance in the univariate analysis were analyzed by multivariate logistic regression analysis, and the effective factors in early return to work were determined.

Ethical issues

This study is approved by the ethics committee of Tehran University of Medical Science (TUMS) (ethics committee approval number: IR.TUMS.MEDICINE.REC.1396.2737). All participants were informed about the aim of the study and willingly agreed to take part in the study. Verbal informed consent was obtained.

Results

Two hundred and thirty-seven patients completed the questionnaire and responded to the follow-up telephone calls (loss to follow up: 1%). The mean (SD) age of the participants was 51.8 (8.9) yrs.

Early RTW was reported by 94 patients (39.7%) and, by the end of the period of our follow-up calls which was 6 months, 207 patients (87.3%) had returned to their work. Table 1 shows the categorical variables, and Table 2 shows the continuous variables of patients with early RTW or with late or no RTW.

Regarding personal data, age, marital status, education level, number of years of employment, and number of children were associated with early RTW. The frequency of late or no RTW was higher among those who had more than two children, compared to those who had two or fewer children. Cigarette smoking, opium addiction, and alcohol consumption were not associated with early RTW.

Regarding the occupational variables, the frequency of early RTW after MI was significantly lower in those who had continued to work after retirement. In addition, the duration of employment had a direct association with early RTW. The mean number of years of employment in the early RTW group was four years less than that in the group with late or no RTW. Moreover, coworkers' support was associated with early RTW. Other work-related factors such as shift work, having a second job, blue collar jobs, working time, job anxiety, heaviness of work activities, and job satisfaction were not associated with early RTW.

Some medical treatments were associated with early RTW. None of the patients who had coronary artery bypass grafting (CABG) had early RTW. In addition, lesser number of the vessels with occlusion and greater LVEF were also associated with early RTW. Furthermore, cardiac rehabilitation was strongly associated with late or no RTW in the univariate analysis. On the other hand, the physician's reassurance about the safety of early RTW did not show an association with early RTW. Socioeconomic factors, except for the patient's own estimated time of RTW, were not associated with early RTW.

Using logistic regression analysis (Table 3) and considering early RTW as dependent, we analyzed diffe-

Table 3. Results of logistic regression analysis for predicting RTW after MI.

	SE	Significance	EXP(B)	95% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
Age	0.019	0.017	0.955	0.919	0.992
Support from coworkers	0.155	0.016	1.453	1.073	1.967
Marital status	1.165	0.021	0.067	0.007	0.662
Patient's estimated RTW time	0.024	0.000	0.896	0.855	0.938
Number of vessels with occlusion	0.194	0.000	0.499	0.341	0.731
Comorbidity	0.352	0.026	2.185	1.096	4.359

SE, standard error.

rent variables. Age, support from coworkers, marital status, the patient's estimated RTW time, number of the vessels with occlusion, and having comorbidity were predictors of early RTW after MI.

Discussion

The occupational factors that were associated with early RTW were retirement, number of years of employment, and coworkers' support. It appears that both retirement and duration of employment are confounders of age, since in the presence of age, neither were predictors in regression analysis. Age, retirement, and number of years of employment cannot change with interventions, whereas coworker support can improve through educational plans. It seems that further investigations should focus on the effect of improving coworker support on early RTW.

While we found neither satisfaction with the job nor the patient's interest in RTW to had impact on early RTW in the univariate or regression analyses, another study that adjusted for other factors, such as personal and medical factors, found job satisfaction to be an important factor [7, 10].

In total, 87.3% of our participants returned to work. This result is consistent with a previous study by Mirmohammadi et al. that found 77% early RTW in MI patients [11]. Another study on Iranian patients who underwent CABG showed 87.1% total RTW [12]. The close results of total RTW in patients who underwent CABG and total RTW in our patients who underwent various types of treatment suggest that the treatment procedure does not significantly change total RTW, although it may affect early RTW. Another longitudinal study over five years in France corroborates this suggestion by reporting 89.7% RTW, which is approximately the same as our finding [13].

Age and education level were associated with early RTW. This result is consistent with some previous studies [14, 15], although other studies did not find an association between age and RTW in MI patients [16]. Even though BMI is a risk factor for MI, it was not associated with early RTW in our study. Furthermore, in the Kovoov et al. study, there was no difference in BMI between the early and late RTW groups [9].

Older study did not find an association between LVEF and RTW [17]. However, in the present study, we found that greater LVEF had an impact on early RTW. This is consistent with findings of recent study. For example, a study of retirement after MI showed that lower LVEF is an independent predictor of no RTW [18].

The number of vessels with occlusion was a predictor for early RTW. This result is consistent with a Malaysian study that showed patients who had single vessel disease were 8.9 times more likely to RTW than patients with three vessel disease [19]. Another study in the United States confirmed that single vessel disease is a predictor of early RTW [20]. Moreover, we found that none of the patients who had undergone CABG returned to work early. It should be noted that all patients who underwent CABG had more than one vessel with occlusion. Finally, having comorbidity was not associated with early RTW in the univariate analysis, but it was a predictor in the regression analysis.

Cardiac rehabilitation after MI was associated with late or no RTW in the univariate analysis, but not in the regression analysis. There are conflicting results regarding the effectiveness of cardiac rehabilitation for RTW. On the one hand, many studies indicate that cardiac rehabilitation improves RTW [21, 22], but on the other hand, other studies suggested that patients who receive cardiac rehabilitation have poorer results regarding RTW [23]. One possible reason for this apparent contradiction is that usually patients in worse medical situations tend to receive cardiac rehabilitation. In our study, only 15.6% of patients received cardiac rehabilitation, and among them, 83.8% had late or no RTW. It seems that our study is more compatible with the opinion that patients who receive cardiac rehabilitation have poorer results regarding RTW.

None of the socioeconomic risk factors were associated with early RTW, except for the patient's estimated RTW time. This result agrees with a British study, which found no association between socioeconomic factors and RTW [16]. Therefore, overall, medical factors appear to be more important than socioeconomic factors. The association between RTW and the patient's own estimation of their

RTW time is confirmed by a study that showed that the patient's self-rated state of health four weeks after the procedure was a strong predictor of RTW [24, 25]. It seems that patient attitude about him or herself is more important than socioeconomic factors. Although some studies have shown an association between depression and anxiety with RTW and MI outcome [26–28], we found no association between depression and anxiety with early RTW.

Despite the high prevalence of MI and various difficulties and problems related to this disease, there have been no adequate, systematic reviews on the risk factors for RTW in MI patients, and there is a cacophony of contradictions among the existing studies. It seems necessary that systematic reviews of studies on RTW in MI patients be performed.

One of the limitations of this study was that we did not differentiate between patients who had experienced MI for the first time and those who had had a prior MI. Another limitation was the subjective measurement of some variables, such as job satisfaction, stress, depression, anxiety, and quality of life. There is a wide range of definitions of early RTW in other studies, ranging from two weeks to three months. This complicates comparisons between early RTW and late RTW of the current study and those of prior studies.

Conclusion

In patients who were employed before MI, age, coworkers' support, marital status, the patient's own estimated RTW time, number of the vessels with occlusion, and having comorbidity were predictors of early RTW. This study emphasized the importance of psychosocial factors in the process of MI patients returning to work. Having better support from coworkers can increase the possibility of early RTW after MI.

Acknowledgment

This study has been supported by Tehran University of Medical Sciences (TUMS) Deputy of Research. We also thank Mr. Mohammad-Javad Hamzeloo for proofreading this article.

Funding

This research received no specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 24/09/2022

REFERENCES

1. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2016. National Vital Statistics Reports. 2018;67(6):1–77. PMID: 30248017
2. Palmer KT, Cox RAF, Brown I. Fitness for work: the medical aspects. - New York: Oxford University Press Inc;2007. - 730 p. ISBN 978-0-19-856822-3
3. Saadat S, Yousefifard M, Asady H, Moghadas Jafari A, Fayaz M, Hosseini M. The Most Important Causes of Death in Iranian Population: a Retrospective Cohort Study. Emergency (Tehran, Iran). 2015;3(1):16–21. PMID: 26512364
4. Song X, Quek RGW, Gandra SR, Cappell KA, Fowler R, Cong Z. Productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events and related clinical procedures. BMC Health Services Research. 2015;15(1):245. DOI: 10.1186/s12913-015-0925-x
5. Gordo AL, Toth PP, Quek RG, Proudfoot EM, Paoli CJ, Gandra SR. Productivity losses associated with cardiovascular disease: a systematic review. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2016;16(6):759–69. DOI: 10.1080/14737167.2016.1259571
6. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. European Heart Journal. 2006;27(13):1610–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi733
7. Fiabane E, Argentero P, Calsamiglia G, Candura SM, Giorgi I, Scafa F et al. Does job satisfaction predict early return to work after coronary angioplasty or cardiac surgery? International Archives of Occupational and Environmental Health. 2013;86(5):561–9. DOI: 10.1007/s00420-012-0787-z
8. Vuong TD, Wei F, Beverly CJ. Absenteeism due to Functional Limitations Caused by Seven Common Chronic Diseases in US Workers. Journal of Occupational & Environmental Medicine. 2015;57(7):779–84. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000452
9. Kovoov P, Lee AKY, Carrozzi F, Wiseman V, Byth K, Zecchin R et al. Return to Full Normal Activities Including Work at Two Weeks After Acute Myocardial Infarction. The American Journal of Cardiology. 2006;97(7):952–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.040
10. Fiabane E, Giorgi I, Candura SM, Argentero P. Return to work after coronary revascularization procedures and a patient's job satisfaction: A prospective study. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2015;28(1):52–61. DOI: 10.2478/s13382-014-0313-5
11. Mirmohammadi SJ, Sadr-Bafghi SM, Mehrparvar AH, Gharavi M, Davari MH, Bahaloo M et al. Evaluation of the return to work and its duration after myocardial infarction. ARYA atherosclerosis. 2014;10(3):137–40. PMID: 25161683
12. Mehrdad R, Ghadiri Asli N, Pouryaghoub G, Saraei M, Salimi F, Nejati M. Predictors of early return to work after a coronary artery bypass graft surgery (CABG). International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2016;29(6):947–57. DOI: 10.13075/ijom.1896.00798
13. Scafa F, Calsamiglia G, Tonini S, Lumelli D, Lanfranco A, Gentile E et al. Return to Work After Coronary Angioplasty or Heart Surgery: A 5-Year Experience With the "CardioWork" Protocol. Journal of Occupational & Environmental Medicine. 2012;54(12):1545–9. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3182677d54
14. Isaa K, Coudrot M, Sabry MH, Cerisier A, Lamaud M, Robin C et al. Return to work after acute ST-segment elevation myocardial infarction in the modern era of reperfusion by direct percutaneous coronary intervention. Archives of Cardiovascular Diseases. 2010;103(5):310–6. DOI: 10.1016/j.acvd.2010.04.007
15. Waszkowska M, Szymczak W. Return to work after myocardial infarction: a retrospective study. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2009;22(4):373–81. DOI: 10.2478/v10001-009-0033-4
16. Bhattacharyya MR, Perkins-Porras L, Whitehead DL, Steptoe A. Psychological and clinical predictors of return to work after acute coronary syndrome. European Heart Journal. 2006;28(2):160–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl440
17. Monpere C, Francois G, Du Noyer CR, Phan Van J. Return to work after rehabilitation in coronary bypass patients. Role of the occupational medicine specialist during rehabilitation. European Heart Journal. 1988;9(Suppl L):48–53. DOI: 10.1093/eurheartj/9.suppl_L.48

18. Nielsen FE, Sørensen HT, Skagen K. A prospective study found impaired left ventricular function predicted job retirement after acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;57(8):837–42. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2003.12.022
19. Mustafah NM, Kasim S, Isa MR, Hanapiah FA, Abdul Latif L. Predicting return to work following a cardiac event in Malaysia. *Work*. 2017;58(4):481–8. DOI: 10.3233/WOR-172646
20. Abbas AE, Brodie B, Stone G, Cox D, Berman A, Brewington S et al. Frequency of returning to work one and six months following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(11):1403–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.08.014
21. Lamberti M, Ratti G, Gerardi D, Capogrosso C, Ricciardi G, Fulgione C et al. Work-related outcome after acute coronary syndrome: Implications of complex cardiac rehabilitation in occupational medicine. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2016;29(4):649–57. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00643
22. Huichan-Muñoz V, Justiniano-Cordero S, Solís-Hernández JL, Rodríguez-Ábrego G, Millán-Hernández E, Rojano-Mejía D. Return to work in patients with heart disease after cardiac rehabilitation. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*. 2016;54(2):159–63. PMID: 26960042
23. Worcester MU, Elliott PC, Turner A, Pereira JJ, Murphy BM, Le Grande MR et al. Resumption of Work After Acute Coronary Syndrome or Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(5):444–53. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.10.093
24. Biering K, Nielsen TT, Rasmussen K, Niemann T, Hjøllund NH. Return to Work after Percutaneous Coronary Intervention: The Predictive Value of Self-Reported Health Compared to Clinical Measures. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49268. DOI: 10.1371/journal.pone.0049268
25. Petrie KJ, Weinman J, Sharpe N, Buckley J. Role of patients' view of their illness in predicting return to work and functioning after myocardial infarction: longitudinal study. *BMJ*. 1996;312(7040):1191–4. DOI: 10.1136/bmj.312.7040.1191
26. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, Day A, Hicks N, Volmink J et al. Depression and Anxiety As Predictors of Outcome After Myocardial Infarction. *Psychosomatic Medicine*. 2000;62(2):212–9. DOI: 10.1097/00006842-200003000-00011
27. Yaghoubi A, Tabrizi J-S, Mirinazhad M-M, Azami S, Naghavi-Behzad M, Ghojzadeh M. Quality of Life in Cardiovascular Patients in Iran and Factors Affecting It: A Systematic Review. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2012;4(4):95–101. DOI: 10.5681/JCVTR.2012.024
28. de Jonge P, Zuidersma M, Bultmann U. The presence of a depressive episode predicts lower return to work rate after myocardial infarction. *General Hospital Psychiatry*. 2014;36(4):363–7. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.03.006

Małgorzata Pińska¹, Danuta Sorysz², Magdalena Frączek-Jucha³, Paweł Kruszc⁴, Beata Róg¹⁰, Jacek Myć⁴, Agata Krawczyk-Ożóg², Bartosz Sobień⁵, Katarzyna Stopyra-Pach⁶, Agnieszka Sarnecka⁵, Maciej Stąpór⁷, Agnieszka Olszanecka⁸, Karolina Golińska-Grzybała⁹, Jadwiga Nessler¹, Andrzej Gackowski¹

¹ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Coronary Disease and Heart Failure, Krakow, Poland

² Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, 2nd Department of Cardiology, Krakow, Poland

³ Jagiellonian University Medical College, Faculty of Health Sciences, Department of Emergency Medical Care, Krakow, Poland

⁴ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Krakow, Poland

⁵ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Cardiovascular Disease, Krakow, Poland

⁶ John Paul II Hospital, Department for Diagnostics, Krakow, Poland

⁷ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Interventional Cardiology, Krakow, Poland

⁸ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, 1st Department of Cardiology, Interventional Electrophysiology and Arterial Hypertension, Krakow, Poland

⁹ The John Paul II Hospital, Noninvasive Cardiovascular Laboratory, Krakow, Poland

¹⁰ The John Paul II Hospital, Krakow, Poland

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND LEFT ATRIUM SIZE IN PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS

Aim	Aortic stenosis increases left atrial (LA) pressure and may lead to its remodeling. This can cause supraventricular arrhythmia. The aim of this study was to determine if the size of the LA and the presence of atrial fibrillation are related to the prognosis of patients with aortic stenosis.
Material and methods	Clinical evaluation and standard transthoracic echocardiographic studies were performed in 397 patients with moderate to severe aortic stenosis.
Results	In all patients, LA dimension above the median (≥ 43 mm) was associated with a significantly higher risk of death [HR 1.79 (CI 1.06–3.03)] and a LA volume above the median of 80 ml was associated with a significantly higher risk of death [HR 2.44 (CI 1.12–5.33)]. The presence of atrial fibrillation was significantly associated with a higher risk of death ($p < 0.0001$). The presence of atrial fibrillation [HR 1.69 (CI 1.02–2.86)], lower left ventricular ejection fraction [HR 1.23 (CI 1.04–1.45)], higher NYHA heart failure class [HR 4.15 (CI 1.40–13.20)] and renal failure [HR 2.10 (CI 1.31–3.56)] were independent risk factors of death in patients in aortic stenosis.
Conclusion	The size and volume of the LA and the occurrence of atrial fibrillation are important risk factors for death in patients with aortic stenosis. The presence of renal dysfunction, low left ventricular ejection fraction, high NYHA functional class and atrial fibrillation are independent risk factors of poor prognosis in patients with aortic stenosis.
Keywords	Aortic stenosis; left atrium; atrial fibrillation; echocardiography; aortic valve
For citations	Małgorzata Pińska, Danuta Sorysz, Magdalena Frączek-Jucha, Paweł Kruszc, Beata Róg, Jacek Myć et al. The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients With Aortic Stenosis. <i>Kardiologia</i> . 2023;63(12):66–71. [Russian: Маггожата Пиньска, Данута Сориш, Магдалена Фрончек-Юха, Павел Крушек, Беата Рог, Яцек Мыч и др. Прогностическое значение фибрилляции предсердий и размеров левого предсердия у пациентов с аортальным стенозом. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):66–71].
Corresponden author	Małgorzata Pińska. E-mail: mpinska89@gmail.com

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common acquired heart valve disease. It is estimated that one in eight people over 74 yrs of age has at least moderate AS [1]. Increased valvular resistance causes pressure overload of the left ventricle (LV), resulting in increased LV end-diastolic pressure, myocardial hypertrophy, and diastolic and systolic dysfunction. As a consequence, left atrial (LA) pressure increases, leading to LA remodeling and supraventricular arrhythmia, including atrial fibrillation (AF) [2, 3]. It is still unclear whether the size of the left atrium (LA) and the presence of AF are significantly related to the prognosis of patients with AS. Rusinaru and co-researchers demonstrated

that LA enlargement in patients with sinus rhythm appears to be a significant predictor of mortality risk [4]. Another study performed by Safaryan et al. showed that the LA size and the E/e ratio seemed to be related with poor outcome in patients with unoperated AS [5]. The current study assessed the significance of atrial fibrillation and LA size in the Krakow registry of patients with aortic stenosis (KRAK-AS).

