

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Регистр больных, перенесших COVID-19 с поражением сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение

Влияние первой волны COVID-19 на объемы диагностических исследований в РФ: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID

Прогностическое значение ФП у пациентов с СН с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН

Риск развития хронической СН с зависимости от структуры и поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью

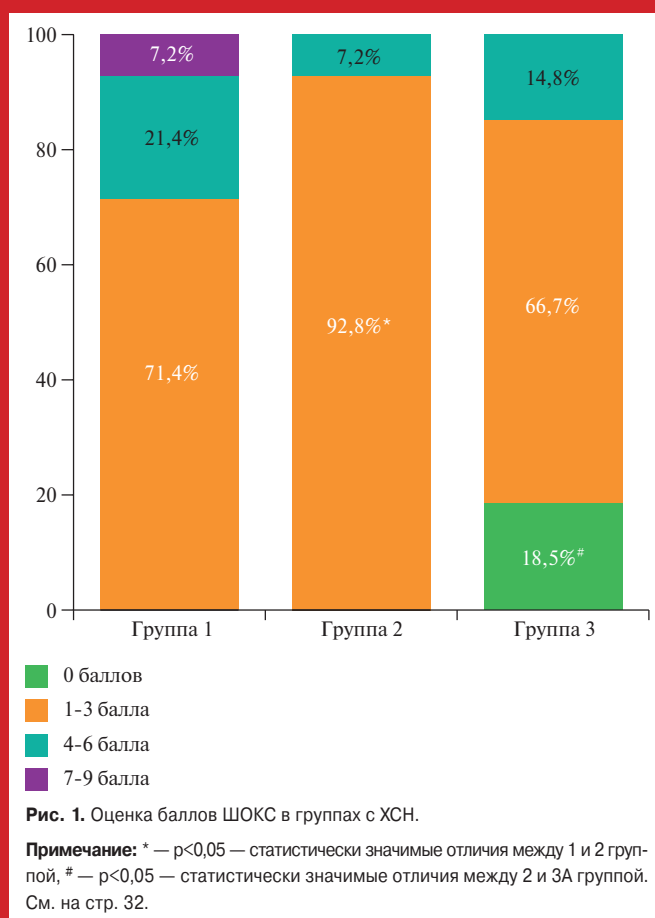
Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге

Спекл — трекинг эхокардиография в ранней диагностике хронической СН после ИМ с подъемом сегмента ST

Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов с хронической СН и перенесенным ИМ

В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность



Темы номеров Российского кардиологического журнала в 2021 году и приглашенные ответственные редакторы

1 — Острая и хроническая сердечная недостаточность (Козиолова Н. А., Михайлов Е. Н., Жиров И. В.); 2 — Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (Барбараш О. Л., Галевич А. С.); 3 — Сахарный диабет, Метаболический синдром (Арутюнов Г. П., Гринёва Е. Н., Чумакова Г. А.); 4 — Артериальная гипертония (Кобалава Ж. Д., Недогода С. В.); 5 — Эпидемиология и профилактика. Спортивная кардиология и кардиореабилитация (Лямина Н. П., Трубачева И. А.); 6 — Липиды и атеросклероз. Атеротромбоз (Гринштейн Ю. И., Явелов И. С.); 7 — Аритмии (Лебедев Д. С., Попов С. В.); 8 — Кардиохирургия (Чернявский А. М.); 9 — Конгресс. Психосоциальные факторы в кардиологии (Таратухин Е. О.); 10 — Кардиогенетика (Костарева А. А.); 11 — Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания (Благова О. В., Моисеева О. М.); 12 — Методы исследования в кардиологии (Атьков О. Ю.).

Ответственные редакторы РКЖ Образование на 2021 год

- 1) Загидуллин Н. Ш. (март)
- 2) Затейщиков Д. А. (июнь)
- 3) Явелов И. С. (сентябрь)
- 4) Губарева И. В. (декабрь)

Российские рекомендации, планируемые к публикации в 2021 году

Легочная гипертензия
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
Хроническая сердечная недостаточность
Стабильная ишемическая болезнь сердца
Гипертрофическая кардиомиопатия
Миокардиты
Брадиаритмии
Желудочковые аритмии
Наджелудочковые нарушения ритма
Фибрилляция и трепетание предсердий
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Рекомендации Европейского общества кардиологов, планируемые к публикации в 2021 году

Рекомендации ЕОК по ОКСбпST 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines

Рекомендации ЕОК по спортивной кардиологии и лечебной физкультуре у больных с ССЗ 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease

Рекомендации ЕОК по фибрилляции предсердий 2020 Atrial Fibrillation (Management of) Guidelines

Рекомендации ЕОК по врожденным порокам сердца у взрослых 2020 Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease) (Management of) Guidelines



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2019) 2,671
импакт-фактор (2019) 1,654**

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

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам и текущим
номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (1) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревиншвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

Козиолова Н. А. (Пермь)

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)

Жиров И. В. (Москва)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:

SCIENCE INDEX (2019) 2,671

Impact-factor (2019) 1,654

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (1) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

Natalya A. Koziolova (Perm)

Eugeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)

Igor V. Girov (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panagiotis Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

9 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Шевелёк А. Н.

Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

10 Shevelyok A. N.
Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fraction

Вандер М. А., Лясникова Е. А., Белякова Л. А.,
Трукшина М. А., Галенко В. Л., Ким И. М., Лелявина Т. А.,
Абрамов М. Л., Любимцева Т. А., Ситникова М. Ю.,
Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.

Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости

17 Vander M. A., Lyasnikova E. A., Belyakova L. A.,
Trukshina M. A., Galenko V. L., Kim I. M., Lelyavina T. A.,
Abramov M. L., Lyubimtseva T. A., Sitnikova M. Yu.,
Lebedev D. S., Mikhaylov E. N.
Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy

Олейников В. Э., Голубева А. В., Галимская В. А.,
Барменкова Ю. А., Шиготарова Е. А., Бабина А. В.
Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

29 Oleinikov V. E., Golubeva A. V., Galimskaya V. A.,
Barmenkova Yu. A., Shigotarova E. A., Babina A. V.
Speckle-tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction

Компанец Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В.,
Комарова М. В.
Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда

36 Kompanets N. V., Shchukin Yu. V., Limareva L. V.,
Komarova M. V.
Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with heart failure and previous myocardial infarction

Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф.,
Терещенко С. Н.
Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН

44 Zhiron I. V., Safronova N. V., Osmolovskaya Yu. F.,
Tereshchenko S. N.
Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register

Козиолова Н. А., Чернявина А. И.
Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью

58 Koziołova N. A., Chernyavina A. I.
Risk of heart failure depending on the structure and subclinical target organ damage in patients with hypertension

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.
Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

65 Goryacheva O. G., Koziołova N. A.
Risk factors of severe heart failure in HIV-positive patients

Бойцов С. А., Голухова Е. З., Драпкина О. М.,
Зайратьянц О. В., Самородская И. В., Семёнов В. Ю.
Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах

73 Boytsov S. A., Golukhova E. Z., Drapkina O. M.,
Zayratyants O. V., Samorodskaya I. V., Semenov V. Yu.
Cardiovascular mortality rate in Moscow and St. Petersburg in 2015 and 2018

Полянская Е. А., Козиолова Н. А.
Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий

79 Polyanskaya E. A., Koziołova N. A.
Additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with lone atrial fibrillation

Логачева И. В., Рязанова Т. А., Пономарев С. Б., Макарова В. Р.
Многофакторный прогноз развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Митряков А. С., Арсеньева Ю. А.
Влияние ожирения на ранние послеоперационные результаты после операции "замороженного хобота слона"