Material and methods

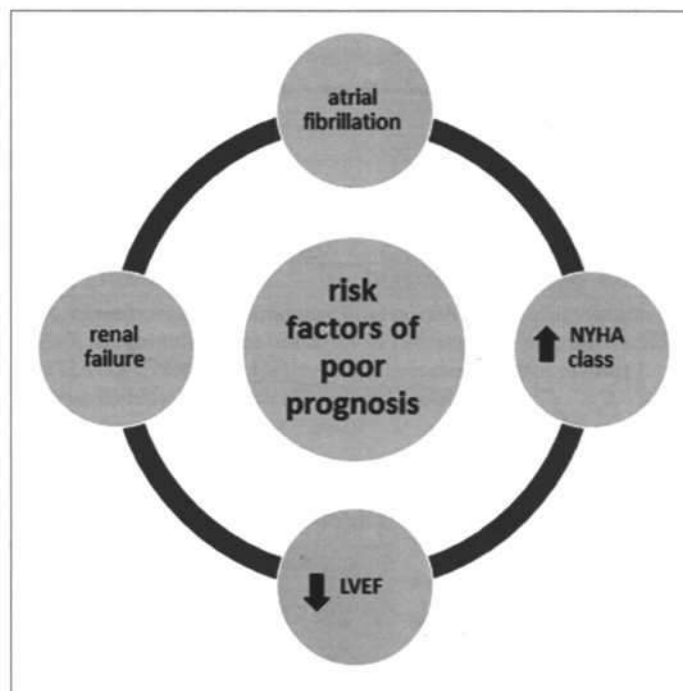
The Krakow KRAK-AS registry was completed from July to October 2016 in the echocardiographic laboratories of the associated departments and outpatient clinics and

included 397 patients, who were included in the study. This was a prospective observational study performed as part of the registry of patients with aortic stenosis. The study was performed after obtaining approval from the Ethics Committee of the Jagiellonian University Collegium Medicum in Krakow (ethic statement number: 122.6120.66.2015 dated April 30, 2015). Patients with concomitant moderate or severe disease of other than the aortic valve were excluded from the study. The study included all consecutive patients in whom at least isolated, moderate AS was diagnosed, i.e., mean gradient ≥ 20 mmHg and/or aortic valve area indexed to the body surface area (AVAi) below $0.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Only 1% of eligible patients did not agree to participate in the study. All included patients gave written, informed consent.

A standard transthoracic echocardiographic study was performed. This included the LA parameters: LA diameter obtained in a parasternal long axis view; LA volume (LAV) obtained in apical 4-chamber and 2-chamber views. The LA surface area indexed volume (LAVI) was calculated. The left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was calculated by the Simpson method. AS severity was assessed based on the aortic valve area (AVA) and AVAi, with these areas calculated on the basis of the continuity equation for fluids. The mitral inflow pattern was also recorded. In patients with sinus rhythm, the parameters of the diastolic function of the VL were analyzed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography (ASE) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) [6]. The following parameters were used to assess the diastolic function: LAVI, peak velocities of the E and A waves of mitral influx, and the mitral annular velocity was assessed by tissue Doppler echocardiography (TDE) in 4-chamber apical view (e' medial and e' lateral). The study endpoint was death from any cause at a 3-yr follow-up from the date of inclusion. The patients with moderate AS who developed a severe stage of the defect during follow-up were transferred to a severe AS group.

Statistical analysis was performed using JMP® software (version 16.2.0. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). $p < 0.05$ was considered statistically significant. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of the data distributions. Values of continuous variables with normal distribution are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), and values of variables with non-normal distribution are presented as median and interquartile range. The ranges of values of individual parameters of the LA size were initially divided using the median, and then, the cut-off points having the maximum sensitivity and specificity in predicting death were determined using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves method. To identify the p value for particular subgroups in Table 1, the Kruskal-Wallis test for continuous variables and likelihood-ratio test for nominal variables were used. The post hoc analyses were performed using the Steel-Dwass method

Central illustration. The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients with Aortic Stenosis



and the Bonferroni correction for continuous and nominal parameters, respectively. Univariate and multivariate Cox survival analyses were performed, depending on the severity of AS and the treatment method, i.e., surgical or conservative. A Kaplan-Meier analysis of the risk of death in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation was also performed.

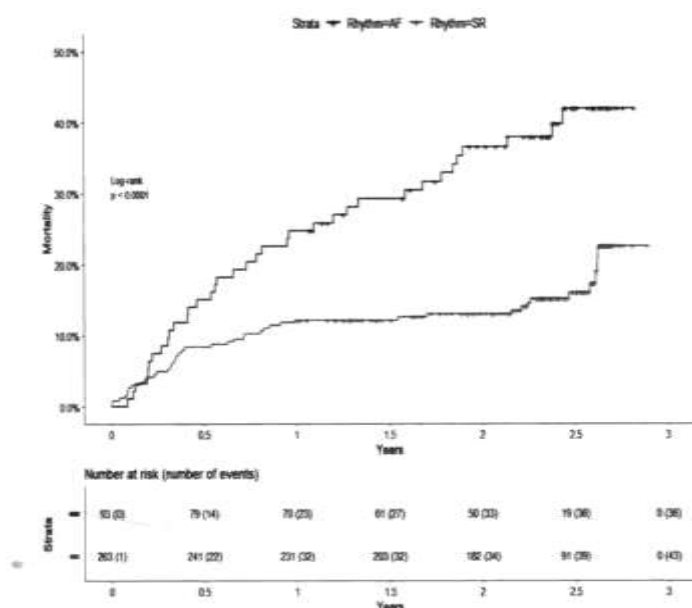
Chronic kidney disease was defined as kidney damage with $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ that persisted for more than 3 months. The LV mass, mass of the LV indexed to the body surface area (LVMI) and relative wall thickness (RWT) were calculated and proved to be comparable in the group of patients with sinus rhythm and AF.

Results

Patients with severe AS, i.e., $\text{AVAi} < 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and/or mean gradient ≥ 40 mmHg, were identified as Group 1. Patients with moderate AS, i.e., AVAi between 0.60 and $0.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and/or mean gradient between 20 and 39 mmHg, were identified as Group 2. In each group, two subgroups were distinguished: patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve implantation (Subgroups 1A and 2A) and patients treated conservatively (Subgroups 1B and 2B). In the group of 288 patients with severe AS, 205 were operated. Of the 109 patients with moderate AS, 31 patients were operated. The reason for aortic valve surgery at this stage of disease were severe symptoms attributed to AS, as other reasons were excluded, or concomitant coronary disease requiring coronary artery bypass grafting.

Table 1 presents the clinical characteristics of patients in each subgroup. AF patients are divided into 2 subgroups:

Figure 1. Kaplan–Meier analysis of the risk of death in patients with sinus rhythm (SR, light line) or with atrial fibrillation (AF, dark line; operated and non-operated subgroups combined)



paroxysmal AF or permanent AF (this subgroup consisted of patients with persistent and permanent AF). The patients who underwent surgery were younger compared to the patients treated conservatively (median age 69 (60–77) yrs vs. 81 (74; 85) yrs). The reasons for the conservative treatment were numerous comorbidities, frailty syndrome, or the patient's lack of consent to surgical treatment. In all groups, a comparable proportion of men and women was observed. Body surface area was also comparable in all groups. There were no significant differences between groups in the prevalence of hypertension and diabetes, while in

conservatively treated patients, chronic kidney disease was more frequent (32%). The LV mass in patients with sinus rhythm was 238 g (193;301), LVMI was 128 g/m² (103;150), and RWT was 0.52 (0.44;0.59). Among patients with AF the LV mass was 231 g (193;306), LVMI was 127 g/m² (103;147), and RWT 0.51 (0.42–0.59).

The highest percentage of patients with AF, both paroxysmal and permanent, occurred in the group of patients with severe AS that was treated medically. These patients also had the highest median LA dimensions, i.e., LAV and LAVI.

In all patients, regardless of the severity of AS, a LA dimension greater than median (≥ 43 mm), was associated with a significantly higher risk of death [hazard ratio (HR) 1.79 (95% confidence interval (CI) 1.06–3.03); $p = 0.0303$]. Similarly, LAV above the median of 80 ml was associated with a >2 fold higher risk of death [HR 2.44 (CI 1.12–5.33); $p = 0.0253$]. LAVI significance was at the borderline of significance [HR 1.02 (CI 1.00–1.03); $p = 0.045$].

In an analysis of the entire study group, the presence of AF (permanent or paroxysmal) was significantly associated with a higher risk of death. When AF was observed, mortality in the 3-yr follow-up reached 42%; when sinus rhythm was present, mortality was 22.5% ($p < 0.0001$) (Fig. 1).

Analogous results were observed in the subgroups of operated and non-operated patients, but the results were only significant in the operated subgroup. In the operated subgroup, mortality was 31.3% in patients with AF and 21.8% in patients with sinus rhythm ($p = 0.028$). In the non-operated subgroup, mortality was 29.0% in patients with AF and 20.6% in patients with sinus rhythm ($p = 0.53$) (Fig. 2).

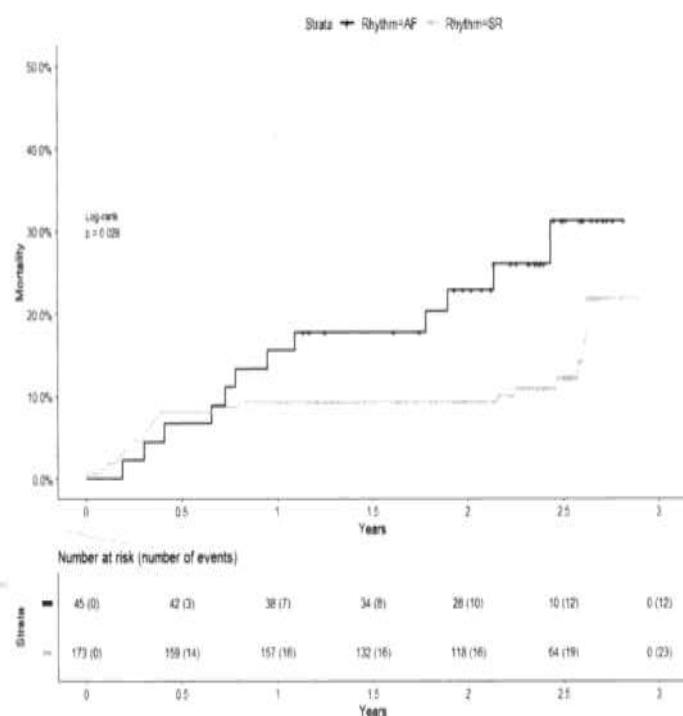
Of the entire study group, 47.9% of patients with AF and who had not been operated on died during the 3-yr follow up, while only 26.1% of patients with AF who underwent surgery

Table 1. Clinical data of patients in each subgroup

Variable	Severe AS. Operated (1A, n=205)	Severe AS. Not operated (1B, n=83)	Moderate AS. Operated (2A, n=31)	Moderate AS. Not operated. (2B, n=78)	P*
Age (yrs)	71 (65–79) 1B	81 (74–85) 1A,2B,2A	69 (60–77) 1B	74 (58–81) 1B	<0.0001
Male	112 (55)	41 (49)	17 (55)	45 (58)	0.7593
Permanent AF	29 (15) 1B	22 (30) 1A, 2B	4 (14)	9 (12) 1B	0.0222
Paroxysmal AF	13 (7)	12 (16) 2A	0 (0) 1B	5 (7)	0.0126
LVEF (%)	60 (53–65) 1B,2B	55 (45–62) 1A,2B	60 (50–65)	63 (57–68) 1A,1B	0.0001
LA (mm)	42 (39–47) 1B	46 (41–53) 1A	43 (38–50)	43 (39–47)	0.0081
LAV (ml)	81 (53–104) 2A	86 (66–117) 2A,2B	36 (17–74) 1A,1B	62 (32–89) 1B	0.0005
LAVI (ml/m ²)	45 (31–57)	52 (38–62) 2A,2B	26 (12–44) 1B	38 (25–53) 1B	0.0013
NYHA class	2 (2–3) 2B	2 (2–3) 2B	2 (1–3)	1 (0–2) 1A,1B	<0.0001
BSA (m ²)	1.9 (1.7–2.0)	1.8 (1.7–2.0)	1.9 (1.8–2.0)	1.9 (1.7–2.0)	0.9449
Hypertension	149 (78)	62 (84)	18 (64)	55 (74)	0.1942
Diabetes mellitus	28 (14)	11 (13)	5 (16)	7 (9)	0.3311
Renal dysfunction	29 (15) 1B	24 (32) 1A,2A	2 (7) 1B	14 (19)	0.0057

Data are number (percentage) or median and interquartile range. *Among group p values were calculated using the Kruskal–Wallis test for continuous variables and likelihood-ratio test for nominal variables. 1A,1B,2A,2B subgroup number against which statistical significance was obtained by post hoc analysis. AF, atrial fibrillation; AS, aortic stenosis; BSA, body surface area; LA, left atrium; LAV, LA volume; LAVI, LA volume index; LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure.

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of the risk of death in patients with sinus rhythm (SR, light line) and atrial fibrillation (AF, dark line) in patients with AS that underwent surgery



died during this period. Survival in the group with sinus rhythm was comparable regardless of type of treatment. The mortality rate in this group was 16.3% among patients not operated and 14.3% among those operated.

In all patients with sinus rhythm, both the LA dimension below the ROC cut-off point (45 mm) and the LAV below the ROC cut-off point (76 ml) were associated with a significantly lower risk of death in the 3-yr follow-up [HR 0.34 (CI 0.17–0.68); $p = 0.002$ and HR 0.23 (CI 0.06–0.83); $p = 0.025$, respectively].

In the subgroup of patients with severe AS who underwent surgical treatment (subgroup 1A), the presence of paroxysmal AF and the size of LAV and LAVI were associated with a greater risk of death. Moreover, the results showed that diagnosed chronic renal failure, right ventricular systolic pressure (RVSP) above the median (>37.5 mmHg), and the progressive degree of the New York Heart Association (NYHA) functional class of heart failure were factors that increased the risk of death. However, a greater LVEF was a factor that reduced the risk of death. The presence of sinus rhythm in patients with greater LVEF was an important protective factor (Table 2). Age has not been found to have a significant impact on the risk of death in this group of patients.

In the subgroup of patients with moderate AS who underwent surgery (subgroup 2A), the parameters of the LA size and the type of heart rhythm did not have a statistically significant prognostic importance.

Table 2. Univariate analysis of the risk of death in patients with severe AS that underwent surgery

Variable	HR (95% CI)	p
Sinus rhythm	0.43 (0.21 - 0.89)	0.0219
Renal dysfunction	3.06 (1.47 - 6.36)	0.0028
RVSP ≥ 37.50 mmHg	3.06 (1.32 - 12.27)	0.0146
LAV ≥ 81 ml	1.03 (1.01 - 1.06)	0.0124
LAVI ≥ 45 ml/m ²	1.05 (1.01 - 1.10)	0.0129
NYHA class (1 class increment)	1.91 (1.17 - 3.32)	0.0082
LVEF (10% decrement)	0.96 (0.94 - 0.99)	0.0043

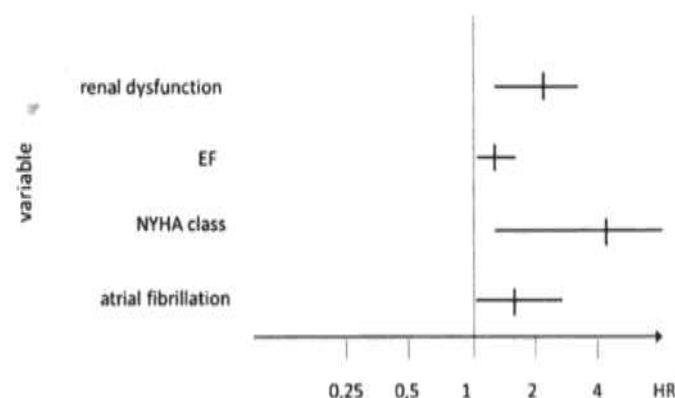
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LAV, left atrium volume; LAVI, left atrium volume index; LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure; RVSP, right ventricular systolic pressure.

Table 3. Multivariate analysis of the risk of death in patients with aortic stenosis (all groups combined)

Variable	Condition	HR (95% CI)	p
Renal dysfunction	present/absent	2.10 (1.31 - 3.56)	0.0024
LVEF (%)	10% decrement	1.23 (1.04 - 1.45)	0.0151
NYHA class	1 class increment	4.15 (1.40 - 13.20)	0.0126
Atrial fibrillation	present/absent	1.69 (1.02 - 2.86)	0.0429

LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure.

Figure 3. Multivariate analysis of the risk of death in patients with aortic stenosis (all groups combined, see in the text for how variables were chosen). EF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure



Multivariate analysis showed that the presence of AF, lower LVEF, higher NYHA class of heart failure, and renal failure were independent risk factors of death in these patients (Fig. 3, Table 3).