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

Конради А. О., Виллеальде С. В., Дупляков Д. В., Козленок А. В., Мельник О. В., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Недошивин А. О., Соловьева А. Е., Фокин В. А., Яковлев А. Н., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Шляхто Е. В.
Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики

Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Синицын В. Е., Вахромеева М. Н., Коков А. Н., Завадовский К. В., Рыжкова Д. В., Каралкин А. В., Шурупова И. В., Поспелов В. А., Мигунова Е. В., Сайфуллина Г. Б., Дарий О. Ю., Журавлев К. Н., Ицкович И. Э., Гагарина Н. В., Hirschfeld C., Williams M. C., Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Pascual T. N. B., Raggi P., Villines T., Vitola J. V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J.
от имени группы исследователей INCAPS COVID
Влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на объемы диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID под эгидой Международного агентства по атомной энергии

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М.
Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения

Аверков О. В.
Раннее прекращение двойной антитромбоцитарной терапии за счет отмены ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как удачный подход к обеспечению геморагической безопасности лечения

87 Logacheva I. V., Ryazanova T. A., Ponomarev S. B., Makarova V. R.
Multivariate prognosis of non-alcoholic fatty liver disease development in visceral obesity in patients with coronary artery disease and hypertension

93 Kozlov B. N., Panfilov D. S., Mitryakov A. S., Arsenyeva Yu. A.
Impact of obesity on early postoperative outcomes after frozen elephant trunk procedure

CLINICAL MEDICINE NEWS

98 Clinical medicine updates: a review of international news

CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE

99 Konradi A. O., Villevalde S. V., Duplyakov D. V., Kozlenok A. V., Melnik O. V., Mikhaylov E. N., Moiseeva O. M., Nedoshivin A. O., Solovieva A. E., Fokin V. A., Yakovlev A. N., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Shlyakhto E. V.
An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice

105 Ansheles A. A., Sergienko V. B., Sinitsyn V. E., Vakhromeeva M. N., Kokov A. N., Zavadovsky K. V., Ryzhkova D. V., Karalkin A. V., Shurupova I. V., Pospelov V. A., Migunova E. V., Sayfullina G. B., Dary O. Yu., Zhuravlev K. N., Itskovich I. E., Gagarina N. V., Hirschfeld C., Williams M. C., Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Pascual T. N. B., Raggi P., Villines T., Vitola J. V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J.
on behalf of the INCAPS COVID research group
Impact of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the diagnosis of heart disease in the Russian Federation: results from the Russian segment of the IAEA INCAPS COVID study

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

119 Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M.
Pulse pressure and cognitive impairment

128 Averkov O. V.
Early discontinuation of dual antiplatelet therapy via acetylsalicylic acid cessation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions to reduce the bleeding risk

Амлодипин



МОЩНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ

Материал предназначен для специалистов



Овчинников А. Г., Борисов А. А., Жеребчикова К. Ю.,
Рябцева О. Ю., Гвоздева А. Д., Масенко В. П., Агеев Ф. Т.,
Бойцов С. А.

Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки
и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов
с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией
выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное
одноцентровое пилотное исследование

Лебедева Н. Б., Чеснокова Л. Ю., Барбараш О. Л.

Влияние левосимендана на отдаленный прогноз
у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующей
хронической ишемией головного мозга

Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Арабидзе Г. Г.,
Крыкушкин В. Г.

Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного
ко-транспортера 2 типа у больных с хронической
сердечной недостаточностью

137 Ovchinnikov A. G., Borisov A. A., Zherebchikova K. Yu.,
Ryabtseva O. Yu., Gvozdeva A. D., Masenko V. P., Ageev F. T.,
Boytsov S. A.

Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left
ventricular diastolic function in patients with heart failure
with preserved ejection fraction and type 2 diabetes:
a prospective single-center study

152 Lebedeva N. B., Chesnokova L. Yu., Barbarash O. L.
Effect of levosimendan on long-term prognosis in patients
with myocardial infarction and concomitant chronic brain
ischemia

158 Kovalenko E. V., Lozhkina M. V., Arabidze G. G.,
Kryakushkin V. G.

Efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors
in patients with heart failure

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сережина Е. К., Обрезан А. Г.

Новые биомаркеры повреждения, воспаления
и ремоделирования в дифференциальной диагностике
типов сердечной недостаточности

Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р.,
Николаева Е. В., Нечепуренко А. А.

Стратификация риска внезапной сердечной смерти
у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно
ли одной фракции выброса левого желудочка?

Давыдов В. В., Арехина Е. Л.

Причины развития и прогрессирования кардиоренального
синдрома при хронической сердечной недостаточности.
Методы профилактики

Кобалава Ж. Д., Кокхан Л. В., Сафарова А. Ф.,
Ватик-Городецкая М. В., Галочкин С. А.

Современные инструментальные возможности выявления
и мониторинга бессимптомного застоя у пациентов
с сердечной недостаточностью

LITERATURE REVIEWS

166 Serezhina E. K., Obrezan A. G.
New biomarkers of injury, inflammation and remodeling
in the differential diagnosis of heart failure types

172 Ilov N. N., Palnikova O. V., Stompel D. R.,
Nikolaeva E. V., Nechepurenko A. A.
Risk stratification of sudden cardiac death
in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction
alone sufficient?

180 Davydov V. V., Arekhina E. L.
Causes of development and progression of cardiorenal
syndrome in heart failure patients. Prevention methods

186 Kobalava Zh. D., Kokhan L. V., Safarova A. F.,
Vatsik-Gorodetskaya M. V., Galochkin S. A.
Potential of modern investigations for detecting
and monitoring asymptomatic congestion in patients
with heart failure



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Дорогие читатели!

Представляем вам первый номер Российского кардиологического журнала в этом году, посвященный диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Крайне неблагоприятный прогноз, увеличение распространенности заболевания, трудности и ошибки диагностики, тактики ведения больных, особенно в период пандемии нового коронавирусного заболевания (COVID-19), определяют актуальность темы номера.

Ведение пациентов становится все более комплексным, появляются новые подходы к медикаментозной терапии и интервенционному лечению. К наиболее значимым достижениям лечения последнего времени можно отнести внедрение в практику препаратов новых классов — комбинированных ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина и применение ингибиторов натриево-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2). Среди немедикаментозных методов введена кардиомодулирующая терапия. В диагностике сердечной недостаточности как со снижением систолической функции левого желудочка, так и с сохранной фракцией выброса левого желудочка и ассоциированных состояний все большее значение принимает оценка уровней биомаркеров воспаления и нейрогуморальной активации. Также одним из новых направлений является оценка атриопатии — поражения предсердий, в частности левого предсердия, что часто встречается при диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, отражает степень фиброзных изменений и ассоциирована с прогрессированием заболевания и развитием/поддержанием фибрилляции предсердий и других предсердных аритмий.

В номере рассматриваются вопросы, отражающие все этапы сердечно-сосудистого континуума: от факторов риска и причин развития ХСН до формирования ее терминальной стадии. Авторы предлагают для обсуждения новые диагностические и прогностические критерии недостаточности кровообращения, такие как эхокардиографические параметры спекл-трекинга, концентрация в крови нейтрофильного желатиназаассоциированного липокалина и цистатина С, у больных после инфаркта миокарда и в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Представлены результаты больших многоцентровых регистров, посвященных проблемам COVID-19 у больных с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой ее патологии, формирования сердечной недостаточности у больных с фибрилляцией предсердий (регистр РИФ-ХСН), эпидемиологических исследований с глубоким анализом данных смертности от болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге. Такие исследования являются одновременно и наукоемкими, и важными для практического здравоохранения.

Читателям доступны для изучения четыре обзора литературы, которые посвящены новым биомаркерам в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности, формированию кардиоренального синдрома и стратификации риска внезапной смерти при ХСН, возможностям выявления и мониторингирования бессимптомного застоя при недостаточности кровообращения.

В заключение хотелось бы выразить слова благодарности всем авторам, которые прислали свои работы в номер, и пожелать им дальнейших творческих успехов. Мы уверены, что каждый читатель найдет для себя важную и новую информацию, в каком бы направлении терапии или кардиологии он ни работал. Желаем приятного чтения!

Ответственные редакторы выпуска,
Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор
Жиров Игорь Витальевич, д.м.н., профессор
Михайлов Евгений Николаевич, д.м.н., профессор



Козиолова Наталья Андреевна



Жиров Игорь Витальевич



Михайлов Евгений Николаевич

Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выбросаШевелёк А. Н.^{1,2}

Цель. Определить взаимосвязь между уровнем альдостерона крови и показателями углеводного обмена у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ. Диагноз ХСНсФВ устанавливали при наличии симптомов и/или признаков ХСН, фракции выброса левого желудочка >50%, повышения уровня NT-proBNP крови и характерных структурных изменений сердца при эхокардиографии. В исследование не включали пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и лиц, принимавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех больных определяли уровень альдостерона крови и оценивали показатели углеводного обмена. Уровень альдостерона определяли иммуноферментным методом, референтными значениями считали концентрацию гормона 40–160 пг/мл. Сахарный диабет (СД) диагностировали в следующих случаях: анамнез СД, лечение антидиабетическими препаратами, уровень глюкозы крови $\geq 7,0$ ммоль/л в двух образцах или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >6,5%. Предиабет регистрировали в случае, если у пациента без СД уровень глюкозы крови находился в пределах $\geq 5,6$ ммоль/л и <7,0 ммоль/л. Статус пациента определялся как гипергликемический при наличии СД или предиабета согласно этим определениям.

Результаты. У 99 больных (62,7%, 1-я группа) уровень гормона находился в пределах нормы, у остальных 59 пациентов (37,3%, 2-я группа) — превышал верхнюю границу референсного диапазона. У пациентов с гиперальдостеронемией по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень альдостерона, были достоверно выше уровень глюкозы плазмы натощак (6,60 (6,00–7,90) ммоль/л vs 5,80 (5,25–6,80) ммоль/л, $p < 0,001$) и индекс НОМА (5,86 $\pm$ 1,12 vs 4,46 $\pm$ 1,02, $p = 0,01$). Уровень HbA_{1c} значимо не различался между группами. Пациенты 2-й группы чаще страдали СД (39,0% vs 19,2%, $p < 0,001$) и гипергликемией в целом (89,8% vs 61,6%, $p = 0,011$) по сравнению с больными 1-й группы. Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи уровней альдостерона и глюкозы крови ($r = 0,29$), HbA_{1c} ($r = 0,17$) с индексом НОМА ($r = 0,23$). После стандартизации по возрасту, функциональному классу ХСН, индексу массы тела, уровню артериального давления, холестерина и калия крови при многофакторном анализе наличие гиперальдостеронемии было достоверно взаимосвязано с развитием СД (отношение шансов 1,64, 95% доверительный интервал 1,14–3,32, $p = 0,013$) и гипергликемией (отношение шансов 2,84, 95% доверительный интервал 1,94–4,2, $p = 0,008$).

Заключение. Развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных ХСНсФВ ассоциируется со значимым увеличением риска гипергликемии и СД.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный гиперальдостеронизм, сахарный диабет, гипергликемия, глюкоза, инсулинорезистентность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, Украина (ДНР).

Шевелёк А. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии, с.н.с. отдела кардиологии и кардиохирургии, кафедра госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6192-2576.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a.shevelyok@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ-2 — ангиотензин-2, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 30.06.2020

Рецензия получена 01.08.2020

Принята к публикации 28.08.2020



Для цитирования: Шевелёк А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3991. doi:10.15829/1560-4071-2021-3991

Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fractionShevelyok A. N.^{1,2}

Aim. To determine the relationship between the blood aldosterone levels and parameters of carbohydrate metabolism in patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. This cross-sectional study included 158 patients with stable HFpEF. HFpEF was established in the presence of symptoms and/or signs of HF, left ventricular ejection fraction >50%, increased blood NT-proBNP levels, and characteristic structural cardiac changes according to echocardiography. The study did not include patients with primary hyperaldosteronism and those taking mineralocorticoid receptor antagonists within the previous 6 weeks. In all patients, the blood aldosterone and carbohydrate metabolism parameters were assessed.

The aldosterone levels were determined by the enzyme immunoassay and the concentration of 40–160 pg/ml was considered the reference values. Diabetes was diagnosed in the following cases: history of diabetes, treatment with antidiabetic drugs, blood glucose level $\geq 7,0$ mmol/L in two samples or glycated hemoglobin (HbA_{1c}) >6,5%. Prediabetes was recorded if the blood glucose level in a patient without diabetes was in the range of $\geq 5,6$ mmol/L and <7,0 mmol/L.

Results. In 99 patients (62,7%, group 1), the aldosterone levels were within the normal range, while in the remaining 59 patients (37,3%, group 2), it exceeded the upper limit. Patients with hyperaldosteronemia compared with those with normal aldosterone levels had significantly higher fasting plasma glucose levels

(6,60 (6,00-7,90) mmol/L vs 5,80 (5,25-6,80) mmol/L, $p<0,001$) and HOMA value ($5,86\pm1,12$ vs $4,46\pm1,02$, $p=0,01$). HbA_{1c} levels did not differ significantly between groups. Patients of the 2nd group more often suffered from diabetes (39,0% vs 19,2%, $p<0,001$) and hyperglycemia in general (89,8% vs 61,6%, $p=0,011$) compared with patients of the 1st group. Correlation analysis showed a significant relationship between the level of aldosterone and blood glucose ($r=0,29$), HbA_{1c} ($r=0,17$) and HOMA ($r=0,23$) values. After standardization by age, HF class, body mass index, blood pressure, cholesterol and blood potassium levels in multivariate analysis, the presence of hyperaldosteronemia was significantly correlated with diabetes (odds ratio, 1,64, 95% confidence interval, 1,14-3,32, $p=0,013$) and hyperglycemia (odds ratio, 2,84, 95% confidence interval, 1,94-14,2, $p=0,008$). **Conclusion.** The development of secondary hyperaldosteronism in patients with HFpEF is associated with a significant increase in the risk of hyperglycemia and diabetes.

Key words: aldosterone, secondary hyperaldosteronism, diabetes, hyperglycemia, glucose, insulin resistance.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; ²V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine (DPR).

Relationships and Activities: none.

Shevelyok A. N. ORCID: 0000-0001-6192-2576.

Corresponding author:
a.shevelyok@mail.ru

Received: 30.06.2020 **Revision Received:** 01.08.2020 **Accepted:** 28.08.2020

For citation: Shevelyok A. N. Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3991. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3991

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В настоящее время распространенность ХСН во взрослой популяции в развитых странах мира 1-2%, а в возрастной группе старше 60 лет достигает 10% [1]. Около половины всех больных ХСН имеют сохраненную фракцию выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ), при этом благодаря достижениям в лечении ишемической болезни сердца и ввиду увеличения числа различных коморбидных состояний доля этих больных в структуре ХСН неуклонно возрастает.