Diastolic dysfunction was found in 27 out of 108 patients with sinus rhythm (25%), and due to this small number of patients, a prognostic analysis was not performed.

Discussion

The incidence of both AS and AF typically increases with age. The object of this study was to determine the prognostic

significance of AF coexistent with AS. The study revealed that this is a common phenomenon. In a group of 397 patients in the KRAK-AS registry, AF was found in 23.6% (16.1% permanent, 7.5% paroxysmal); thus, the problem occurred in every fourth patient. Moreover, the prevalence of AF was higher in patients with a more advanced stage of AS. In patients with severe AS, 26.4% of patients had AF, compared to 16.5% of patients with moderate AS.

In other studies, AF was even more prevalent. Stortecky et al. showed that severe aortic stenosis accompanied AF in 33.7% of patients [7]. Other studies have shown that AF can coexist with AS in as many as 50% of cases [8, 9]. On the other hand, in a study by Philippart et al. that analyzed a group of patients with AF, 32% of the patients had concomitant AS [10].

The current results confirm that AF is a risk factor for death in long-term follow-up of AS patients, both in operated patients and in persons treated medically. The consequences of AF are not only deteriorating heart efficiency, worse exercise tolerance, chest pain, fainting, and stroke, but also increased risk of bleeding resulting from anticoagulation [11].

All variables used in the univariate analysis were taken to construct a multivariate Cox survival analyses. It is notable that when the size of the LA exceeded the median, even in sinus rhythm patients, this factor was associated in the univariate analysis with an increased risk of death among the entire group of patients. This was true regardless of the severity of AS and the treatment strategy. However, in the multivariate analysis, increased LA size was not been found to be an independent risk factor for death. This may have been due to the fact that atrial enlargement and AF are related, and the presence of rhythm type was a stronger predictor of death than LA size. Also, the RVSP variable appeared not to be statistically significant during multivariate analysis. This may have been due to the fact that this variable was not assessable in some patients.

Losi with colleagues examined the estimated LA volume (eLAVI) and showed that a high eLAVI was independently associated with an increased risk of adverse cardiovascular events [12]. Their study, however, was based only on patients with asymptomatic, mild, or moderate AS, while patients with severe AS or symptomatic were not included. In the study of Naito and colleagues, the relationship between LAVI and postoperative AF in patients with severe AS was analyzed [13]. They concluded that the LAVI assessment may be a useful tool to gauge the risk of AF occurrence after aortic valve replacement. However, the significance of this parameter in predicting other postoperative outcomes has not been clearly defined.

In a study by Morimoto et al., the minimum LA volume index (LAVI_{min}) was assessed echocardiographically at the end of diastole, i.e., just before mitral valve closure, and the clinical symptoms in patients undergoing aortic valve replacement surgery due to severe stenosis were analyzed [14]. LAVI_{min} after aortic valve replacement was significantly higher in symptomatic

patients compared to asymptomatic patients. This confirms the association of AS severity with LA overload and dilatation. LA enlargement also correlates with the severity of LV diastolic dysfunction and is also a predictor of cardiovascular events, such as AF and stroke [15]. The study of Benjamin et colleagues also showed that the risk of death was significantly higher in case of previously diagnosed AF. Therefore, in the overall assessment of patients with AS, it is worth paying attention, not only to the leading heart rhythm, but also to the size of the LA and LV diastolic function. These may indicate risk of supraventricular arrhythmia and further complications, including an increased risk of death. These complications may affect both patients undergoing surgery and those treated medically.

LA dimensions may be related to the severity of the AS and the amount of LV remodeling and these may be mechanisms underlying the prognosis of AS. Increased valve resistance causes pressure overload of the LV, impaired LV relaxation, hypertrophy and fibrosis. As a result, gradually diastolic and systolic LV dysfunction occurs leading to increased LV end-diastolic pressure. The concomitant LA pressure increase causes both LA dilatation and dysfunction [16] [16]. Thus, LA anatomical and functional status can be a marker reflecting the severity and stage of the aortic stenosis syndrome. O'Connor et al analyzed 52 patients with severe AS and 20 healthy people matched for sex, heart rate, BSA, and blood pressure. Systolic and late diastolic LA strain were significantly reduced in patients with AS compared with controls [17]. Atrial fibrillation is a consequence of these above pathophysiological mechanisms, and, thus, it could be used as a simple, binary marker of the severity of AS. The results of the current study support the concept of using this marker as a part of a prognostic evaluation.

The advancement of the aortic valve defect, indirectly through left ventricular diastolic dysfunction, may play a role in the AF pathomechanism. AF, LV diastolic dysfunction, and LA enlargement are not currently considered in the European guidelines as markers of the clinical stage of AS, but LV diastolic dysfunction has appeared in American recommendations for AS stages assessment [18]. Further studies could provide additional evidence supporting inclusion of these parameters to the prognostic evaluation in patients with AS. This could become an additional argument in favor of surgery in moderate AS, before advanced changes in the atrial myocardium, arrhythmic consequences, and increased mortality risk occur.

Limitations of the study

The analyzed data were based on a registry. The registry includes reports of echocardiographic examinations performed in various laboratories. Thus, the data could have been affected by methodological differences in the measurements. The limited number of patients in some subgroups could also have decreased the significance of the analyses.

Conclusions

The size and volume of the LA and AF are important risk factors for death in patients with AS. The presence of renal dysfunction, LVEF, a high NYHA functional class of heart failure, and AF are independent risk factors of poor prognosis in patients with AS. Further longitudinal studies are needed to assess if patients with moderate AS and a first episode of AF, along with the presence of diastolic dysfunction or moderate LA dilatation, could benefit from early invasive treatment.

Acknowledgements

We would like to express gratitude

to all physicians that participated in the registry:

Sylvia Drapisz, Maciej Bagieński, Jakub Baran, Marta Hlawaty, Oksana Trębacz, Katarzyna Holcman, Agnieszka Skrzypek, Izabela Karch, Jakub Podolec, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Paweł Iwaszczuk, Anna Furman-Niedziejko, Barbara Zawiślak, Magdalena Kaźnica-Wiatr, Michał Harańczyk, Monika Smaś-Suska, Szymon Mleczko, Wiktoria

Wojciechowska, Natalia Dłużniewska, Wojciech Płazak, Adam Moskal, Joanna Pudło, Urszula Czubek, Agnieszka Żygadło, Barbara Biernacka-Fialkowska, Jolanta Rzucidło-Resil, Klaudia Knap, Piotr Kusak, Paweł Prochownik, Ewa Kwiecień, Sylwia Wiśniowska-Śmialek, Anna Kablak-Ziembicka, Andrzej Kmita, Anna Kozynacka, Aleksander Zeliaś, Daniel Rzeźnik, Ilona Palka, Izabella Górkiewicz-Kot, Ireneusz Stopa, Joanna Wrzosek, Karolina Golińska-Grzybala, Karolina Dzierwa, Leszek Wrotniak, Łukasz Niewiara, Małgorzata Poręba, Władysław Dąbrowski, Mateusz Brózda, Ewa Wicher-Muniak, Justyna Blaut-Jurkowska, Leszek Drabik, Monika Dzieciuch-Rojek, Marta Szukstul, Tomasz Lubarda, Wojciech Magoń, Jadwiga Nessler, Lidia Tomkiewicz-Pająk, Bogusław Kapelak, Krzysztof Bartuś, Piotr Podolec, Małgorzata Konieczńska, Jacek Legutko, Marek Rajzer.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 24/10/2023

REFERENCES

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
2. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ et al. Left Atrial Size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(12):2357–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.048
3. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: Comparison with other measures of diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1995;8(1):37–47. DOI: 10.1016/S0894-7317(05)80356-6
4. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Maréchaux S, Tribouilloy C. Left Atrial Volume and Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e006615. DOI: 10.1161/JAHA.117.006615
5. Safaryan V.I., Zotova I.V., Koroleva O.S., Tipteva T.A., Zateyshchikov D.A. The left atrium remodeling is associated with adverse outcomes in unoperated degenerative aortic stenosis. *Journal of Clinical Practice*. 2018;9(2):12–9. [Russian: Сафарян В.И., Зотова И.В., Королева О.С., Типтева Т.А., Затеищikov Д.А. Ремоделирование левого предсердия ассоциировано с неблагоприятными исходами при неоперированном дегенеративном аортальном стенозе. *Клиническая практика*. 2018;9(2):12–9]. DOI: 10.17816/clinpract09212-19
6. 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
7. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA et al. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis: Impact on Clinical Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(1):77–84. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000124
8. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact on Clinical and Valve-Related Outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3009–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837807
9. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW et al. 2-Year Follow-Up of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Self-Expanding Valve Prosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1650–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.044
10. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1822–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv163
11. Amin A, Houmsse A, Ishola A, Tyler J, Houmsse M. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna Journal of Medicine*. 2016;6(1):8–16. DOI: 10.4103/2231-0770.173580
12. Losi M-A, Mancusi C, Midtbø H, Saeed S, De Simone G, Gerds E. Impact of estimated left atrial volume on prognosis in patients with asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2019;297:121–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.10.004
13. Naito Y, Yamazaki K. Preoperative left atrial volume index predicts postoperative atrial fibrillation in patients with severe aortic valve stenosis. *Journal of Anesthesia*. 2013;27(5):699–704. DOI: 10.1007/s00540-013-1594-8
14. Morimoto J, Hozumi T, Takemoto K, Wada T, Maniwa N, Kashiwagi M et al. Preoperative left atrial minimum volume as a surrogate marker of post-operative symptoms in senile patients with aortic stenosis who underwent surgical aortic valve replacement. *Journal of Cardiology*. 2019;74(4):366–71. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.04.003
15. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835–41. DOI: 10.1161/01.CIR.92.4.835
16. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:704762. DOI: 10.3389/fcvm.2021.704762
17. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Piérard LA, Lancellotti P. Impact of Aortic Valve Stenosis on Left Atrial Phasic Function. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(8):1157–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.029
18. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72–227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923

Мисан И. А.¹, Аришева О. С.^{1,2}, Гармаш И. В.^{1,2}, Кабельо Ф. Р.¹, Кобалава Ж. Д.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова ДЗМ», Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Изучить частоту встречаемости и влияние неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на клинические исходы пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ДХСН).
Материал и методы	Включено 338 пациентов с ДХСН, NYHA II–IV функциональный класс (S1, 2% мужчин, средний возраст $72,8 \pm 11,7$ лет), артериальная гипертензия (АГ) у 90%, инфаркт миокарда у 37%, фибрилляция предсердий у 64%, хроническая болезнь почек (ХБП) у 42%, сахарный диабет 2 типа (СД2) у 35%, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<40\%$ у 27%). НАЖБП диагностировали на основании клинических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021). Стадию стеатоза печени определяли с помощью метода транзитной эластометрии, с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP – controlled attenuation parameter, S, дБ/м) при помощи аппарата FibroScan. Пороговые значения CAP <294 дБ/м соответствовали степени стеатоза – S0, 295–309 дБ/м – S1, 310–330 дБ/м – S2, ≥ 331 дБ/м – S3.
Результаты	НАЖБП диагностирована у 28,9% пациентов. Больные были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли лица с ДХСН и НАЖБП ($n=98$ (28,9%), 50,0% мужчин), в группу 2 – с ДХСН без НАЖБП ($n=240$ (71,0%), 51,6% мужчин). Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами НАЖБП у обследуемых пациентов являлись: уровень систолического артериального давления ≥ 130 мм рт. ст. (отношение шансов (ОШ) 3,700; $p < 0,001$), наличие в анамнезе СД2 (ОШ 2,807; $p < 0,005$), окружность талии >111 см (ОШ 2,530; $p < 0,012$). Пациенты с уровнем CAP ≥ 331 дБ/м (S3) характеризовались более неблагоприятным прогнозом в течение 2-летнего периода наблюдения в отношении комбинированного показателя неблагоприятного исхода (общая смертность + повторная госпитализация) (Кривые Каплана–Мейера – Log-Rank $p=0,035$).
Выводы	НАЖБП выявлена почти у трети пациентов, госпитализированных с ДХСН. АГ, СД2 и абдоминальное ожирение ассоциировались с высоким риском развития НАЖБП. Однако лишь выраженный стеатоз (S3) являлся независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов в течение 2-летнего периода после поправки на известные факторы риска.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; неалкогольная жировая болезнь печени; транзитная эластометрия; FibroScan; контролируемый параметр затухания ультразвука; стеатоз; прогноз
Для цитирования	Misan I.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Cabello F.R., Kobalava Z.D. Prevalence and Prognostic Value of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients Hospitalized With Decompensated Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):72–76. [Russian: Мисан И.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Кабельо Ф.Р., Кобалава Ж.Д. Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):72–76].
Для цитирования	Мисан Ирина Александровна. E-mail: irina.misan20@gmail.com

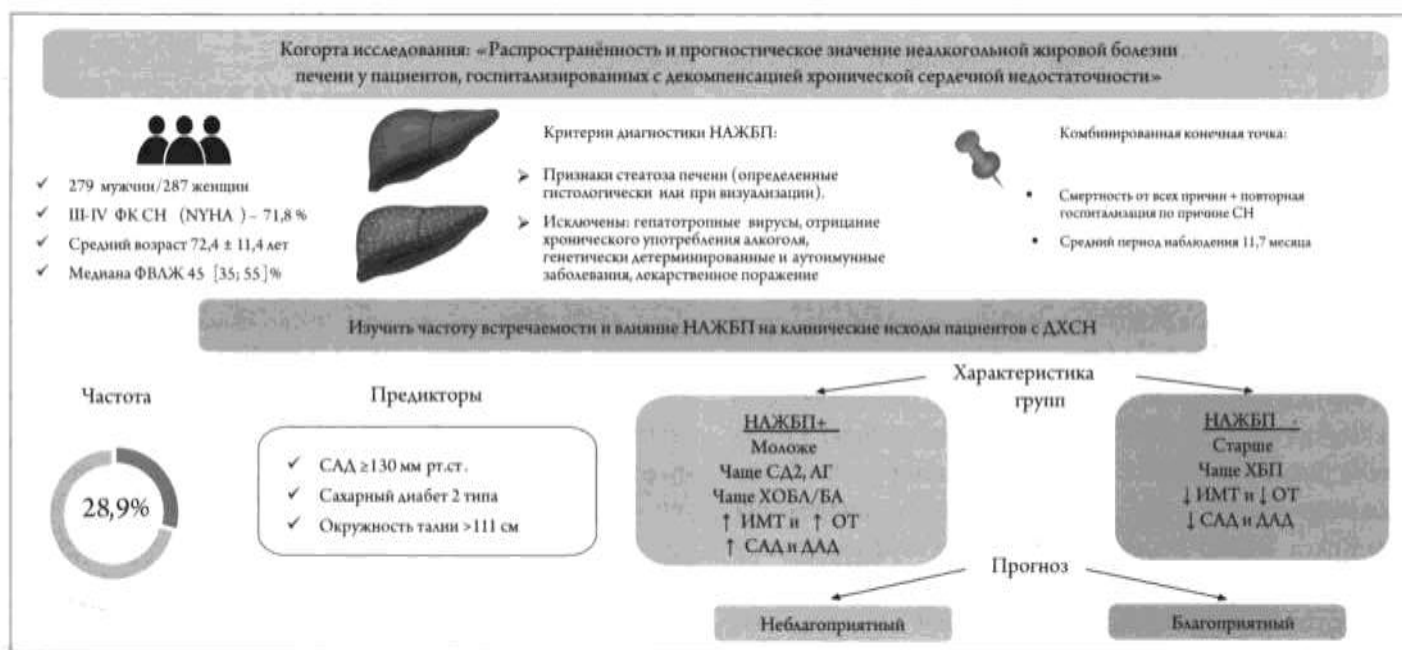
Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и заболевания печени являются одними из наиболее частых причин заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. За последние несколько десятилетий неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала ведущей в этиологии хронических заболеваний печени, ее общая распространенность увеличилась в 5 раз и колеблется от 24

до 30% в зависимости от исследуемой популяции и метода, используемого для установления диагноза [3]. Анализ частоты встречаемости НАЖБП в Российской Федерации, по данным проведенных исследований, показал рост заболеваемости с 27,0% в 2007 г. до 37,3% в 2014 г. [4].

Доказана независимая связь НАЖБП с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (включая сердечную недостаточность – СН), с развитием

Центральная иллюстрация. Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности



ФК СН (NYHA) – классификация хронической сердечной недостаточности по функциональному классу, в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, ФВАЖ – фракция выброса левого желудочка, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, СН – сердечная недостаточность, ДХСН – декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, СД2 – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

более неблагоприятного прогноза [5]. Предполагается, что ХСН и НАЖБП имеют общие факторы риска и патофизиологические процессы развития и прогрессирования (например, фиброз органов, системное воспаление низкой активности) и могут иметь некоторые потенциальные корреляции [6]. Известно, что наличие НАЖБП у больных ХСН существенно ухудшает прогноз и течение СН [7]. Однако проведенные ранее исследования, посвященные комплексной оценке НАЖБП и ее влияния на течение и прогноз при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ДХСН), весьма немногочисленны и представлены данными зарубежной литературы [8–10].

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение распространенности, клинических ассоциаций и прогностического значения НАЖБП у пациентов с ДХСН.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование было включено 338 пациентов (51,2% мужчин, средний возраст 72,7±11,7 лет), госпитализированных с ДХСН, NYHA II–IV функциональный класс.

Декомпенсация СН диагностирована в соответствии с действующими рекомендациями [11]. НАЖБП диа-

гностировали на основании клинических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021) [4].