Одним из наиболее частых заболеваний, выступающих внекардиальной причиной развития ХСНсФВ либо сопутствующих ей, является сахарный диабет (СД). Эта патология представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую угрозу человечеству и по праву признается неинфекционной эпидемией XXIв. Согласно данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире зарегистрировано 415 млн человек, страдающих СД, а к 2040г прогнозируется рост числа таких больных до 642 млн человек. Среди пациентов с ХСН частота СД 2 типа колеблется в пределах 10-47%, а распространенность инсулинорезистентности достигает 60% [1].

Нарушения углеводного обмена значительно ухудшают течение ХСН и ассоциируются с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [2]. В свою очередь, ХСН наряду с нарушением функции почек является ведущей причиной смерти больных с СД. Помимо взаимногоотягощающего влияния на прогноз СД и ХСН объединены рядом общих патогенетических механизмов, таких как микроваскулярная дисфункция, системное воспаление, окислительный стресс и нейрогуморальная активация. Одним из факторов, играющих важную роль в генезе этих двух заболеваний, является избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Большинство негативных эффектов РААС долгое время связывали исключительно с действием ангиотензина-2 (АТ-2), однако исследования последних лет дают основания предполагать, что большой вклад в реализацию этих эффектов вносит альдостерон. Последствия избыточной активности этого гормона для сердечно-сосудистой системы хорошо изучены [3]. В меньшей степени установлена его роль в развитии нарушений углеводного обмена. Исследования, проведенные на животных и клеточных моделях, показывают, что избыток альдостерона может нарушать секрецию инсулина, а в процессах синтеза глюкозы в печени и утилизации её чувствительными тканями принимают участие механизмы, опосредованные минералокортикоидными рецепторами [4]. Тем не менее, исследования, посвященные изучению ассоциации между альдостеронизмом и риском развития СД, показали противоречивые результаты.

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между уровнем альдостерона и показателями углеводного обмена у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ. Диагноз ХСНсФВ был установлен в соответствии с рекомендациями ESC по диагностике и лечению острой и ХСН при наличии симптомов и/или признаков ХСН, ФВ ЛЖ >50%, повышения

уровня NT-proBNP крови и характерных структурных изменений сердца при эхокардиографии.

Все включенные в исследование пациенты имели в анамнезе госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 12 мес., однако в течение последнего месяца сохраняли стабильный статус. Пациенты получали медикаментозную терапию заболеваний, лежащих в основе ХСН, в соответствии с действующими рекомендациями.

В исследование не включали пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и другими состояниями, кроме ХСН и артериальной гипертензии (АГ), приводящими к развитию вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, тяжелые паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе), а также лиц, принимающих антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед.

Всем пациентам проводили стандартный осмотр и лабораторное исследование, включающее помимо общеклинических анализов определение уровней альдостерона крови и показателей углеводного обмена. Также анализировали углеводный статус пациента.

СД диагностировали в следующих случаях: анамнез СД, лечение антидиабетическими препаратами, уровень глюкозы крови $\geq 7,0$ ммоль/л в двух образцах или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $> 6,5\%$. Предиабет регистрировали в случае, если у пациента без СД уровень глюкозы крови находился в пределах $\geq 5,6$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л. Статус пациента определялся как гипергликемический при наличии СД или предиабета согласно этим определениям.

Измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) проводили с помощью тонометра “Gamma, 700K-BLK” (Китай) в положении сидя после 10-минутного отдыха. При антропометрии устанавливали наличие и степень ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение массы тела (в килограммах) к величине роста (в метрах), возведенной в квадрат.

Забор крови пациентов для определения уровней альдостерона крови выполняли после 30-мин отдыха в положении лежа натощак утром в течение 2-3 ч после пробуждения. Исследование проводили иммуноферментным методом на фотометре “Multiskan” (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Референтными значениями считали уровень гормона 40-160 пг/мл.

Определение уровня глюкозы венозной крови проводили натощак колориметрическим глюкозоксидазным методом, HbA_{1c} — турбидиметрическим методом. Для оценки наличия инсулинорезистентности определяли индекс инсулинорезистентности НОМА, который рассчитывали по следующей фор-

муле: (инсулин натощак (мкЕд/мл) $\times$ глюкоза крови натощак (ммоль/л)) / 22,5.

Значение индекса НОМА $> 2,27$ ед. расценивали как показатель инсулинорезистентности.

Уровень креатинина крови определяли кинетическим методом Яффе с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI. Уровень калия крови определяли с помощью ионоселективных электродов, при этом гипокалиемия определялась при концентрации калия сыворотки крови $< 3,5$ ммоль/л. Все биохимические исследования выполняли на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения “Jamovi 1.2.2”. Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднееквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении либо как медиану с интерквартильным интервалом ($Me (Q_1-Q_3)$), в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Категориальные показатели представлялись как абсолютное число и процентное соотношение ($n (\%)$). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону, ANOVA) и непараметрической (критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ по Спирмену) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Силу взаимосвязи между категориальными признаками устанавливали посредством определения отношения шансов с 95% доверительным интервалом и V-критерия Крамера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Лабораторное исследование альдостерона крови показало, что у 99 больных (62,7%, 1-я группа) уровень гормона находился в пределах нормы, у остальных 59 пациентов (37,3%, 2-я группа) — превышал верхнюю границу референсного диапазона. Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе и имели более выраженную ХСН. ИМТ, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и систолического АД во 2-й группе были выше, а уровень калия — ниже, по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

У пациентов с гиперальдостеронемией уровень глюкозы плазмы натощак и индекс НОМА были достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень альдостерона. Уровень HbA_{1c} значимо не различался между группами (табл. 2).

При анализе гликемического статуса были получены достоверные различия при межгрупповом

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)	P
Возраст, годы	71,9±5,77	66,5±5,88	<0,001
Мужской пол, n (%)	35 (35,4)	23 (39,0)	0,775
ФК ХСН, n (%):			
I	10 (10,1)	4 (6,8)	0,674
II	56 (56,6)	18 (30,5)	0,003
III	33 (33,3)	37 (62,7)	<0,001
АГ, n (%)	99 (100)	59 (100)	1
Снижение СКФ, n (%)	50 (50,5)	52 (88,1)	<0,001
Ожирение, n (%)	29 (29,3)	38 (64,4)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27 (24-31)	32 (27,5-35,5)	<0,001
САД, мм рт.ст.	132±14,5	139±16,2	0,033
ДАД, мм рт.ст.	86,2±6,54	89,3±7,52	0,07
Калий крови, ммоль/л	4,64±0,52	4,31±0,47	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,27±1,04	6,36±1,11	<0,001
ЛНП, ммоль/л	3,40 (2,70-4,05)	4,40 (3,80-4,70)	<0,001
Альдостерон крови, пг/мл	124±18,6	208±16,8	<0,001

Примечание: здесь и в таблице 2 непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), либо как медиана и интерквартильные интервалы ($Me (Q_1-Q_3)$).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

сравнении ($p < 0,001$). Пациенты 2-й группы чаще страдали СД и гипергликемией в целом. Различия в частоте предиабета при обособленном анализе не достигали статистической значимости (табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи между уровнем альдостерона и глюкозы крови ($r=0,29$), HbA_{1c} ($r=0,17$) и индексом НОМА ($r=0,23$). Положительная корреляционная связь гормона была обнаружена с ИМТ, уровнем систолического АД, калия и ЛНП (табл. 4).

Повышение уровня альдостерона крови достоверно ассоциировалось с нарушениями углеводного статуса пациента (табл. 5). Шансы обнаружить СД среди лиц с гиперальдостеронемией возрастали более чем в 2,5 раза, а гипергликемию в целом — в 5,5 раз. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя по силе связь ($V=0,22$ и $0,30$, соответственно).

После стандартизации по возрасту, тяжести ХСН, ИМТ, уровню систолического АД, ЛНП и калия крови при многофакторном анализе наличие гиперальдостеронемии оставалось значимо взаимосвязано с риском СД и гипергликемии (табл. 6).

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи плазмен-

Таблица 2

Показатели углеводного обмена

Параметр	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)	P
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,80 (5,25-6,80)	6,60 (6,00-7,90)	<0,001
HbA_{1c} , %	6,20 (6,00-6,85)	6,40 (6,00-9,35)	0,42
Индекс НОМА	4,46±1,02	5,86±1,12	0,01

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 3

Гликемический статус пациентов, n (%)

Параметр	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)	P
Норма	38 (38,4)	6 (10,2)	<0,001
Гипергликемия	61 (61,6)	53 (89,8)	<0,001
Сахарный диабет	19 (19,2)	23 (39,0)	0,011
Предиабет	42 (42,4)	30 (50,8)	0,38

Таблица 4

Взаимосвязь между уровнем альдостерона и показателями углеводного обмена

Параметр	Коэффициент корреляции r	P
Глюкоза крови	0,29	<0,001
HbA_{1c}	0,17	0,029
Индекс НОМА	0,23	0,003
ИМТ	0,59	<0,001
САД	0,28	0,024
Калий крови	-0,336	<0,001
ЛНП	0,59	<0,001

Сокращения: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Взаимосвязь между наличием гиперальдостеронемии и углеводным статусом (однофакторный анализ)

Параметр	ОШ	95% ДИ	V Крамера	P
Сахарный диабет	2,69	1,30-5,55	0,22	0,006
Гипергликемия	5,50	2,16-14,0	0,30	<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 6

Взаимосвязь между наличием гиперальдостеронемии и углеводным статусом (многофакторный анализ)

Параметр	ОШ	95% ДИ	P
Сахарный диабет	1,64	1,14-3,32	0,013
Гипергликемия	2,84	1,94-14,2	0,008

Примечание: ОШ рассчитаны в многофакторной модели после стандартизации по возрасту, функциональному классу ХСН, ИМТ, уровню систолического АД, ЛНП и калия крови.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ного уровня альдостерона с показателями углеводного обмена и инсулинорезистентности у больных с ХСНсФВ. Наличие гиперальдостеронемии ассоциируется со значимым увеличением риска гипергликемии в целом и СД, в частности. Многофакторный анализ показывает, что эта взаимосвязь не зависит от уровня АД, ИМТ и калия крови.

Ассоциация между плазменным уровнем альдостерона и показателями углеводного обмена была показана у пациентов с АГ [5], хронической болезнью почек [6], ожирением [7] и первичным гиперальдостеронизмом [8]. Снижение веса и устранение последствий избытка альдостерона с помощью адреналэктомии или антагонистов альдостерона у этих пациентов восстанавливало нормальную чувствительность к инсулину.

Несмотря на довольно большое число уже известных патофизиологических механизмов реализации негативного потенцирующего влияния СД и ХСН их дальнейшее изучение сохраняет свою актуальность. Тесная связь этих двух заболеваний реализуется в двух направлениях: СД приводит к развитию и прогрессированию ХСН, а ХСН повышает риск возникновения и усугубления нарушений углеводного обмена.

Хорошо изучены механизмы развития диастолической дисфункции миокарда при СД, распространенность которой при этом заболевании достигает 75% [9]. Гипергликемия, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования и липотоксичность играют важную роль в развитии и прогрессировании этого фенотипа ХСН. Указанные диабет-ассоциированные факторы, действуя на молекулярном и клеточном уровне, вызывают целый ряд метаболических и системных нарушений: активацию симпатической части вегетативной нервной системы, индукцию системного воспаления, усиление коллагенообразования, почечную и эндотелиальную дисфункцию. Данные процессы приводят к гипертрофии, интерстициальному фиброзу, повышению жесткости миокарда и, в конечном итоге, к формированию у пациентов с СД 2 типа СНсФВ [10].

В меньшей степени понятны механизмы, за счет которых ХСН может усугублять нарушения углеводного обмена. В роли одного из возможных медиаторов такого влияния выступает РААС, гиперактивация которой всегда сопутствует ХСН. Наиболее изученным диабетогенным компонентом РААС является АТ-2. Его влияние на секрецию инсулина и инсулинорезистентность доказано в нескольких экспериментальных работах [11] и подтверждено целым рядом крупных клинических исследований, показавших почти 30% снижение риска СД на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у гипертензивных пациентов [12].

Снижение чувствительности периферических тканей и печени к инсулину приводит к усиленной его секреции в бета-клетках поджелудочной железы. Возникающая гиперинсулинемия по принципу обратной связи способствует еще большей активации РААС, которая, в свою очередь, вызывает усиление инсулинорезистентности, замыкая порочный круг. Определенный вклад в нарушения углеводного обмена при ХСН может вносить и локальная РААС поджелудочной железы, поскольку стимулом для её активации в этом органе, помимо гипергликемии и воспалительных изменений, служит хроническая гипоксия [13].

В реализации негативного влияния РААС на углеводный обмен важную роль играет не только АТ-2, но и альдостерон [14, 15]. В некоторых исследованиях было показано, что альдостерон принимает прямое участие в развитии инсулинорезистентности. Так, в культуре жировой ткани этот гормон вызывал дозозависимое подавление захвата глюкозы, что говорит о снижении её чувствительности к инсулину [16]. Интересно, что влияние альдостерона на риск метаболического синдрома не зависит от содержания ренина и АТ-2 в крови. Так, при первичном гиперальдостеронизме закономерно отмечают снижение плазменной активности ренина и АТ-2 в сочетании с повышением уровня глюкозы и возрастанием частоты развития метаболического синдрома. В ряде исследований показано, что именно повышенный уровень альдостерона, а не активность ренина, определяет риск развития метаболического синдрома [17]. Влияние альдостерона на углеводный и липидный гомеостаз в метаболически активных тканях относится к негеномным эффектам гормона и модулируется белком клеточных мембран — кавеолином-1. Показано, что нарушение в генах, кодирующих синтез этого белка, способствуют развитию гипергликемии и дислипидемии [18].

Связь между уровнем альдостерона и риском развития метаболического синдрома подтверждается результатами Фремингемского исследования, где у 2292 лиц среди нескольких биомаркеров, отражающих гемостаз, воспаление и нейрогуморальную активность, только содержание РАИ-1 и альдостерона коррелировало с индексом инсулинорезистентности, гиперлипидемией и другими компонентами метаболического синдрома [19]. В исследовании, включавшем 356 пациентов с АГ, плазменный уровень альдостерона положительно коррелировал с концентрацией глюкозы, инсулина, С-пептида и индекса НОМА [5]. В другом исследовании с участием 397 афроамериканцев с АГ он также был тесно связан с показателями инсулинорезистентности, при этом у лиц с метаболическим синдромом повышение концентрации альдостерона сочеталось с нормальным или сниженным уровнем ренина [20]. В работах Giacchetti G, et al.