Критериями исключения из исследования были: другие хронические заболевания печени (аутоиммунные заболевания печени, вирусные гепатиты и др.), терминальная почечная недостаточность, острый коронарный синдром или инсульт давностью менее месяца, значительное употребление алкоголя в анамнезе (>210 мл этанола в неделю для мужчин, >140 мл в неделю для женщин) и/или алкогольный эксцесс перед госпитализацией, использование препаратов, которые могут способствовать развитию стеатоза (тамоксифен, кортикостероиды, химиотерапия), онкология, правосторонний гидроторакс, напряженный асцит, выраженный когнитивный дефицит, иммобилизация.

У всех пациентов при поступлении производилась оценка общего состояния, симптомов сердечной недостаточности, физическое обследование, степень стеатоза печени (СП) определяли методами транзитной эластографии, с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP – Controlled attenuation parameter, S, дБ/м) при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике. Пороговые значения CAP <294 дБ/м соответствовали степени

СП 0 – S0, 295–309 дБ/м – S1, 310–330 дБ/м – S2, более 331 дБ/м – S3 [12].

Оценку долгосрочных клинических исходов проводили методом структурированного телефонного опроса через 3, 6, 12, 24 месяца. В качестве конечной точки оценивали суммарный показатель общей смертности и повторных госпитализаций.

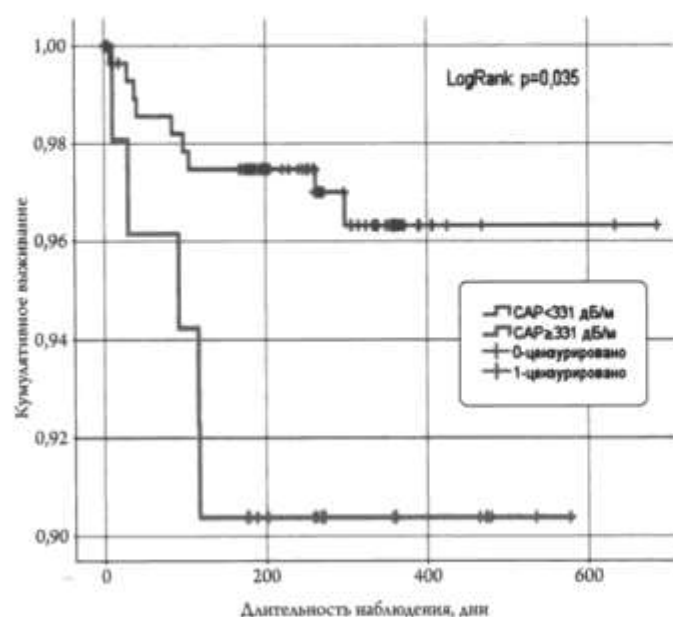
Статистическую обработку данных проводили с использованием Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Для оценки прогностической значимости разных методов (в качестве непрерывной и дискретной величины) в отношении риска наступления переменных интереса использовали одно- и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Выбор включенных в модели переменных осуществляли с учетом их клинической значимости.

Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике. Пациентов включали в исследование после подписания ими информированных согласий.

Результаты

Большинство обследованных имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ) – 90,2%, фибрилляцию предсердий (ФП) – 64,4%, абдоминальное ожирение – 90,5%, хроническую болезнь почек (ХБП) – 42,3%, ожирение – 42,6%, сахарный диабет 2 типа (СД2) – 35,2%, фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$ – 28%, НАЖБП – 28,9%. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Рисунок 1. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность + повторная госпитализация) в зависимости от значения САР



В зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП больные были разделены на 2 группы. В группу 1 включено 98 пациентов с ДХСН и НАЖБП, в группу 2 – 240 больных с ДХСН без НАЖБП.

Средний возраст пациентов с НАЖБП был статистически значимо ниже, чем в группе без НАЖБП ($69,9 \pm 11,3$ против $73,9 \pm 11,3$ лет, $p=0,004$), в группе 1 чаще диагностировалось ожирение ($60,2\%$ против $35,4\%$, $p<0,001$), СД2 ($48,9\%$ против $29,6\%$, $p<0,001$), АГ ($94,8\%$ против $88,3\%$, $p=0,050$) и ХБП ($51,0\%$ против $38,7\%$, $p=0,018$), были статистически значимо выше показатели систолического артериального давления (САД) (134 (117 ; 150) против 123 (108 ; 140) мм рт. ст., $p=0,001$) и диастолического давления (ДАД) (75 (66 ; 83) против 71 (63 ; 80), мм рт. ст., $p=0,054$), регистрировались более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) ($36,4$ (33 ; 41) против 30 (26 ; 33) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p<0,001$) и окружности талии (ОТ) ($118,1 \pm 11,9$ против $104,9 \pm 14,3$ см, $p<0,001$), чем у пациентов 2 группы соответственно (табл. 1).

Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что предикторами НАЖБП у обследуемых пациентов являлись: уровень САД ≥ 130 мм рт. ст. (ОШ 3,700; $p<0,001$), наличие в анамнезе СД2 (ОШ 2,807; $p<0,005$), ОТ > 111 см (ОШ 2,530; $p<0,012$).

При помощи анализа кривых выживаемости Каплана–Мейера нами было выявлено, что пациенты с уровнем САР ≥ 331 дБ/м (S3) характеризовались более неблагоприятным прогнозом в течение 2-летнего периода наблюдения в отношении комбинированного показателя неблагоприятного исхода (общая смертность + повторная госпитализация) (Log-Rank $p=0,035$) (рис. 1).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что выраженный стеатоз печени (САР ≥ 331 дБ/м – S3) был независимо связан с повышенным риском развития комбинированного неблагоприятного исхода [отношение рисков (ОР) 4,04, 95% ДИ: 1,14–14,32, $p=0,031$], после поправки на возраст, пол, ИМТ, наличие АГ и СД2 в анамнезе, уровень глюкозы натощак.

Обсуждение

Данная работа является одним из первых проспективных исследований, проведенных в Российской Федерации с целью оценки распространенности и прогностического значения НАЖБП у пациентов с ДХСН. По полученным нами данным, НАЖБП была выявлена почти у трети пациентов, госпитализированных с ДХСН. Пациенты с НАЖБП и ДХСН были моложе, однако относились к одной возрастной группе и имели более высокое бремя кардиометаболических сопутствующих заболеваний, включая ожирение, СД2, ГБ, а также чаще страдали ХБП и ХОБЛ или БА по сравнению с группой с ДХСН

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов (n=338)

Параметр	Общая группа	Группа 1 (пациенты с ХСН и НАЖБП)	Группа 2 (пациенты с ХСН без НАЖБП)	P
Пол (м/ж), n (%)	173 (51,2)/165 (48,8)	49 (50)/49 (50)	124 (51,6)/116 (48,3)	0,111
Возраст, годы	72,8±11,7	69,9±11,3	73,9±11,6	0,046
Длительность СН, годы	2 (1; 5)	2 (1; 5)	1 (0,5; 5)	0,941
ФК СН, NYHA, n (%) II/ III/ IV	95 (28,1)/ 174 (51,4)/69 (20,4)	33 (33,7)/ 47 (47,9)/18 (18,4)	62 (25,8)/ 127 (52,9)/51 (21,2)	0,187
ФВЛЖ <40, n (%)	92 (27,2)	25 (25,5)	67 (27,9)	0,098
АГ, n (%)	305 (90,2)	93 (94,8)	212 (88,3)	0,050
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	169 (50,0)	44 (44,9)	125 (52,0)	0,850
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	126 (37,3)	36 (36,7)	90 (37,5)	0,787
ФП, n (%)	218 (64,4)	60 (60,1)	158 (65,8)	0,207
Периферический атеросклероз, n (%)	37 (10,9)	15 (15,3)	22 (9,2)	0,749
СД2, n (%)	119 (35,2)	48 (48,9)	71 (29,6)	<0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, n (%)	51 (15,1)	18 (18,4)	33 (13,8)	0,046
Хроническая болезнь почек, n (%)	143 (42,3)	50 (51,0)	93 (38,7)	0,018
Хроническая анемия, n (%)	69 (20,4)	18 (18,4)	51 (21,3)	0,540
Курение, n (%)	61 (18)	22 (22,4)	39 (16,3)	0,818
ИМТ	31,2 (27,3; 35,1)	36,4 (32,9; 40,6)	30,1 (26,3; 33,4)	<0,001
Ожирение, n (%)	144 (42,6)	59 (60,2)	85 (35,4)	<0,001
Окружность талии, см	105 (96; 116)	118 (110; 125)	103 (96; 114)	<0,001
Окружность талии >80/94 см, n (%)	306 (90,5)	97 (98,9)	209 (87,1)	<0,001
САД, мм рт. ст.	126 (111; 144)	136 (121; 153)	123 (108; 140)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	71 (64; 81)	75 (67; 83)	70 (63; 79)	0,013

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом Me (Q25; Q75), среднего стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%). СН – сердечная недостаточность; NYHA (II–IV) – классификация ХСН по функциональному классу (ФК), в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

без НАЖБП. Полученные нами данные согласуются с литературой [10, 11]. Наличие в анамнезе ГБ, СД2 и абдоминального ожирения у обследуемых нами пациентов ассоциировались с более высоким риском развития НАЖБП. Это свидетельствует о том, что предикторами НАЖБП у пациентов с ДХСН являлись те же факторы, что и в общей популяции.

В настоящее время НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы, накоплены данные в пользу взаимосвязи НАЖБП с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [5].

При анализе наших данных было выявлено, что у пациентов с выраженным стеатозом печени (S3), определяемым с помощью ТЭ, в 4 раза чаще развивались неблагоприятные комбинированные исходы (общая смертность от всех причин + повторная госпитализация), в течение 2-летнего периода наблюдения, даже после поправки на возможные факторы риска.

Полученные нами результаты не противоречат данным двух проспективных исследований, проведенных в Италии. Первое включало 264 пациента с СН (средний

возраст 83±9 лет, 51,1% мужчин, длительность наблюдения составила 58 месяцев – 4,8 года), второе – 212 пациентов с СН (средний возраст 82±9 лет, со сроком наблюдения 1 год). Было выявлено, что наличие НАЖБП было связано с повышенным риском смертности от всех причин (скорректированное ОР 1,82, 95% ДИ: 1,22–2,81, p<0,005), а также с 5-кратным увеличением риска повторной госпитализации по любой причине в течение 1 года (скорректированное ОР 5,05, 95% доверительный интервал 2,78–9,10, p<0,0001), даже после поправки на установленные факторы риска и потенциальные искажающие факторы [13, 14].

Ограничения исследования связаны с относительно коротким сроком наблюдения (12 месяцев) лишь в одном клиническом центре.

Выводы

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП, выявленной с помощью ТЭ, среди пациентов с ДХСН. Выявлено, что выраженный стеатоз (S3) у пациентов, госпитализированных с ДХСН, являлся независимым

предиктором неблагоприятного комбинированного клинического исхода (общая смертность + повторная госпитализация). Эти данные подтверждают необходимость систематического скрининга НАЖБП для оценки тяжести стеатоза печени у пациентов с ДХСН, а также проведение дальнейших клинических исследований в таких группах пациентов в сочетании с изучением ос-

новных патогенных путей для определения потенциальных терапевтических целей и улучшения долгосрочных исходов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2
3. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesa CM, Toma MM, Bustea C et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics*. 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. [Russian: Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1):4–52]. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-185-1-4-52
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
6. Correale M, Tricarico L, Leopizzi A, Mallardi A, Mazzeo P, Tucci S et al. Liver disease and heart failure. *Panminerva Medica*. 2020;62(1):26–37. DOI: 10.23736/S0031-0808.19.03768-6
7. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Therapeutic Archive*. 2022;94(2):216–53. [Russian: Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216–53]. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
8. Zhang Z, Wang P, Guo F, Liu X, Luo T, Guan Y et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(9):3959–69. DOI: 10.1177/0300060518782780
9. Minhas AMK, Jain V, Maqsood MH, Pandey A, Khan SS, Fudim M et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Heart Failure, and Long-Term Mortality: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(12):101333. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101333
10. Minhas AMK, Bhopalwala HM, Dewaswala N, Salah HM, Khan MS, Shahid I et al. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With in-Hospital Outcomes in Primary Heart Failure Hospitalizations With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(8):101199. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101199
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
12. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(3):185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
13. Valbusa F, Bonapace S, Agnoletti D, Scala L, Grillo C, Arduini P et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0173398. DOI: 10.1371/journal.pone.0173398
14. Valbusa F, Agnoletti D, Scala L, Grillo C, Arduini P, Bonapace S et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;265:162–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.129

Костомаров А. Н., Симоненко М. А., Федотов П. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Цель	Выявить предикторы, ассоциированные с прогнозом пациентов из листа ожидания трансплантации сердца (ЛОТС), соответствующих 2-му классу по UNOS.
Материал и методы	Проведена ретроспективная оценка базы данных ЛОТС за период с 2010 по 2021 год. В исследование были включены пациенты ($n=162$), которые на момент включения в ЛОТС соответствовали 2-му классу UNOS и достигли конечной точки: смерть, трансплантация сердца (ТС) или исключение из ЛОТС в связи с улучшением состояния. Средний возраст составил 48 ± 13 (от 11 до 67) лет, 80% ($n=130$) – мужчины, индекс массы тела – $24,9 \pm 4,4$ кг/м ² . Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=131$) – вышедшие из ЛОТС (улучшение функционального класса ХСН), а также сохранившие 2-й класс по UNOS до ТС; 2-я группа ($n=31$) – пациенты, перешедшие из 2-го в 1Б/1А класс UNOS или умершие во время нахождения в ЛОТС.
Результаты	Во 2-й группе больных по сравнению с 1-й наблюдалось более низкое систолическое АД – 100 ± 17 мм рт. ст. и 107 ± 17 мм рт. ст. соответственно ($p=0,03$). В 1-й группе по сравнению со 2-й было большее число пациентов с ожирением – 29 (22%) против 1 (3%) ($p=0,02$). Результаты лабораторных показателей: абсолютное число лимфоцитов в крови ($2,0 \pm 0,7 \times 10^9/L$ и $1,6 \pm 0,9 \times 10^9/L$, $p=0,03$), содержание альбумина в сыворотке крови (42 ± 5 г/л и 40 ± 6 г/л, $p=0,03$), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) в крови ($16 \pm 4\%$ и $18 \pm 4\%$, $p=0,01$); концентрация натрия в крови (139 ± 4 и 136 ± 4 ммоль/л, $p=0,009$). У больных из 2-й группы было большее исходное легочно-сосудистое сопротивление ($4,0 \pm 2,4$ ед. Вуда, против $3,2 \pm 1,4$ ед. Вуда, $p=0,01$). Была разработана прогностическая модель ($p<0,001$) для определения вероятности прогноза в ЛОТС. Чувствительность модели – 75%, специфичность – 67%. Высокое ЛСС является предиктором, ухудшающим прогноз в ЛОТС; большее содержание натрия и альбумина в сыворотке крови увеличивает шансы благоприятного исхода в ЛОТС.
Заключение	В период ожидания ТС у 19% пациентов, соответствующих 2-му классу по UNOS, ухудшилось состояние (перешли в UNOS 1 или умерли). Наибольшее значение для прогнозирования лучшего исхода в ЛОТС у пациентов, соответствующих 2-му классу UNOS, имеют: более высокое содержание натрия и альбумина в сыворотке крови, низкое легочно-сосудистое сопротивление.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; лист ожидания трансплантации сердца; трансплантация сердца; прогноз
Для цитирования	Kostomarov A.N., Simonenko M.A., Fedotov P.A. Predictors Associated With Prognosis of Patients on the Waiting List for Heart Transplantation. Kardiologiya. 2023;63(12):77–81. [Russian: Костомаров А.Н., Симоненко М.А., Федотов П.А. Факторы, ассоциированные с прогнозом у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца. Кардиология. 2023;63(12):77–81].
Автор для переписки	Костомаров Артем Николаевич. E-mail: art-kostomarov@yandex.ru

Введение

ХСН является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире, за последние 16 лет отмечается увеличение числа больных ХСН с 4,9 до 8,5% [1]. Единственным эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН является трансплантация сердца (ТС) [2]. Смертность в листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) составляла в 2013 г – 12%, в 2020 г – 7,5% [3].