(2005, 2009) [21, 22] и Tsurutani Yu, et al. (2017) [23] у больных с гиперальдостеронизмом отмечалась четкая прямая связь между индексом НОМА и содержанием альдостерона в крови, а адреналэктомия сопровождалась уменьшением гликемии и инсулинорезистентности.

Одним из факторов, определяющих связь между повышением уровня альдостерона и развитием инсулинорезистентности является гипокалиемия, нередко развивающаяся при гиперальдостеронизме. Установлено, что снижение уровня калия в крови вызывает угнетение высвобождения инсулина и повышение уровня глюкозы, приводя к развитию соответствующих метаболических нарушений [24]. Подтверждением этому служат нарушения углеводного обмена при гипокалиемии, развивающейся при применении тиазидных диуретиков. С 2010г Американская ассоциация диабета рассматривает гипокалиемию, вызванную первичным гиперальдостеронизмом, в качестве вторичной причины СД 2 типа [25]. В нашем исследовании взаимосвязь между гиперальдостеронемией и гипергликемией сохранялась и после учета влияния уровня калия, что говорит о наличии и других механизмов их взаимодействия.

Еще одним посредником ассоциации между альдостероном и резистентностью к инсулину может быть жировая ткань [26]. Жирные кислоты и адипокины, выделяемые адипоцитами, с одной стороны, играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности [27], а с другой, стимулируют выработку альдостерона надпочечниками [28]. Более того, жировая ткань как эндокринный орган может непосредственно синтезировать альдостерон [29]. Действительно, в нашем исследовании уровень альдостерона тесно коррелировал не только с показателями углеводного обмена, но и с ИМТ. Тем не менее

связь альдостерона с наличием СД и гипергликемии не утрачивалась и после поправки на ИМТ. Другими возможными механизмами изучаемой ассоциации могут быть системное воспаление, оксидативный стресс [3] и увеличение активности минералокортикоидных рецепторов.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование расширяет представление об участии РААС в общности патогенетических механизмов ХСН и СД и подтверждает наличие тесной ассоциации между гиперальдостеронемией и нарушениями углеводного обмена. Новизной данного исследования является обнаружение такой взаимосвязи в категории больных с ХСНсФВ. Важность изучения ассоциации между альдостероном и инсулинорезистентностью определяется тем, что оба эти фактора независимо друг от друга являются предикторами серьезных кардиоваскулярных событий. Сосуществуя вместе, они могут потенцировать влияние друг друга на сердечно-сосудистую систему и приводить к возрастанию сердечно-сосудистого риска. Хотя обнаруженная связь не обязательно носит причинно-следственный характер, она позволяет предположить, что повышенный уровень альдостерона может вызывать нарушения углеводного обмена либо, напротив, быть следствием последних. Возможно, установленная взаимосвязь поможет определить категории пациентов ХСНсФВ, для которых будет оправданно назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, и откроет новые перспективы в лечении этой большой популяции больных.

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

Литература/References

- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
- Goode KM, John J, Rigby AS, et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart Br Card Soc*. 2009;95(11):917-23. doi:10.1136/hrt.2008.156646.
- Vatutin NT, Shevelyok AN. The role of hyperaldosteronism and prospects of using aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014;20(1):43-51. (In Russ.) Вату́тин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал НАМН Украины*. 2014;20(1):43-51.
- Remde H, Hanslik G, Rayes N, et al. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2015;47(13):987-93. doi:10.1055/s-0035-1565208.
- Colussi G, Catena C, Lapenna R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2349-54. doi:10.2337/dc07-0525.
- Wakino S, Minakuchi H, Miya K, et al. Aldosterone and insulin resistance: vicious combination in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):142-51. doi:10.1111/1744-9987.12632.
- Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60(5-6):401-5. doi:10.1016/s0952-3278(99)80020-9.
- Wu V-C, Yang S-Y, Lin J-W, et al. Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011;412(15-16):1319-25. doi:10.1016/j.cca.2011.02.018.
- Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):870-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026.
- Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologija*. 2019;59(4):76-87. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019;59(4):76-87. doi:10.18087/cardo.2019.4.10253.
- Lau T, Carlsson P-O, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47(2):240-8. doi:10.1007/s00125-003-1295-1.
- Andrass R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99(7):1006-12. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.068.
- Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol*. 2007;580(Pt 1):31-7. doi:10.1113/jphysiol.2006.126193.

14. Zavatta G, Casadio E, Rinaldi E, et al. Aldosterone and type 2 diabetes mellitus. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;26(1):53-9. doi:10.1515/hmbci-2015-0065.
15. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids.* 2014;91:54-60. doi:10.1016/j.steroids.2014.08.016.
16. Kraus D, Jäger J, Meier B, et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2005;37(7):455-59. doi:10.1055/s-2005-870240.
17. Min SH, Kim SH, Jeong IK, et al. Independent association of serum aldosterone level with metabolic syndrome and insulin resistance in Korean Adults. *Korean Circ J.* 2018;48(3):198-208. doi:10.4070/kcj.2017.0200.
18. Baudrand R, Gupta N, Garza AE, et al. Caveolin 1 modulates aldosterone-mediated pathways of glucose and lipid homeostasis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e003845. doi:10.1161/JAHA.116.003845.
19. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2007;116(9):984-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537.
20. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al. Association of Adrenal Steroids With Hypertension and the Metabolic Syndrome in Blacks. *Hypertension.* 2007;49(3):704-11. doi:10.1161/01.HYP.0000253258.36141.c7.
21. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):120-6. doi:10.1016/j.tem.2005.02.003.
22. Giacchetti G, Turchi F, Boscaro M, et al. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(2):244-9. doi:10.2174/157016109787455716.
23. Tsurutani Y, Sugisawa C, Ishida A, et al. Aldosterone excess may inhibit insulin secretion: A comparative study on glucose metabolism pre- and post-adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Endocr J.* 2017;64(3):339-46. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0500.
24. Watanabe D, Yatabe M, Ichihara A. Evaluation of insulin sensitivity and secretion in primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens N Y N.* 1993. 2016;38(7):613-7. doi:10.1080/10641963.2016.1182176.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi:10.2337/dc10-S062.
26. Nayyar M, Lastra G, Acevedo CM. Mineralocorticoids and cardiovascular disease in females with insulin resistance and obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(10):88. doi:10.1007/s11906-018-0887-6.
27. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017;66(4):815-22. doi:10.2337/db16-1167.
28. Schütten MTJ, Houben AJHM, de Leeuw PW, et al. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology.* 2017;32(3):197-209. doi:10.1152/physiol.00037.2016.
29. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertens Dallas Tex.* 1979. 2012;59(5):1069-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.

Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости

Вандер М. А.¹, Лясникова Е. А.¹, Белякова Л. А.², Трукшина М. А.¹, Галенко В. Л.¹, Ким И. М.¹, Лелявина Т. А.¹, Абрамов М. Л.¹, Любимцева Т. А.¹, Ситникова М. Ю.¹, Лебедев Д. С.¹, Михайлов Е. Н.¹

Цель. Оценить динамику клинического течения и возможность инверсии ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС).

Материал и методы. В исследование включено 55 пациентов (46 мужчин, средний возраст 53±11 лет) с СНнФВ II-III функционального класса (ФК) (ишемической этиологии у 73% пациентов), синусовым ритмом, QRS <130 мс или QRS <150 мс по типу неспецифической внутрисердечной блокады. Всем пациентам были имплантированы устройства МСС в период с октября 2016г по сентябрь 2017г. Период наблюдения составил 2 года. Оценивались госпитализации и смертность по причине декомпенсации ХСН; динамика ФК ХСН, концентрации NT-proBNP, пикового потребления кислорода, теста шестиминутной ходьбы, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца. Был проведен сравнительный анализ исследуемых параметров в зависимости от стимуляции одним и двумя желудочковыми электродами устройства МСС, от ФВ ЛЖ ≥25% и ФВ ЛЖ <25%, этиологии ХСН.

Результаты. Выявлена положительная динамика течения СНнФВ на фоне МСС терапии в течение двухлетнего периода наблюдения: уменьшение ФК ХСН ($p<0,001$), количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН ($p<0,001$), уменьшение концентрации NT-proBNP в крови ($p=0,018$), увеличение пикового потребления кислорода в течение первого года наблюдения ($p<0,01$), а также уменьшение объемов и повышение ФВ ЛЖ ($p<0,001$). Направленность изменений исследуемых показателей не зависела от количества стимулирующих желудочковых электродов и ФВ ЛЖ. Наличие ишемической кардиомиопатии, постинфарктного кардиосклероза не влияло на прогноз заболевания, но было ассоциировано с меньшей динамикой объемных параметров и NT-proBNP на фоне 24 мес. МСС терапии. Значения ФВ ЛЖ были значимо выше в группе больных СНнФВ некоронарогенной этиологии через 12 и 24 мес. наблюдения.

Заключение. В группе больных СНнФВ II-III ФК применение МСС у большинства пациентов было сопряжено с улучшением клинического и гемодинамического статуса, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением числа госпитализаций из-за декомпенсации сердечной недостаточности, положительной динамикой эхокардиографических параметров и маркера миокардиального стресса NT-proBNP.

Ключевые слова: модуляция сердечной сократимости, хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Вандер М. А.* — кардиолог в отделении сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-9708-7541, Лясникова Е. А. —

к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Белякова Л. А. — с.н.с. биомедицинской статистики, ORCID: 0000-0003-2457-1169, Трукшина М. А. — с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3597-6794, Галенко В. Л. — м.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Ким И. М. — врач специалист по ультразвуковой и функциональной диагностике, ORCID: 0000-0002-0438-0499, Лелявина Т. А. — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Абрамов М. Л. — сердечно-сосудистый хирург в отделении сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5391-0006, Любимцева Т. А. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Лебедев Д. С. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Михайлов Е. Н. — д.м.н., доцент, главный научный сотрудник НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Marianna.vander@gmail.com

АПА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭ — желудочковый электрод, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МСС — модуляция сердечной сократимости, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, PeakVO₂ — пиковое потребление кислорода, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 27.07.2020

Рецензия получена 14.09.2020

Принята к публикации 19.09.2020



Для цитирования: Вандер М. А., Лясникова Е. А., Белякова Л. А., Трукшина М. А., Галенко В. Л., Ким И. М., Лелявина Т. А., Абрамов М. Л., Любимцева Т. А., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4035. doi:10.15829/1560-4071-2021-4035

Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy

Vander M. A.¹, Lyasnikova E. A.¹, Belyakova L. A.², Trukshina M. A.¹, Galenko V. L.¹, Kim I. M.¹, Lelyavina T. A.¹, Abramov M. L.¹, Lyubimtseva T. A.¹, Sitnikova M. Yu.¹, Lebedev D. S.¹, Mikhaylov E. N.¹

Aim. To assess the clinical course and cardiac reverse remodeling in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) receiving cardiac contractility modulation (CCM) therapy.

Material and methods. Fifty-five patients (mean age, 53±11 years, 46 males) with NYHA class II-III HFrEF (ischemic etiology in 73% of patients), sinus rhythm, QRS<130 ms or QRS<150 ms of non-LBBB morphology receiving optimal medical therapy were enrolled into the study. CCM devices were implanted to all patients between October 2016 and September 2017. We assessed the following parameters: hospitalizations and mortality due to decompensated HF; changes in HF class, NTproBNP concentration, peak oxygen consumption, six-minute walk test, left ventricular end-systolic and end-diastolic volumes and ejection fraction (EF), atrial and ventricular arrhythmias. A comparative analysis of the studied parameters was carried out depending on the pacing with one and two ventricular leads, on LVEF value (≥25% and <25%) and HF etiology.

Results. CCM therapy was associated with a decrease in HF class ($p<0,0004001$), HF-related hospitalization rate ($p<0,0001001$), blood NTproBNP concentration ($p\leq0,018$), an increase in peak oxygen consumption during the first year ($p<0,006011$), as well as a decrease in LV volumes and a LVEF increase ($p<0,0001001$). The direction of these changes did not depend on the number of ventricular leads and LVEF. The presence of ischemic cardiomyopathy and old myocardial infarction did not affect the disease prognosis, but was associated with a lower change in LV volumes and NTproBNP during 24 months of CCM therapy. LVEF values were significantly higher in the group of patients with HFrEF not associated with coronary artery disease after 12 and 24 months of follow-up.

Conclusion. In the group of patients with class II-III HFrEF, CCM therapy in most patients was associated with improved clinical and hemodynamic status, increased exercise tolerance, decreased HF-related hospitalization rate, positive echocardiographic and NTproBNP changes.

Key words: cardiac contractility modulation, heart failure, reduced ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Vander M. A.* ORCID: 0000-0001-9708-7541, Lyasnikova E. A. ORCID: 0000-0003-0613-829X, Belyakova L. A. ORCID: 0000-0003-2457-1169, Trukshina M. A. ORCID: 0000-0003-3597-6794, Galenko V. L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Kim I. M. ORCID: 0000-0002-0438-0499, Lelyavina T. A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Abramov M. L. ORCID: 0000-0001-5391-0006, Lyubimtseva T. A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Mikhaylov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Corresponding author:
Marianna.vander@gmail.com

Received: 27.07.2020 **Revision Received:** 14.09.2020 **Accepted:** 19.09.2020

For citation: Vander M. A., Lyasnikova E. A., Belyakova L. A., Trukshina M. A., Galenko V. L., Kim I. M., Lelyavina T. A., Abramov M. L., Lyubimtseva T. A., Sitnikova M. Yu., Lebedev D. S., Mikhaylov E. N. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4035. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4035

Модуляция сердечной сократимости сердца представляет собой новый метод лечения больных с умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНнФВ), узким QRS <130 мс или QRS <150 мс по типу неспецифической внутрижелудочковой блокады, которым не показана сердечная ресинхронизирующая терапия, и сохраняются и/или прогрессируют симптомы ХСН, несмотря на прием оптимальной медикаментозной терапии. Принцип модуляции сердечной сократимости (МСС) заключается в стимуляции межжелудочковой перегородки (МЖП) импульсами высокой амплитуды и длительности во время абсолютного рефрактерного периода. Эти импульсы не вызывают электрической активации миокарда, не влияют на частоту сердечных сокращений, но увеличивают силу и длительность потенциала действия кардиомиоцитов, что способствует улучшению сократительной функции миокарда и обратному ремоделированию в отдаленном периоде. В последние десятилетия значительный интерес вызывает влияние МСС на клиническое течение ХСН и ремоделирование миокарда ЛЖ [1]. Однако в настоящее время недостаточно данных о положительном эффекте МСС, опубликованные

рандомизированные исследования [2, 3] включают ограниченный период наблюдения, и, несмотря на получение одобрения Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), МСС не внесена в рекомендации для лечения пациентов с СНнФВ.