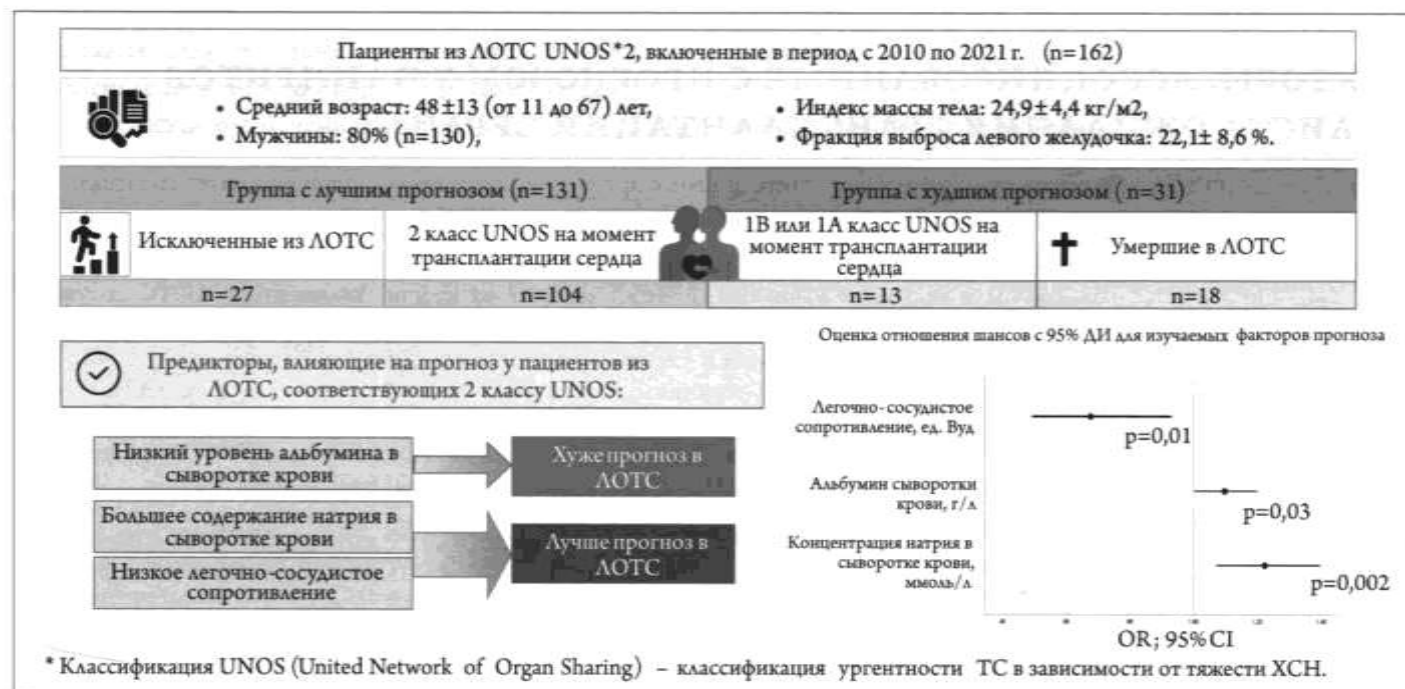
Пациенты UNOS 2 являются гетерогенной группой больных с неоднозначным долгосрочным прогнозом. В настоящее время разработанных шкал для оценки прогноза пациентов с терминальной ХСН на популяции РФ не существует, а использование зарубежных шкал носит ориентировочный характер и не отличается высокой точностью у пациентов в России [4, 5].

При оценке выживаемости части пациентов из ЛОТС без инотропной поддержки было выявлено, что продолжительность их жизни может быть сопоставима со средней выживаемостью больных после ТС [6]. Поиск предикторов лучшего или худшего прогноза этих больных является важной задачей, что сможет повысить выживаемость больных в ЛОТС за счет своевременной трансплантации у больных с худшим прогнозом и снижения числа преждевременных трансплантаций у пациентов с сохраненными резервами эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

Для ретроспективного исследования использована база данных ЛОТС, собранная в период с 2010 по 2021 год.

Центральная иллюстрация. Факторы, ассоциированные с прогнозом у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца



ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца, ТС – трансплантация сердца.

Критерии включения в исследование: пациенты из ЛОТС, которые на момент включения в ЛОТС имели 2-й класс UNOS и достигли конечной точки: смерть, трансплантация сердца, исключение из ЛОТС в связи с улучшением состояния.

Средний возраст пациентов составил 48 ± 13 (от 11 до 67) лет, преобладали мужчины – 80% (n=130), индекс массы тела (ИМТ) $24,9 \pm 4,4$ кг/м², фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – $22,1 \pm 8,6$ %, конечно-диастолический объем (КДО) – 272 [59; 771] мл, расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДАА) – 49 ± 15 мм рт.ст., систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) – $1,3 \pm 0,5$ см, исходное легочно-сосудистое сопротивление (ЛССисх) – $3,3 \pm 1,7$ ед. Вуда.

Проведена ретроспективная оценка клинических, инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, кардиореспираторное тестирование, катетеризация правых камер сердца) и лабораторных данных, терапии сердечной недостаточности на момент включения в ЛОТС.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., USA) и SPSS Statistics 26 (IBM, USA). Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего ($M \pm sd$) для нормального распределения или значения медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ])

для распределения, отличного от нормального. Эффект сдвига и достоверность различий (p) оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела–Уолиса и Манна–Уитни для независимых выборок (исследование было поисковым, поправка на множественные сравнения не применялась), Фридмана и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Бинарная логистическая регрессия построена методом пошагового исключения, представлена в виде уравнения и блотограммы (Forest plot). Также результаты бинарной классификации были получены с помощью метода ROC-анализа. Для анализа вероятности наступления события от временного фактора были использованы метод и кривая Каплана–Майера.

Результаты

В исследование включены 162 пациента, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=131) – пациенты, вышедшие из ЛОТС (улучшение ФК ХСН) и сохранившие 2-й класс UNOS при исходе ТС; 2-я группа (n=31) – пациенты, умершие в ЛОТС, а также перешедшие из 2-го в 1B или 1A класс UNOS за время наблюдения в ЛОТС (рис. 1).

Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1 в дополнительных материалах на сайте издания.

Среди причин ХСН в обеих группах преимущественно наблюдалось большее число пациентов с ИБС и ДКМП. При сравнении групп по этиологии ХСН бы-

ли выявлены статистически значимые различия по ИБС (68 (53%) против 11 (36%), $p=0,05$).

Во второй группе пациентов по сравнению с первой наблюдалось более низкое систолическое АД (АДс) 100 ± 17 мм рт.ст. и 107 ± 17 мм рт.ст., соответственно, ($p=0,03$), диастолическое АД значимо не различалось в обеих группах.

В первой группе по сравнению со второй отмечалось большее число пациентов с ожирением – 29 (22%) против 1 (3%), $p=0,02$.

По лабораторным показателям были значимые различия между группами по следующим показателям: абсолютное число лимфоцитов в крови ($2,0 \pm 0,7 \times 10^9/L$ и $1,6 \pm 0,9 \times 10^9/L$, $p=0,03$), содержание альбумина в сыворотке крови (42 ± 5 г/л и 40 ± 6 г/л, $p=0,03$), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) – ($16 \pm 4\%$ и $18 \pm 4\%$, $p=0,01$); концентрация натрия в крови (139 ± 4 ммоль/л и 136 ± 4 ммоль/л, $p=0,009$).

Срок нахождения в ЛОТС в группе пациентов с лучшим прогнозом составил от 1 дня до 18 месяцев, в группе с худшим прогнозом – от 3 дней до 18 месяцев. Среднее время наблюдения до исхода в ЛОТС в обеих группах сравнения не отличалось.

По результатам корреляционного анализа была построена прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии для каждого показателя в отдельности, определены доверительные интервалы, уровень значимости фактора (модель 1, рис. 2). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$\text{Модель 1: } P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \\ z = -29,8 - 0,4 \times \text{ХЛССисх} + 0,21 \times \text{XNa} + 0,1 \times \text{Хальб},$$

где P – вероятность лучшего прогноза в ЛОТС (%), ХЛССисх – исходное ЛСС (ед. Вуд), XNa – концентрация натрия в крови (ммоль/л), Хальб – концентрация альбумина в крови (г/л). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). На рисунке 2 сопоставлены значения отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель 1.

Пороговое значение логистической функции P (модели 1) было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза у пациентов в ЛОТС и значения логистической регрессионной функции, составила $0,8 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,7–0,9).

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 81%. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали лучшему прогнозу у пациентов в ЛОТС. По результатам анализа ROC-кривых была определена чувствительность и специфичность модели 1: 75% и 67% соответственно.

Рисунок 1. Распределение пациентов из ЛОТС по группам согласно критериям включения

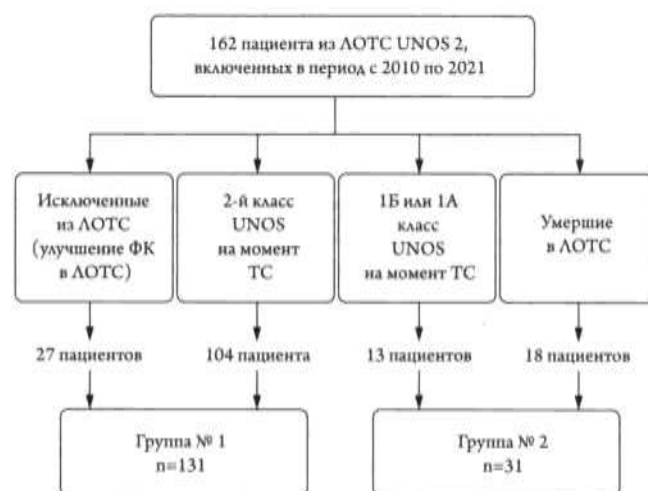
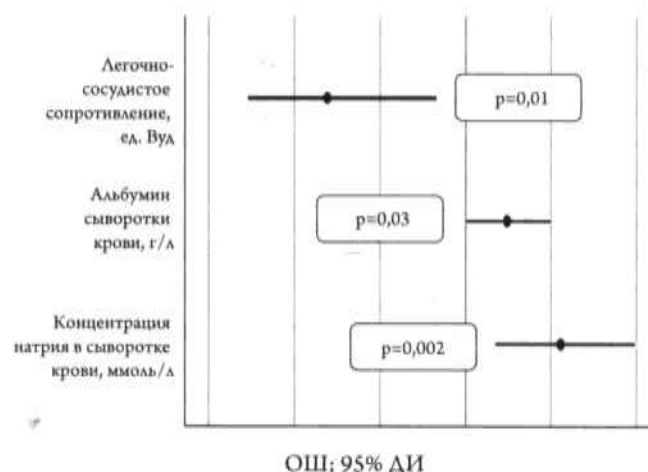


Рисунок 2. Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов прогноза, вошедших в модель 1



По результатам логистической регрессии можно определить влияние факторов на исход в ЛОТС: высокое легочно-сосудистое сопротивление (ЛСС) является предиктором, ухудшающим прогноз в ЛОТС; большее содержание натрия и альбумина в сыворотке крови увеличивает шансы благоприятного исхода в ЛОТС.

Модель рассчитана для прогноза исхода пациентов в ЛОТС в течение 18 месяцев. Заявленный способ прогнозирования, разработанный с помощью множественной логистической регрессии, содержит только рутинные лабораторные показатели и обеспечивает качественную оценку прогноза в пределах категорий: средний срок до события в ЛОТС составил 5 месяцев (от 1 дня до 18 месяцев).

Обсуждение

Прогностическая модель служит шагом для дальнейшего исследования по выявлению среди пациентов, во-

шедших в ЛОТС, больных с возможной стабилизацией и выходом из ЛОТС. Это позволит снизить число преждевременных ТС, увеличить доступность донорских органов для более тяжелых пациентов и снизить смертность в ЛОТС.

По результатам анализа, выполненного в данной работе, у ряда пациентов наблюдался тяжелый клинический статус, в том числе обусловленный правожелудочковой (ПЖ) сердечной недостаточностью. Данная группа пациентов характеризовалась худшим прогнозом. В исследованиях доказано, что дисфункция ПЖ является сильным независимым и дополнительным фактором риска худшего прогноза в общей популяции пациентов с ХСН [7]. Тяжесть состояния пациентов из ЛОТС также характеризовали такие показатели, как гипонатриемия, меньшее содержание альбумина в крови, низкие значения АД, большее значение ЛСС и больший объем диуретической терапии.

Известно, что низкий уровень альбумина вносит негативный вклад во многие клинические проявления ХСН, включая поддержание коллоидно-осмотического давления, влияние на микроваскуляризацию, транспорт различных субстанций, антиоксидантную и антитромботическую функции и активность ферментов. Тенденция к снижению сывороточного альбумина может указывать на худший исход пациентов с ХСН [8]. Гипоальбуминемия является сильным предиктором смертности пациентов. В нашей работе процент больных с гипоальбуминемией был низким, статистически значимых различий по данному фактору выявлено не было.

Гипонатриемия является распространенным нарушением электролитного баланса среди пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, маркером тяжести заболевания и предиктором неблагоприятных исходов у данных пациентов [9]. В данной работе были выявлены статистически значимые различия в группах при оценке гипонатриемии (в группе худшего прогноза 13% пациентов, в группе лучшего прогноза – 2%). Большая частота применения ацетазоламида и внутривенного фуросемида в группе 2 связана с большей выраженностью ПЖ недостаточности у этих больных, чему соответствуют данные инструментального обследования: асцит, гепатомегалия, меньший показатель TAPSE, большая выраженность ТН. При регрессионном анализе показатели, характеризующие работу ПЖ, были незначимыми по сравнению с гипонатриемией. Это объясняется тем, что гипонатриемия является отражением не только тяжести ПЖ-сердечной недостаточности, но и систолической дисфункции ЛЖ, выраженности диуретической терапии, почечной дисфункции [10].

Были получены данные о большем числе пациентов с ожирением в группе больных с лучшим прогнозом.

Многочисленные публикации доказали, что существует статистически значимое преимущество в выживаемости у пациентов с ожирением и ССЗ, в том числе с сердечной недостаточностью [11].

Низкое АД при ХСН может быть обусловлено несколькими причинами: низкая сердечная функция, гиповолемия (чаще всего вызванная применением диуретиков), вазодилатация, связанная с лечением, и измененная вазореактивность, ассоциированная с сопутствующими заболеваниями (например, сахарный диабет 2 типа) [12]. По данным литературы, увеличение исходного АДс на каждые 10 мм рт.ст. является защитным фактором, уменьшающим риск смертности [13]. Низкий уровень давления – важный параметр, который ограничивает титрование препаратов для лечения пациентов с ХСН, ухудшает прогноз пациентов, что может быть связано с гипоперфузией органов и тканей на фоне низкого АД [13].

По результатам нашего анализа пациенты из ЛОТС в группе с худшим прогнозом имели большее ЛСС. Легочная гипертензия (ЛГ) является прогностическим фактором смертности от всех причин в группе больных с сердечной недостаточностью, повышение РСДЛА на 5 мм рт.ст. связано с увеличением риска смерти на 6% [14]. Вероятно, у пациентов с ХСН и тяжелой ЛГ происходит раннее ремоделирование сосудов, вызывая реактивную или «посткапиллярную ЛГ с прекапиллярным компонентом», что оказывает влияние на функцию ПЖ [15].

Выводы

1. В период ожидания ТС у 19% пациентов, соответствующих 2-му классу по UNOS, состояние ухудшилось (пациенты перешли в UNOS I или умерли).
2. Больные с прогрессированием ХСН во время нахождения в ЛОТС исходно имели более тяжелый клинический статус.
3. Для определения прогноза пациентов из ЛОТС была построена простая бинарная логистическая модель. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на прогноз у пациентов из ЛОТС, соответствующих 2 классу UNOS, являются: низкое содержание натрия и альбумина в сыворотке крови, высокое ЛСС (на момент включения в ЛОТС).

Ограничение исследования

Исследование является ретроспективным, одноцентровым. Лечение больных осуществлялось специалистами по сердечной недостаточности, использование модели было рассчитано на пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию. Требуется дальнейшее исследование в данном направлении с учетом объема выборки и малого числа пациентов в группе с худшим прогнозом.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Разработка нового подхода оценки течения и прогноза пациентов с ХСН при трансплантации сердца»

на основе анализа микрочастиц и свободно-циркулирующей ДНК», ЕГИСУ № 122012600245-1.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. 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
3. Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(3):8-34. [Russian: Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(3):8-34]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34
4. Prokopova L.V., Sitnikova M.Yu. Calculator "Available prognosis" - method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;58(5S):30-6. [Russian: Проколова Л.В., Ситникова М.Ю. Калькулятор «Доступный прогноз» – способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(5S):30-6]. DOI: 10.18087/cardio.2438
5. Prokopova L.V., Kashuba S.M., Galenko V.L., Fedotov P.A., Smirnov B.I., Sitnikova M.Yu. Role of simple clinico-laboratory parameters in one-year prediction of LVEF HF course in the epoch of high-tech methods of health care: the available prognosis study. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(3):137-44. [Russian: Проколова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л., Федотов П.А., Смирнов Б.И., Ситникова М.Ю. Роль простых клинико-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз». Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16(3):137-44]
6. Hoercher KJ, Nowicki ER, Blackstone EH, Singh G, Alster JM, Gonzalez-Stawinski GV et al. Prognosis of patients removed from a transplant waiting list for medical improvement: Implications for organ allocation and transplantation for status 2 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135(5):1159-66. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.017
7. Poeschner A, Chatranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W et al. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1225-36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.013
8. Khazova E.V., Bulashova O.V., Amirov N.B. Hypoalbuminemia and chronic heart failure. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(4):80-5. [Russian: Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Гипоальбуминемия и хроническая сердечная недостаточность. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(4):80-5]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).80-85
9. Madan VD, Novak E, Rich MW. Impact of Change in Serum Sodium Concentration on Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure and Hyponatremia. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):637-43. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961011
10. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(10):1139-46. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs099
11. Simonenko M. Obesity paradox in heart failure: A matter of debate. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(16):1748-50. DOI: 10.1177/2047487319861473
12. Cautela J, Tartiere J, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1357-65. DOI: 10.1002/ehf.1835
13. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91-100. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91-100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014
14. Szejewski BR, Elder DHJ, Shearer F, Jack D, Choy AMJ, Pringle SD et al. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):162-7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr159
15. Dzudie A, Kengne AP, Thienemann F, Sliwa K. Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004843. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004843

Копьева К. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕЗЕРВА МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Цель	Изучить роль миокардиального кровотока (MBF) и резерва миокардиального кровотока (MFR) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в течение 12 мес наблюдения.
Материал и методы	В исследование включены 58 пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий и СНсФВ. Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли с помощью иммуноферментного анализа. По данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда оценивали MFR и MBF.
Результаты	Через 12 мес пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (n=11) вошли пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ, во 2-ю группу (n=47) – с благоприятным. При проведении многофакторного анализа уровни NT-proBNP (отношение шансов – ОШ 3,23; 95% доверительный интервал – ДИ 1,76–6,78; p=0,008) и MFR (ОШ 8,09; 95% ДИ 5,12–19,98; p<0,001) оказались независимыми предикторами неблагоприятных исходов. По данным ROC-анализа, уровни MFR $\leq 1,62$ (площадь под кривой AUC=0,827; p<0,001) и NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл (AUC=0,708; p=0,040) можно рассматривать в качестве маркеров прогрессирования СНсФВ. При этом сочетанное определение концентрации NT-proBNP с MFR обладало большей прогностической значимостью (AUC 0,954; p<0,001).
Заключение	Уровни NT-proBNP и MFR могут использоваться в качестве неинвазивных маркеров неблагоприятного течения СНсФВ, при этом их сочетанное определение увеличивает прогностическую значимость.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; резерв коронарного кровотока; прогноз; натрийуретический пептид
Для цитирования	Kopeva K.V. Prognostic Role of Myocardial Flow Reserve in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Kardiologiia. 2023;63(12):82–86. [Russian: Копьева К.В. Прогностическая роль резерва миокардиального кровотока у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2023;63(12):82–86].
Автор для переписки	Кристина Васильевна Копьева. E-mail: Kristin-kop@inbox.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (СН) остается важной проблемой здравоохранения, при этом распространенность патологии ежегодно увеличивается на 1–2% [1]. В последнее время предложена новая теория развития и прогрессирования СН, в основе которой лежит дисфункция коронарных микрососудов [2]. Согласно результатам метаанализа 56 исследований, доля пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов в общей популяции составляет 41%, а у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ее распространенность возрастает до 75–85% [3].

Одним из методов определения абсолютных показателей микроциркуляции является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ДОФЭКТ) миокарда, которая появилась недавно с разработкой нового класса гамма-камер, оснащенных кадмий-цинк-теллуровыми детекторами [4]. Однако роль

параметров миокардиального кровотока (MBF) и резерва миокардиального кровотока (MFR) по данным ДОФЭКТ в стратификации риска прогрессирования СНсФВ до сих пор не оценивалась.

Цель

Изучить роли параметров MBF и MFR у пациентов с СНсФВ и необструктивным поражением коронарных артерий (КА) в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в течение 12 мес наблюдения.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №177 от 30.10.2018 г.).

Критерии включения:

- 1) необструктивное (стеноз <50%) поражение КА;
- 2) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$;
- 3) СНсФВ;

- 4) синусовый ритм;
- 5) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

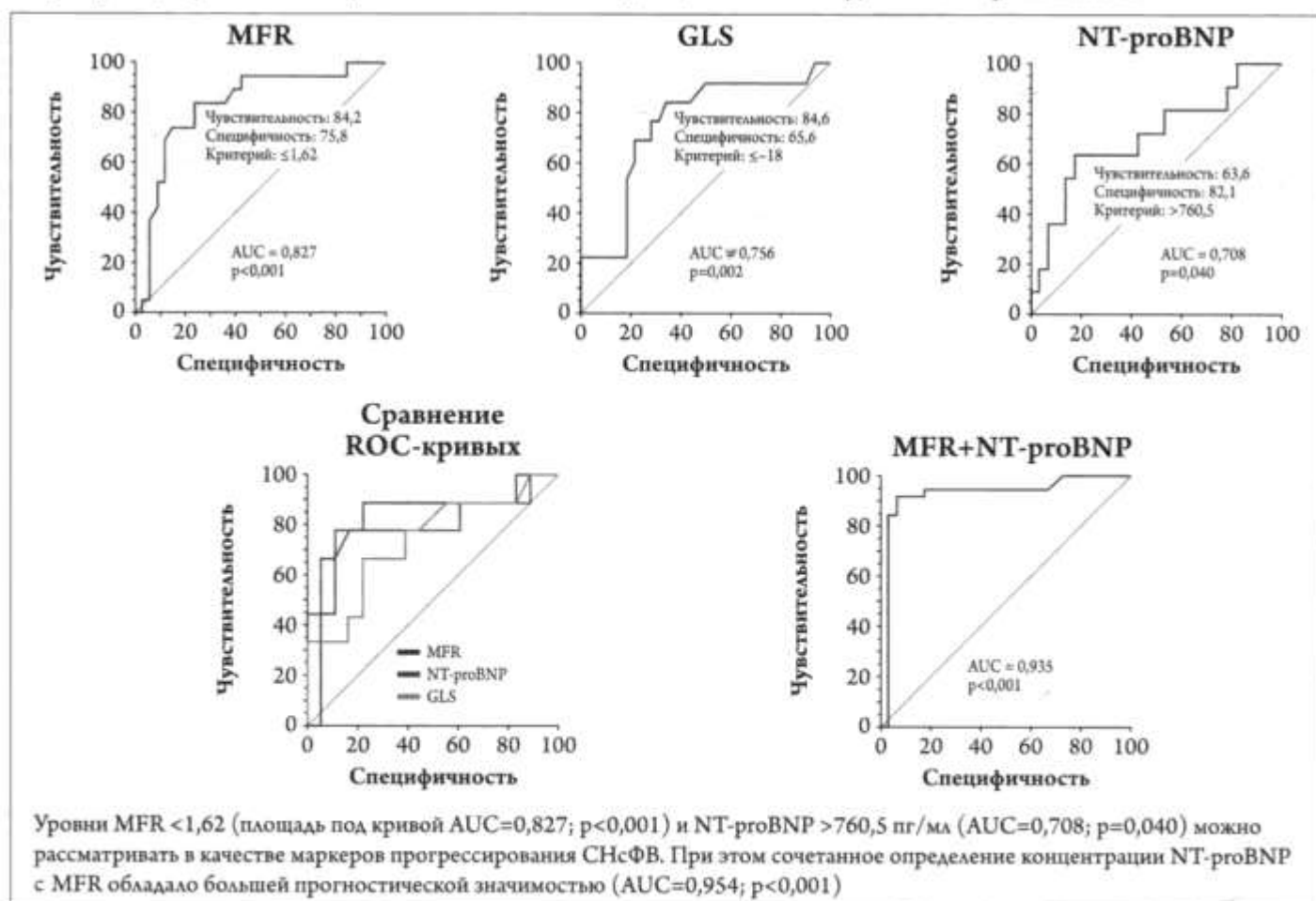
- 1) перенесенный инфаркт миокарда;
- 2) плановая и/или предшествующая реваскуляризация КА;
- 3) атриовентрикулярная блокада II–III степени/синдром слабости синусного узла;
- 4) персистирующая или хроническая фибрилляция/трепетание предсердий;
- 5) недостаточность/стеноз клапанов сердца $\geq$ II степени;
- 6) кардиомиопатии;
- 7) высокая легочная гипертензия ≥ 45 мм рт. ст.;
- 8) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хронической обструктивной болезни легких;
- 9) патология щитовидной железы;
- 10) скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 50 мл/мин/м²;
- 11) печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью;
- 12) острые/хронические воспалительные заболевания сердца;

- 13) уровень гемоглобина < 100 г/дл;
- 14) инсульт в течение 90 дней до включения в исследование;
- 15) ожирение $\geq$ II степени;
- 16) угрожающие жизни неконтролируемые аритмии.

Динамическую ОФЭКТ выполняли по двухдневному протоколу с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозе 260–444 МБк (лучевая нагрузка примерно 6,25 мЗв). Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат (через инфузомат в дозе 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин). По данным дОФЭКТ миокарда определяли параметры кровотока: stress-MBF – кровоток при нагрузке, rest-MBF – кровоток в покое, MFR – резерв миокардиального кровотока.

Для выполнения 2D-трансторакальной эхокардиографии использовали ультразвуковой аппарат Philips Affiniti 70. При анализе показателей ЭхоКГ миокарда ЛЖ оценивали ФВ ЛЖ, конечный систолический и диастолический размеры. Оценка диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ основывалась на 4 основных показателях: lateral e',

Центральная иллюстрация. Чувствительность и специфичность уровней MFR, NT-proBNP, GLS и MFR+NT-proBNP в стратификации риска неблагоприятного течения СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением КА



MFR – резерв миокардиального кровотока; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; GLS – глобальная продольная деформация; КА – коронарные артерии.

среднее отношение E/e' , индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. ДД ЛЖ диагностировали при наличии ≥ 3 аномальных значений показателей. Значение индекса $E/e' > 15$ в состоянии покоя служило критерием повышения давления наполнения ЛЖ. Систolicескую глобальную продольную деформацию (GLS) ЛЖ оценивали с помощью метода 2D-speckle tracking.

Концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «Biomedica».

Неблагоприятные исходы определяли как появление новых или ухудшение симптомов/признаков СН, госпитализации из-за декомпенсации СНсФВ или смерть. Наблюдение проводили в течение 12 мес.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Результаты представляли в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютных и отно-

сительных частот – n (%). Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни, при анализе качественных признаков применяли таблицы сопряженности. Для выявления факторов, влияющих на прогноз, проводили многофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для выявления уровней предикторов неблагоприятного течения СНсФВ использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Через 12 мес наблюдения пациенты были ретроспективно разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 11 больных с неблагоприятным течением СНсФВ, во 2-ю группу – 47 больных с благоприятным течением. Группы были сопоставимы по основным характеристикам, кроме уровня NT-proBNP ($p < 0,001$), который в 1-й группе был в 3,8 раза выше, чем во 2-й группе (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=47)	p
Возраст, годы	62 [54,0; 67,0]	60,0 [53,0; 68,0]	0,124
Мужчины, n (%)	7 (63,6)	29 (60,4)	0,912
Гипертоническая болезнь, n (%)	8 (72,7)	32 (66,7)	0,257
Сахарный диабет, n (%)	3 (27,3)	14 (29,2)	0,863
Общий холестерин, ммоль/л	4,34 [3,76; 5,23]	4,67 [3,98; 5,54]	0,976
ХС ЛНП, ммоль/л	3,19 [1,78; 3,65]	1,65 [1,99; 3,34]	0,457
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07 [0,85; 1,31]	1,06 [0,96; 1,26]	0,896
Триглицериды, ммоль/л	1,69 [1,23; 1,97]	1,67 [1,22; 1,92]	0,235
NT-proBNP, пг/мл	1701,4 [272,4; 2168,1]	284,5 [183,4; 716,7]	<0,001

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2. Эхокардиографические и сцинтиграфические показатели обследованных больных

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=47)	p
ФВ ЛЖ, %	59,5 [56; 62,5]	61 [59; 64]	0,456
КСР ЛЖ, мм	43 [38; 47]	41,5 [36,5; 45,5]	0,544
КДР ЛЖ, мм	56,0 [49,5; 59,0]	54,5 [47,5; 57,5]	0,398
Lateral e' , см/м	5,5 [4,9; 6,7]	7,2 [6,9; 8,01]	0,008
ТР, м/с	2,99 [2,95; 3,21]	2,92 [2,8; 3,11]	0,056
Отношение E/e'	14,5 [13,5; 15,0]	13 [12; 14]	0,041
ЛПИ, мл/м ²	38,3 [35,7; 51,1]	31,48 [29,5; 47,9]	0,021
GLS ЛЖ, %	-14,5 [-12; -18,9]	-19,9 [14; 21,4]	0,003
Stress-MBF, мл/мин/г	1,07 [0,57; 1,22]	1,49 [1,09; 1,71]	0,014
Rest-MBF, мл/мин/г	0,72 [0,52; 1,22]	0,55 [0,47; 0,77]	0,046
MFR	1,19 [0,86; 1,55]	2,18 [1,7; 2,55]	<0,001

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; lateral e' – ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка; ТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации; ЛПИ – индексированный объем левого предсердия; GLS – систолическая глобальная продольная деформация левого желудочка.

У пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ абсолютная величина GLS ЛЖ была на 27,1% ($p=0,003$) ниже, чем у больных с благоприятным течением. В 1-й группе диагностировалась более выраженная ДД, чем во 2-й группе. Значения MFR были в 1-й группе на 45,4% ($p<0,001$) ниже, чем во 2-й группе. Значение rest-MBF в 1-й группе на 23,6% превышало такое во 2-й группе ($p=0,046$), тогда как stress-MBF в 1-й группе был на 28,2% ($p=0,014$) ниже, чем во 2-й группе (табл. 2).

Значения MFR и rest-MBF коррелировали с уровнями NT-proBNP ($r=-0,763$; $p=0,001$ и $r=0,401$; $p=0,023$ соответственно). Значения MFR также коррелировали с GLS ($r=0,721$; $p=0,11$), индексированным объемом ЛП ($r=-0,464$; $p=0,001$) и septal e' ($r=0,375$; $p=0,018$), а значение rest-MFR – с E/e' ($r=0,424$; $p=0,009$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа уровни NT-proBNP (ОШ 3,23; 95% ДИ 1,76–6,78; $p=0,008$), GLS (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,15–4,65; $p=0,012$) и MFR (ОШ 8,09; 95% ДИ 5,12–19,98; $p<0,001$) оказались независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. По данным ROC-анализа, значения MFR $\leq 1,62$ ($AUC=0,827$; $p<0,001$), GLS ≤ 18 ($AUC=0,756$; $p=0,002$) и NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл ($AUC=0,708$; $p=0,040$) можно рассматривать в качестве маркеров прогрессирования СНсФВ. При сравнении ROC-кривых различий в отношении прогностической значимости предикторов не выявлено ($p=0,953$). Сочетанное определение уровня NT-proBNP с MFR обладало большей значимостью ($AUC 0,954$; $p<0,001$; см. Центральная иллюстрация), тогда как добавление показателя GLS ($AUC=0,885$; $p=0,570$) статистически значимо не увеличивало ценность анализа.

Обсуждение

Результаты последних исследований показали, что дисфункция коронарных микрососудов может играть важную роль в патогенезе СНсФВ, возможно потому, что нарушение перфузии приводит к повреждению кардиомиоцитов, снижая функциональный резерв миокарда и способствуя развитию фиброза [4]. Первое международное исследование COVADIS представило новые доказательства того, что дисфункция коронарных микрососудов ассоциирована с развитием неблагоприятных исходов [5]. В другом исследовании, включавшем пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца с сохраненной ФВ ЛЖ, снижение MFR, по данным позитронной эмиссионной томографии, было связано с наличием ДД (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,22–5,48) и высоким риском госпитализаций по причине декомпенсации СНсФВ (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,09–

5,48). У пациентов со сниженными MFR и ДД продемонстрировано более чем 5-кратное увеличение риска ($p<0,001$) госпитализации из-за декомпенсации СНсФВ [6].

В данной работе показано, что пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ отличались более низкими значениями MFR, вероятно, обусловленными более выраженными изменениями микрососудистого русла. Уровни MFR и rest-MBF коррелировали с уровнями NT-proBNP и параметрами ДД. Это свидетельствует, что факторы, склоняющие чашу весов в сторону повреждения кардиомиоцитов у пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов, могут ухудшать механику миокарда и повышать риск прогрессирования СНсФВ даже при необструктивном поражении КА [7]. При этом усиление передачи сигналов профибротических цитокинов может инициировать разрежение коронарных микрососудов и фиброз миокарда, наблюдаемых при СНсФВ [8]. Корреляция динамических показателей ОФЭКТ с биомаркером перегрузки объемом – уровнем NT-proBNP и параметрами ДД – указывает на более тесную связь между этими процессами. Подтверждением указанному факту служит и то, что уровни NT-proBNP, GLS и MFR являлись независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. При этом сочетанное определение уровня NT-proBNP с MFR обладало большей значимостью ($AUC 0,935$; $p<0,001$) в стратификации риска по сравнению с мономаркерной моделью, тогда как добавление GLS статистически значимо не увеличивало прогностическую ценность анализа.

Заключение

Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, глобальной продольной деформации и резерва миокардиального кровотока могут использоваться в качестве неинвазивных маркеров неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. Сочетанное определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона и миокардиального кровотока обладает большей прогностической значимостью в стратификации риска в течение 12 мес наблюдения.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021;128(10):1421–34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
2. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vaso-spasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e023207. DOI: 10.1161/JAHA.121.023207
3. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):856–70. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006
4. Liga R, Neglia D, Kusch A, Favilli B, Giorgetti A, Gimelli A. Prognostic Role of Dynamic CZT Imaging in CAD Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(3):540–2. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.09.030
5. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *European Heart Journal*. 2021;42(44):4592–600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab282
6. Schroder J, Michelsen MM, Mygind ND, Suhrs HE, Bove KB, Bechsgaard DF et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *European Heart Journal*. 2021;42(3):228–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa944
7. Kato S, Fukui K, Kodama S, Azuma M, Nakayama N, Iwasawa T et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of coronary flow reserve improves risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1):112. DOI: 10.1186/s12968-021-00807-3
8. Lam JH, Quah JX, Davies T, Boos CJ, Nel K, Anstey CM et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and left ventricular diastolic function in patients with chest pain and unobstructed coronary arteries. *Echocardiography*. 2020;37(8):1199–204. DOI: 10.1111/echo.14794

Муксинова М. Д., Нарусов О. Ю., Сычев А. В.,
Шарф Т. В., Масенко В. П., Терещенко С. Н., Скворцов А. А.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРИМОГО ST2-РЕЦЕПТОРА БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПОСЛЕ ЕЕ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Цель	Изучить эффективность лечения, основанного на мониторингировании концентрации растворимого ST2-рецептора (sST2), больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).
Материал и методы	В исследование включено 37 пациентов, госпитализированных в связи с ОДСН, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и уровнем sST2 $\geq 37,8$ нг/мл на момент выписки из стационара. Пациенты рандомизировались в 2 группы: группу мониторингирования sST2 (ГsST2) 19 пациентов и в группу стандартной терапии (ГСТ) 18 пациентов. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Исходно группы практически не различались по клинико-функциональным и лабораторно-инструментальным характеристикам. Целью в ГsST2 являлось снижение концентрации sST2 $>30\%$ от исходной или <30 нг/мл.
Результаты	Терапия в обеих группах была сопоставима как по дозам, так и по частоте назначения базовых препаратов. Однако пациентам ГsST2 чаще проводилась коррекция диуретиков (3,0 [1,0; 4,0] против 1,0 [0; 3,0] коррекций на 1 пациента, $p=0,047$), что требовало большего количества визитов в клинику (7,0 [6,0; 9,0] против 6,0 [6,0; 6,0] визитов на 1 пациента, $p=0,024$). Через 6 месяцев концентрация sST2 у пациентов ГsST2 снизилась на 43,3% ($p=0,001$), поставленная цель была достигнута у 13 пациентов (72,2%). В ГСТ концентрация sST2 снизилась на 38,5% ($p=0,001$), а целевые показатели достигнуты у 11 пациентов (68,8%). Через 12 месяцев тенденция к снижению в обеих группах сохранялась. В обеих группах снизилась концентрация NT-proBNP: в ГsST2 на 27,7% ($p=0,014$), в ГСТ на 31,9% ($p=0,006$), к 12-му месяцу снижение сохранилось только в ГsST2. Лишь в ГsST2 было отмечено увеличение ФВ ЛЖ (+28,5%, $p=0,003$), уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) (-12,0%, $p=0,017$) и уменьшение объема левого предсердия (-13,4%, $p=0,045$), через 12 месяцев сохранялось увеличение ФВЛЖ (26%, $p=0,006$) и уменьшение объема ЛП (-14,3%, $p=0,028$). Качество жизни и дистанция теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) повысились в обеих группах. За 6 месяцев лечения в ГsST2 зарегистрировано достоверно меньшая частота наступления ККТ (конечных комбинированных точек: сердечно-сосудистая смерть и декомпенсация/госпитализация из-за СН) - 26,3% (5 событий) от общего числа пациентов данной группы, по сравнению с ГСТ - 83,3% (15 событий) ($p=0,029$), преимущественно за счет меньшего числа декомпенсаций СН. За 12 месяцев наблюдения в ГСТ частота наступления ККТ составила 122,2% (22 события), в то время как в ГsST2 - 47,4% (9 событий), $p=0,035$.
Выводы	Использование тактики мониторингирования концентрации sST2 для лечения больных ХСН с ФВ «высокого риска» (с высокой концентрацией sST2) сопровождается увеличением ФВЛЖ, улучшением функционального статуса пациентов, благоприятно влияет на ремоделирование ЛЖ и снижает частоту наступления ККТ.
Ключевые слова	ХСН; растворимый ST2; биомаркер
Для цитирования	Muksinova M.D., Narusov O.Yu., Sychev A.V., Sharf T.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. et al. The Effectiveness of Outpatient Treatment Under the Control of the Soluble ST2 Receptor Concentration in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction After Acute Decompensation of Heart Failure. <i>Kardiologia</i> . 2023;63(12):87-92. [Russian: Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Сычев А.В., Шарф Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. и др. Эффективность амбулаторного лечения под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса после ее острой декомпенсации. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):87-92].
Автор для переписки	Муксинова Марина Дамировна. E-mail: marisha-92@hotmail.com

Центральная иллюстрация. Эффективность амбулаторного лечения под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса после ее острой декомпенсации



ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ККТ – конечные комбинированные точки

Введение

Один из возможных путей улучшения прогноза и уменьшения количества госпитализаций пациентов с ХСН – лечение под контролем биомаркеров. Перспективным представляется использование анализа растворимого ST2-рецептора, обладающего рядом преимуществ перед натрийуретическими пептидами (НУП) [1–3]. Кроме того, он является надежным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при концентрации ≥ 35 –37,8 нг/мл [4–9].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования тактики лечения больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) после острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), основанной на мониторингировании концентрации sST2.

Материал и методы

Данное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальным этическим комитетом. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 37 пациентов, госпитализированных в связи с ОДСН, с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$ и концентрацией sST2 $\geq 37,8$ нг/мл на момент выписки из стационара, что дополнительно свидетельствовало о высоком риске раз-

вития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Пациенты рандомизировались в 2 группы: в группу контроля sST2 (ГсST2) – 19 пациентов – и группу стандартной терапии (ГСТ) – 18 пациентов. Длительность наблюдения – 12 месяцев. Все пациенты в течение первого полугодия ежемесячно приходили для коррекции терапии. В ГсST2 дополнительно учитывалась концентрация sST2. При асимптомном повышении уровня sST2 на $\geq 10\%$ проводился повторный визит через 2 недели. При сохранения отрицательной динамики sST2 корректировалась диуретическая терапия. Цель в ГсST2 – снижение концентрации sST2 на $> 30\%$ от исходной или до уровня < 30 нг/мл.

Полное обследование проводилось исходно, через 6 и 12 месяцев.

Определялись: концентрации sST2, N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ). Выполнялись трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), оценка качества жизни с использованием опросника Миннесотского университета, разработанного Т. Rector и J. Cohn, и заполнялась шкала оценки клинического состояния ШОКС (в модификации В. Ю. Мареева).

Конечная комбинированная точка (ККТ) включала смерть больных по сердечно-сосудистой причине, декомпенсацию СН с необходимостью внутривенного введе-

ния диуретиков и повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН.

Статистическая обработка данных

Данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [LQ; UQ], средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Результаты

Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика больных представлена в таблице 1 (см. в дополнительных материалах на сайте издания).

Исходная терапия представлена в таблице 2 (см. в дополнительных материалах на сайте издания). Дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приведены в пересчете на эналаприл, бета-адреноблокаторов (β -АБ) – на бисопролол, антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) – на спиронолактон, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) – на лозартан. Несмотря на большее количество визитов в клинику в ГsST2 (7,0 [6,0; 9,0] против 6,0 [6,0; 6,0] визитов на 1 пациента; $p=0,024$) частота назначения и дозы основных препаратов, за исключением β -АБ, через 6 месяцев не различались (таблица 2 онлайн). В ГsST2 чаще корректировалась диуретическая терапия (3,0 [1,0; 4,0] против 1,0 [0; 3,0] коррекций на 1 пациента, $p=0,047$).

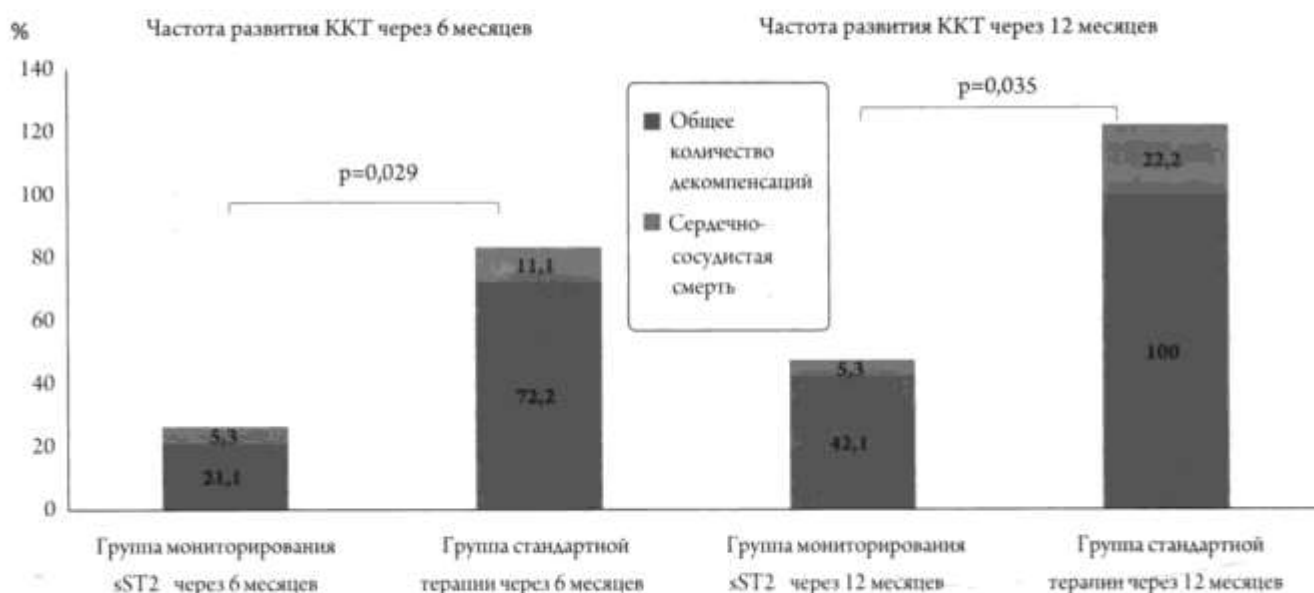
В ГСТ средняя доза диуретиков через 6 месяцев не изменилась – 0 [–50,0; 37,5] %), а в ГsST2 она снизилась на 20,0 [–50,0; 0] %. Разницы между группами не выявлено ($p=0,431$).

На момент выписки из стационара группы пациентов по концентрации sST2 статистически значимо не различались ($p=0,696$). Через 6 месяцев лечения снижение уровня биомаркера в ГsST2 составило 43,3%, с 54,04 [38,51; 80,73] до 27,27 [23,02; 35,20] нг/мл ($p=0,001$), а в ГСТ – 38,5% с 58,29 [46,82; 68,62] до 35,76 [25,67; 41,29] нг/мл ($p=0,001$), межгрупповых различий не наблюдалось. Цель терапии в ГsST2 достигнута в 72,2% случаев (у 13 пациентов), а в ГСТ – у 68,8% (11) пациентов. К 12-му месяцу в обеих группах сохранялось снижение концентрации sST2 (–47,6% в ГsST2 и –44,6% в ГСТ). В ГsST2 через 6 месяцев отмечалось снижение концентрации NT-proBNP на 27,7%, с 3776 [2469; 5582] пг/мл до 1854,00 [871,53; 3751,00] пг/мл ($p=0,014$), которое оставалось и через 12 месяцев (–25,1%, $p=0,020$). В ГСТ в первые 6 месяцев также было снижение концентрации натрийуретического пептида с 3482,00 [1871,50; 7101,50] до 1894,00 [1510,20; 3270,25] пг/мл ($p=0,006$), но через 12 месяцев появилась отрицательная тенденция с увеличением уровня NT-proBNP на 9,4% ($p=0,069$).

Снижение концентрации вчТрТ происходило только в ГsST2 – с 34,47 [20,99; 52,54] до 25,30 [16,20; 38,89] пг/мл (–15,5%, $p=0,007$) через 6 месяцев и на 19,3% через 12 месяцев, $p=0,004$.

В первые 6 месяцев лечения только в ГsST2 было отмечено увеличение ФВЛЖ (+28,5% (Δ), с $29,2 \pm 6,2\%$ до $36,1 \pm 8,8\%$, межгрупповое различие $p=0,044$). Через 12 месяцев значимое увеличение ФВЛЖ наблюдалось

Рисунок 1. Частота наступления комбинированной конечной точки и структура сердечно-сосудистых событий у больных ХСН, %



уже в обеих группах (в ГsST2 на 26,0% ($\Delta\%$), $p=0,006$, в ГСТ на 11,4% ($\Delta\%$), $p=0,033$). Уменьшение КСО ЛЖ и объема ЛП через 6 и 12 месяцев выявлено только в ГsST2.

Улучшение функционального класса (ФК) ХСН отмечалось в обеих группах с $3,1\pm 0,3$ до $1,9\pm 0,4$ в ГsST2 и с $3,2\pm 0,4$ до $1,9\pm 0,6$ в ГСТ через 6 месяцев; до $2,0\pm 0,5$ и $1,9\pm 0,9$ через 12 месяцев соответственно). Положительная динамика клинического состояния по ШОКС была только в ГsST2 (с 4,0 [4,0; 6,0] до 3,0 [2,0; 4,0], (-41%), $p<0,001$ через 6 месяцев и до 2,5 [2,0; 3,3], (-38%), $p=0,005$ через 12 месяцев).

Увеличение дистанции ТШХ регистрировалось как у пациентов ГsST2 (с 374,0 [292,0; 436,0] до 457,0 [368,3; 524,5], + 44,7%, $p=0,008$), так и ГСТ (с 354,0 [252,8; 410,5] до 428,0 [332,5; 504,0], + 40,1%, $p=0,019$), с нарастанием положительной динамики к 12-му месяцу наблюдения – до 471,0 [359,5; 527,8] ($p=0,008$) и до 431,5 [353,5; 519,8] ($p=0,007$), соответственно.

Улучшение качества жизни пациентов через 6 месяцев было значимым у больных обеих групп (-32% в ГsST2 и $-30,5\%$ в ГСТ), но к 12-му месяцу наблюдения эта динамика сохранилась только в ГsST2 ($-41,5\%$, $p=0,001$).

Частота наступления ККТ представлена в виде % от числа пациентов в группе. За первые 6 месяцев наблюдения всего было зарегистрировано 20 ККТ, в том числе 5 – в ГsST2 (26,3%) и 15 – в ГСТ (83,3%) ($p=0,029$) (рис.1 онлайн). При этом увеличение частоты развития ККТ в ГСТ в основном было обусловлено декомпенсациями ХСН ($p=0,041$). За весь период наблюдения частота наступления ККТ в ГСТ составила 122,2% (22 события), в то время как в группе контроля sST2–47,4% (9 событий), $p=0,035$ (рис.1).

Обсуждение

В основе успеха нашей работы лежат несколько факторов:

- пациенты с высоким риском развития неблагоприятных событий, в т. ч. с высокой концентрацией sST2 при выписке. Пороговое значение биомаркера, 37,8 нг/мл, было ранее определено в нашем исследовании, проведенном на российской когорте пациентов [4] и оно выше, чем наиболее часто используемое 35 нг/мл [5];
- выбранная цель терапии – снижение концентрации sST2 менее 30 нг/мл или более чем на 30% от исход-

ного, необходимость чего была ранее продемонстрирована в нашем исследовании [6];

- тактика при увеличении концентрации sST2 – изменение диуретической терапии. В ряде случаев мы опирались на динамику уровня sST2 при коррекции базовой терапии [7], однако это не привело к различиям ни по частоте, ни по дозам используемых лекарственных средств у пациентов различных групп через 6 месяцев;
- выбор биомаркера sST2 является независимым предиктором развития неблагоприятных событий [8, 9], на него значимо не влияют ожирение [2], пол, возраст пациентов и функция почек [3], он имеет низкую биологическую вариацию [1], что делает его хорошим кандидатом для мониторинга терапии ХСН. Повышение уровня sST2 происходит за несколько недель до наступления неблагоприятного события [9], что нашло подтверждение в нашей работе (в среднем 24 дня до события против NT-proBNP (9 дней), $p=0,014$). Таким образом, определение концентрации sST2 позволяет не только определить прогноз пациента и оценить эффективность проводимого лечения, но и заблаговременно скорректировать терапию, не допустив клинической декомпенсации СН, что естественно сопровождается улучшением функционального статуса пациента и благоприятно влияет на процессы ремоделирования ЛЖ, в том числе на ФВЛЖ.

Ограничение исследования

Основным ограничением является малое количество пациентов, включенных в работу. Это не позволяет нивелировать влияние случайных событий на результаты исследования.

Заключение

Использование тактики мониторингирования концентрации sST2 для оптимизации терапии больных ХСНнФВ «высокого риска» (с концентрацией sST2 $\geq 37,8$ нг/мл) сопровождается улучшением функционального статуса пациентов, увеличением ФВЛЖ, благоприятно влияет на ремоделирование ЛЖ и частоту ККТ, в первую очередь снижая количество декомпенсаций СН.

Конфликт интересов не заявлен.

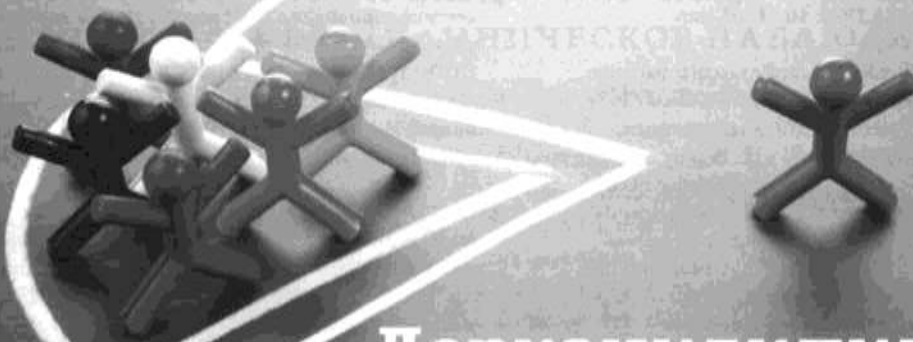
Статья поступила 15.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *American Heart Journal*. 2013;165(6):995–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
2. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
3. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A et al. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):768–75. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1, 2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен»® (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению. Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропикамидин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

С осторожностью. Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента CYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure. 2002; 11: 95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или II степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке комплаенса пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД $160 \pm 10/96 \pm 7$ мм рт.ст., ЧСС 77 ± 9 уд. в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило $141 \pm 11/83 \pm 7$ мм рт.ст. и ЧСС 75 ± 8 уд. в мин ($p < 0.001$). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G. et al. CONHRT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании CONHRT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипином и лацидипином) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, >60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (n=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее в терапию добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомов, изменений самочувствия пациента, частоты сердечных сокращений, лабораторных тестов и ЖГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%, $p < 0.001$) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%), по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще ($P < 0.01$) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникало в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с $169 \pm 11/98 \pm 7$ до $140 \pm 15/84 \pm 9$ мм рт.ст. ($P < 0.01$). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Для липофильных дигидропиридиновых антагонистов кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту, RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

4. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Nasonova S.N., Masenko V.P. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48–58. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48–58]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58
5. Daniels LB, Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiology*. 2014;10(4):525–39. DOI: 10.2217/fca.14.36
6. Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D., Protasov V.N., Protasova D.E., Kuznetsova T.V. et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27–41. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксимова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41]. DOI: 10.18087/cardio.2634
7. Muksinova M.D., Narusov O.Yu., Sychev A.V., Sharf T.V., Terechenko S.N., Skvortsov A.A. Clinical cases of successful treatment CHF patients under the control of the soluble ST2-receptor concentrations. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(4):87–96. [Russian: Муксимова М.Д., Нарусов О.Ю., Сычев А.В., Шарф Т.В., Терещенко С.Н., Скворцов А.А. Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2 рецептора. *Кардиологический вестник*. 2020;15(4):87–96]. DOI: 10.36396/MS.2020.15.4.012
8. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
9. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026

Белый С. А., Лукашенко В. И., Кривенцов А. В., Немков А. С., Хубулава Г. Г.
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Полное обратное ремоделирование и восстановление сократительной функции левого желудочка у пациента с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (клиническое наблюдение)

Приведен клинический случай пациента с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. В 2020 году у пациента с длительным анамнезом ишемической болезни сердца по клиническим данным и данным инструментальных исследований диагностирована выраженная кардиомегалия и хроническая сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA. Течение сердечной недостаточности усугублялось наличием нарушений ритма в виде фибрилляции предсердий. Первый этап – рекомендованная лекарственная терапия, модификация образа жизни. В 2021 году отмечалась положительная динамика клинических и инструментальных показателей, что позволило перейти к хирургическому этапу лечения. Выполнена операция аорто-коронарного шунтирования с аблацией задней стенки левого предсердия по методике «box lesion». Через год проведено контрольное обследование. Отмечается нормализация размеров левого желудочка и восстановление его сократительной функции. Явления сердечной недостаточности регрессируют до уровня I функционального класса по NYHA, рецидивов мерцательной аритмии выявлено не было. Больной продолжает получать рекомендованную лекарственную терапию.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; аорто-коронарное шунтирование; радиочастотная абляция; ремоделирование миокарда

Для цитирования Belyi S.A., Lukashenko V.I., Kriventsov A.V., Nemkov A.S., Khubulava G.G. Full Reverse Left Ventricle Contraction Function Remodeling and Recovery in Patient With Dilated Cardiomyopathy. Clinical Case. *Kardiologiya*. 2023;63(12):93–95. [Russian: Белый С.А., Лукашенко В.И., Кривенцов А.В., Немков А.С., Хубулава Г.Г. Полное обратное ремоделирование и восстановление сократительной функции левого желудочка у пациента с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (клиническое наблюдение). *Кардиология*. 2023;63(12):93–95].

Автор для переписки Лукашенко Вадим Игоревич. E-mail: v_lukashenko@mail.ru.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается серьезной проблемой современного здравоохранения. В Российской Федерации в 2018 году зафиксировано 8 миллионов человек с симптомным течением ХСН [1]. Главной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2, 3]. В связи с актуальностью проблемы ведутся разработки новых методов лечения [4]. При этом современное здравоохранение уже обладает широким набором эффективных подходов к лечению ХСН [5]. Представленным здесь клиническим случаем мы хотим подчеркнуть важность комплексного применения различных методик у больных ХСН.

Клиническое наблюдение

Больной И., 69 лет. В 1998 году пациента впервые стали беспокоить давящие боли за грудиной. 11.11.1998 выполнена коронарография, диагностирован стеноз 90% передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА), выполнена баллонная ангиопластика и стентирование данной артерии. В 2006 году при выполнении велоэргометрии выявлены признаки коронарной недостаточности нижней стенки левого желудочка (ЛЖ). 18.04.2007 выполнена коронарография: выявлен стеноз огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) 85% и окклюзия правой коронарной артерии (ПКА). 26.04.2007 выпол-

нены баллонная ангиопластика и стентирование ОВ ЛКА. Получал терапию: бисопролол 5 мг, периндоприл 5 мг, аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг.

Ухудшение самочувствия пациент заметил с июля 2019 года, когда стал отмечать одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице более 1 этажа). При выполнении электрокардиографии (ЭКГ) 05.07.2019 впервые диагностирована фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 90 в мин. По данным коронарографии от 05.12.2019: стеноз ПМЖВ ЛКА в средней трети 70%, хроническая окклюзия ОВ ЛКА в проксимальной трети, окклюзия ПКА в проксимальной трети.

С 29.01.20 по 17.02.2020 находился на обследовании в кардиохирургическом отделении ПСПбГМУ. При объективном осмотре отеков не отмечалось. Результат теста 6-минутной ходьбы составил 180 метров (ХСН III ФК по NYHA). По результатам суточного мониторинга ЭКГ (05.02.20): фибрилляция предсердий с ЧСС от 63 до 120 (средняя 84) уд./мин. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) 30.01.20: левое предсердие (ЛП) 54 мм, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 65 мм, конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) 57 мм, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) 279 мл, конечно-систолический объ-

ем левого желудочка (КСО ЛЖ) 186 мл, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по Simpson 33%, диффузная гипокинезия стенок ЛЖ.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (09.02.20): ЛП 54 мм, КДР ЛЖ 72 мм, КСР ЛЖ 62 мм, КДО ЛЖ 329 мл, КСО ЛЖ 258 мл. Визуализировалась акинезия нижних сегментов, гипокинезия остальных сегментов миокарда ЛЖ, ФВЛЖ 22%. После внутривенного введения контрастного вещества отмечались участки субэндокардиального накопления в нижнеперегородочных и нижних сегментах ЛЖ.

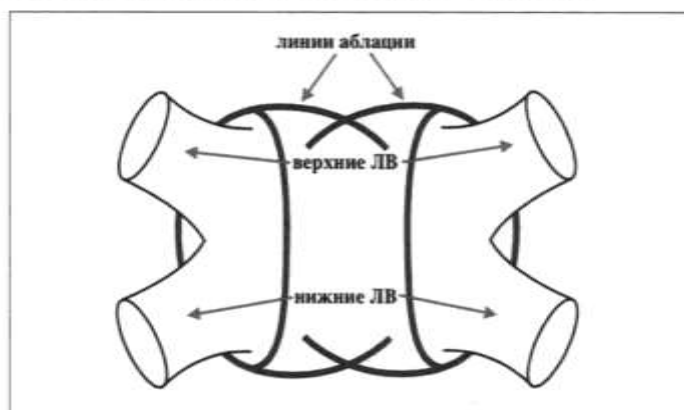
Выполнена позитронно-эмиссионная томография сердца с 18-фтордезоксиглюкозой и 13N-аммонием (29.07.20). В миокарде ЛЖ определялась зона гипоперфузии в средних сегментах нижней и задней стенок размером 9% от общей площади. Определялась гипофиксация препарата в межжелудочковой перегородке и прилежащих отделах нижней и передней стенок. Паттерн «перфузионно/метаболического несоответствия», характерный для гибернированного миокарда, определялся в средних сегментах нижней и задней стенок ЛЖ размером 9% от общей площади.

Дальнейшая тактика лечения была обсуждена на консилиуме с участием кардиологов, кардиохирургов и аритмологов. Учитывая тяжелое поражение коронарного русла и значительную дилатацию полости ЛП, проведение электроимпульсной терапии для восстановления синусового ритма признано нецелесообразным. Было принято решение о максимальной компенсации клинического состояния пациента с помощью медикаментозной терапии. Окончательный вариант медикаментозной терапии был следующим: бисопролол 5 мг, сакубитрил/валсартан 200 мг 2 раза в день, спиронолактон 25 мг, тораемид 10 мг, аторвастатин 20 мг, ривароксабан 20 мг. Учитывая антиишемические и кардиопротективные свойства никорандила, он был добавлен к рекомендованной терапии в дозе 20 мг 2 раза после стабилизации сердечной недостаточности на уровне II функционального класса по NYHA.

7 апреля 2021 года больной был повторно госпитализирован в ПСПБГМУ. При поступлении в отделение больной предъявлял жалобы на одышку при умеренных физических нагрузках (подъем по лестнице на два этажа). На фоне медикаментозной терапии пациент отмечал улучшение переносимости физических нагрузок. Результат теста 6-минутной ходьбы составил 280 метров. ЭКГ (08.04.2021): фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд. в мин. По результатам суточного мониторингирования ЭКГ (09.04.21): фибрилляция предсердий с ЧСС от 51 до 116 (средняя 71) уд./мин.

ЭхоКГ (22.04.2021) ЛП: 54 мм; КДР ЛЖ 71 мм, КСР ЛЖ 58 мм, КДО ЛЖ 328 мл, КСО ЛЖ 189 мл; ФВЛЖ по Simpson 42%, диффузная гипокинезия стенок ЛЖ. Имеет место дилатация левых камер сердца и снижение систолической функции.

Рисунок 1. Схема абляции по методике «box Lesion»



МРТ сердца 11.04.2021: размер ЛП 5,0 см, КДР ЛЖ 67 мм, КСР ЛЖ 59 мм, КДО ЛЖ 304 мл, КСО ЛЖ 204 мл. Визуализировались признаки акинезии нижнего сегмента, гипокинезия остальных сегментов миокарда ЛЖ, ФВЛЖ составляла 33%. После внутривенного введения контрастного препарата сохранялись участки накопления в нижнеперегородочных и нижних сегментах ЛЖ. Таким образом, имеет место дилатация левых камер сердца, нарушение его систолической функции и рубцовые изменения миокарда в области нижней стенки ЛЖ.

Коронарография 22.04.2021: стеноз ПМЖВ ЛКА 40% в проксимальной трети, рестеноз в ранее стентированном сегменте 75%, хроническая окклюзия ОВ ЛКА в проксимальной трети, слабое заполнение ее периферического русла, хроническая окклюзия ПКА с хорошим заполнением периферического русла.

26.04.2021 выполнена операция: аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ПКА и маммарокоронарное шунтирование ПМЖВ ЛКА в условиях параллельного искусственного кровообращения. После завершения реваскуляризации была выполнена радиочастотная абляция задней стенки левого предсердия по методике «box Lesion». Для абляции применялся биполярный абляционный зажим, при его использовании проводники располагались в косом и поперечном синусах сердца. Выполнена абляция левой и правой полуокружности задней стенки левого предсердия (10-кратно с каждой стороны). Таким образом достигнута изоляция задней стенки левого предсердия с устьями легочных вен (ЛВ). Схема операции представлена на рисунке 1.

После электроимпульсной терапии восстановлен синусовый ритм, в послеоперационном периоде начата антиаритмическая терапия амиодароном 200 мг/сутки.

Через три месяца после проведенной операции пациенту выполнено трехсуточное мониторингирование ЭКГ. Регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 58 до 85 уд. в мин (средняя 69 в мин). Терапия амиодароном была отменена, ривароксабан 20 мг заменен на ацетилсалициловую кислоту 100 мг.

Через 1 год проведено контрольное обследование пациента. Отмечалось улучшение переносимости физических нагрузок (одышка возникала при подъеме по лестнице более 3 этажей). Результат теста 6-минутной ходьбы – 450 метров. Выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: синусовый ритм с ЧСС от 61 до 85 в мин (средняя 65 в мин). ЭхоКГ (07.04.2022): ЛП 53 мм, КДР ЛЖ 56 мм, КСР ЛЖ 39 мм, КДО ЛЖ 151 мл, КСО ЛЖ 67 мл; ФВЛЖ 61%. Локальных зон нарушения кинетики не обнаружено. В сравнении с ранее выполненным исследованием отмечается уменьшение дилатации левых камер сердца, улучшение систолической функции левого желудочка.

МРТ сердца (16.06.2022): ЛП 39 мм, КДР ЛЖ 45 мм, КСР ЛЖ 28 мм, КДО ЛЖ 150 мл, КСО ЛЖ 59 мл. Визуализируются признаки акинезии нижнего сегмента ЛЖ, сократимость оставшихся сегментов миокарда хорошая, ФВЛЖ 60%. После внутривенного введения контрастного препарата в отсроченную фазу сохраняются участки накопления в нижнеперегородочных и нижних сегментах ЛЖ. Отмечается улучшение систолической функции левого желудочка и уменьшение размеров левых камер сердца.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует пластичность и чувствительность человеческого сердца к правильно подобранному алгоритму лечения. Первый этап этого алгоритма – оптимальная медикаментозная терапия и коррекция образа жизни, что формирует в организме пациента с ХСН необходимый прорегенеративный фон и повышает эффективность реваскуляризации.

К хирургическому этапу лечения пациент подошел со значительным улучшением клинической картины. Это проявлялось в увеличении толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы и увеличением ФВЛЖ по данным ЭхоКГ и МРТ. Операция была выполнена в условиях параллельного искусственного кровообращения, без кардиopleгии – наиболее безопасный вариант для пациента с выраженной ХСН. В послеоперационном периоде па-

циент продолжил получать терапию сердечной недостаточности, что также сыграло свою роль в клиническом течении болезни.

Фибрилляция предсердий дополнительно ухудшает клиническую картину и прогноз пациентов. По мере прогрессирования заболевания и перехода от пароксизмальной к персистирующей форме эффективность катетерной абляции и медикаментозной терапии снижается. Операция «лабиринт» связана с необходимостью использования искусственного кровообращения и кардиopleгии. Абляция по методике «box lesion» лишена этих недостатков. Процедура увеличивает длительность вмешательства всего на 5–10 минут. В нашей клинике накоплен значительный опыт катетерной и эпикардальной абляции как в изолированном варианте, так и в сочетании с другими хирургическими вмешательствами на сердце. Проведение электроимпульсной терапии у пациентов с длительной персистирующей фибрилляцией предсердий, дилатацией левого предсердия, особенно в сочетании с ишемией миокарда и сердечной недостаточностью, как первый этап лечения нам представляется малоэффективным. Выполнение абляции позволило устранить фибрилляцию предсердий и дополнительно улучшить симптоматику и прогноз больного.

Больной продолжает получать рекомендованную лекарственную терапию: сакубитрил/валсартан 200 мг 2 раза день, бисопролол 5 мг 1 раз день, спиронолактон 25 мг 1 раз день, аспирин 100 мг 1 раз день, аторвастатин 20 мг 1 раз день.

Заключение

В данном клиническом наблюдении описана возможность полного обратного ремоделирования и восстановления сократительной функции ЛЖ при индивидуальном подходе к терапии пациента с ХСН III ФК и выраженной кардиомегалией.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 27.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, Rocchiccioli JP, Lindsay MM, Touyz RM et al. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiology. 2021;6(10):1130–43. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1825
3. Rahimi G, Tecson KM, Elsaid O, McCullough PA. Role of Ischemic Heart Disease in Major Adverse Renal and Cardiac Events Among Individuals With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the TOP-CAT Trial). The American Journal of Cardiology. 2021;142:91–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.11.034
4. Staszewsky L, Baviera M, Tettamanti M, Colacioppo P, Robusto F, D'Ettorre A et al. Insulin treatment in patients with diabetes mellitus and heart failure in the era of new antidiabetic medications. BMJ Open Diabetes Research & Care. 2022;10(2):e002708. DOI: 10.1136/bmj-drc-2021-002708
5. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2022;10(2):73–84. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.09.004

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА И ДОРОГОГО УЧИТЕЛЯ ПЕРОВОЙ НАТАЛИИ ВЛАДИМИРОВНЫ

Более 50 лет Наталия Владимировна Перова изучала патогенез атеросклероза, различные аспекты диагностики и лечения дислипидемии. Коллектив, возглавляемый профессором Н. В. Перовой, внес большой вклад в область изучения механизмов транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови. Наталия Владимировна является автором около 500 научных трудов (статей в международных и отечественных журналах, глав в монографиях, учебных пособий, методических рекомендаций). Профессор Н. В. Перова принимала активное участие в разработке российских клинических рекомендаций. Большой вклад Наталия Владимировна внесла в создание и развитие школы специалистов по липидологии. Диапазон ее научных интересов не ограничивался липидологией. В изучении атеросклероза она уделяла большое внимание нарушениям системы гемостаза. В последнее время профессор активно изучала кардиометаболические нарушения. Одной из серьезных разработок ученого стала разработка маркеров постпрандиальных биохимических нарушений. В России Н. В. Перова одна из первых масштабно изучала клинико-биохимические особенности и медикаментозную коррекцию метаболического синдрома. Совместные работы с известными российскими эндокринологами по нарушениям липидного обмена у больных сахарным диабетом также имеют весомое научное и практическое значение. Наталья Владимировна длительное время занималась общественной деятельностью. Принимала активное участие в работе Российской академии естественных наук. Выступала в качестве организатора международных и национальных научных мероприятий. Хорошо известны работы профессора Н. В. Перовой в международных научных проектах, в частности советско-американское сотрудничество, многоцентровые исследования с участием европейских стран и т. д. На протяжении своей научной деятельности Н. В. Перова создала большую научную школу с широким спектром научных направлений. Под ее руководством защищено 3 докторские и 22 кандидатские диссертации.



Сегодня ученики и последователи Наталии Владимировны работают в ведущих научных центрах и клиниках в крупных городах России и в более 15 странах мира. В 2021 г. Фондом «Кардиопрогресс» был издан сборник научных трудов профессора Н. В. Перовой. Наталья Владимировна была активным автором и рецензентом журнала Кардиология.

Коллеги, ученики выражают глубокое соболезнование родным и близким Натальи Владимировны Перовой. Светлая ей память!



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 гипертензии.



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.



- единственный препарат, показавший снижение риска гЧН и СС смерти и входящий в стандарты медицинской помощи пациентам с ХСН¹⁻³