Цель исследования: оценить динамику клинического течения и возможность инверсии ремоделирования миокарда у больных СНнФВ на фоне МСС.

Материал и методы

В период с октября 2016г по сентябрь 2017г в рамках клинической апробации метода МСС для лечения ХСН в ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России 55 больным были имплантированы устройства МСС (50 аппаратов Optimizer IV поколения и 5 аппаратов Optimizer Smart, Impulse Dynamics, Германия), эндокардиальные электроды активной фиксации St. Jude Medical Tendril STS 2088TC.

Условия участия в проекте, критерии включения и исключения в клиническую апробацию были подробно представлены в предыдущей публикации [4]. Основными критериями включения в протокол были: СНнФВ II и III функционального класса (ФК)

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Общие данные	
Пол (мужчины), n (%)	46 (84%)
Возраст, лет, M±SD	53±11
Частота сердечных сокращений в покое, уд./мин, M±SD	62±9
Исходная патология	
ИБС, доля пациентов с ПИКС, n (%)	40 (73%), 37 (92,5%)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	30 (55%)
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	15 (27%)
ИКД, n (%)	12 (22%)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	8 (14%)
Сахарный диабет, n (%)	8 (14%)
Госпитализации	
Количество пациентов, имевших госпитализацию в течение 6 мес. до имплантации, n (%)	38 (69%)
Число госпитализаций за 6 мес. до имплантации, Me [Q1; Q3]	1 [0; 1]
Минимальное/максимальное число госпитализаций	0-4
Данные обследования	
Функциональный класс ХСН (NYHA), Me [Q1; Q3]	2 [2; 3]
ТШХ, м, M±SD	383±98
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин, M±SD	16,2±5
ФВ ЛЖ, %, M±SD	26±6
КДО ЛЖ, мл, M±SD	257±58
КСО ЛЖ, мл, M±SD	187±54
Ширина QRS комплекса, мс, M±SD	112±16
Лабораторные данные	
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1094 [569; 1749]
Медикаментозная терапия	
β-АБ, n (%)	55 (100%)
ИАПФ/АРА, n (%)	52 (96%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	51 (93%)
Диуретики: петлевые, n (%)	53 (96%)
Амиодарон, n (%)	7 (13%)

Примечания: данные представлены: 1) n — абсолютное число больных (%); 2) Me [Q1; Q3] — медиана и квартили; 3) M±SD — среднее ± стандартное отклонение.

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибрилятор, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

(NYHA), синусовый ритм, QRS <130 мс или QRS <150 мс при наличии неспецифической внутрижелудочковой блокады, оптимальная и стабильная медикаментозная терапия ХСН в течение не менее 3 мес.

Методика имплантации системы МСС. Имплантация устройств МСС проводилась в рентгеноперационной; разрез осуществлялся в правой подключичной области под местной анестезией раствором анестетика; пункция подключичной вены и/или венесекции плечеголовной вены, введение электродов: предсердный электрод устанавливался в области ушка правого предсердия, желудочковые электроды (ЖЭ) в базальные и срединные отделы МЖП на расстоянии >2 см друг от друга. В исследованиях на животных было показано, что стимуляция базальных

и срединных отделов МЖП является предпочтительной [5], что связывают с расположением в этих зонах β1-адренорецепторов [6], стимуляция которых приводит к активации медленных кальциевых каналов и запуску кальций-опосредованных внутриклеточных механизмов, приводящих к улучшению сократимости миокарда. У 15 больных ЖЭ были имплантированы в срединном и базальном отделах МЖП, у 33 в среднем отделе, и только у 7 пациентов с ишемической СНнФВ один из ЖЭ был имплантирован в нижнюю треть МЖП, что было связано с большой зоной постинфарктных рубцовых изменений и невозможностью добиться оптимальных параметров стимуляции и чувствительности. С помощью наружного анализатора тестировалось сопротивление на

электродах, чувствительность к предсердному и желудочковому сигналу, пороги стимуляции. При удовлетворительных результатах тестирования электроды подключались к соответствующим портам стимулирующего устройства, оценивались ощущения пациента во время нанесения МСС стимулов. Отдельно формировали ложе для электродов и устройства под подкожной жировой клетчаткой. Проводилось послойное ушивание раны.

Наблюдение. После имплантации устройств все больные наблюдались специалистом по ведению пациентов с имплантированными электронными устройствами и специалистами по лечению сердечной недостаточности (СН). Плановые визиты в клинику проводились каждые 3 мес. в течение первого года и каждые 6 мес. в течение второго года наблюдения. Во время каждого визита оценивался клинический статус: проводился осмотр пациентов и коррекция текущей терапии, определение ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, контроль работы и настройка устройств МСС. Каждые 6 мес. в течение полутора лет оценивали концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови, в течение одного года проводили кардиореспираторный тест (трэдмил, модель Охусон Pro, Jaeger, Германия). Эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике одним оператором на аппарате VIVID 9 (GE, США), проводили в течение 2 лет. Для каждого пациента оценивалось количество госпитализаций за 6 мес. до имплантации; среднее количество госпитализаций для каждой контрольной точки рассчитывалось за предыдущий 6-мес. интервал времени.

Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В ходе исследования оценивалась динамика следующих показателей: ФК ХСН, NT-proBNP, пикового потребления кислорода (PeakVO₂), дистанции ходьбы во время ТШХ, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ (КСО и КДО, соответственно), ФВ ЛЖ, измеренной по методу Симпсон, предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца по результатам суточного мониторирования ЭКГ и данным статистики имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), госпитализаций и смертности по причине декомпенсации ХСН, случаи трансплантации сердца.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ "IBM SPSS 23" и "STATISTICA 10". Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-

Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения; медианы и 25% и 75% квартилей в случае ненормального распределения; минимума и максимума значений. С помощью критерия Вилкоксона (2 временные точки) и критерия Фридмана (3 и более временные точки) оценивалась динамика показателей с распределением, отличным от нормального. Показатели ФК ХСН и число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН имели ненормальное распределение, однако в связи с тем, что их медианные значения не менялись с 6-24 мес. наблюдения, были построены графики с использованием средних значений для наглядного отображения динамики показателя. Для анализа количественных повторных показателей с нормальным распределением применялся дисперсионный анализ для зависимых выборок ANOVA Repeated. При значении $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Интраоперационно осложнений не было. В раннем послеоперационном периоде у одного больного выявлено нагноение ложа МСС устройства, на 6 сут. выполнена его деимплантация.

Выживаемость за 2 летний период наблюдения составила 80% (44 пациента): 2 случая внезапной сердечной смерти (ВСС) и 1 летальный исход по причине декомпенсации ХСН в течение первого года наблюдения; 2 случая ВСС и 4 летальных исхода по причине декомпенсации ХСН, 1 трансплантация сердца, 1 летальный исход по причине прогрессирования онкологического заболевания, выявленного после имплантации устройства, в течение второго года наблюдения. Подробные данные об исходах представлены ранее [4].

Электрофизиологические показатели стимуляции. Программирование устройств МСС осуществлялось сразу после имплантации, перед выпиской пациентов на 3-4 сут., каждые 3 мес. в течение 1 года и каждые 6 мес. в течение 2 года наблюдения. При программировании соблюдались необходимые рекомендации: достижение максимального процента терапевтической стимуляции ($>90\%$) и установка максимально переносимой амплитуды желудочковой стимуляции (7-7,5 В по обоим ЖЭ). Рекомендованная амплитуда и длительность желудочковой стимуляции при МСС составляют 5-7,5 В

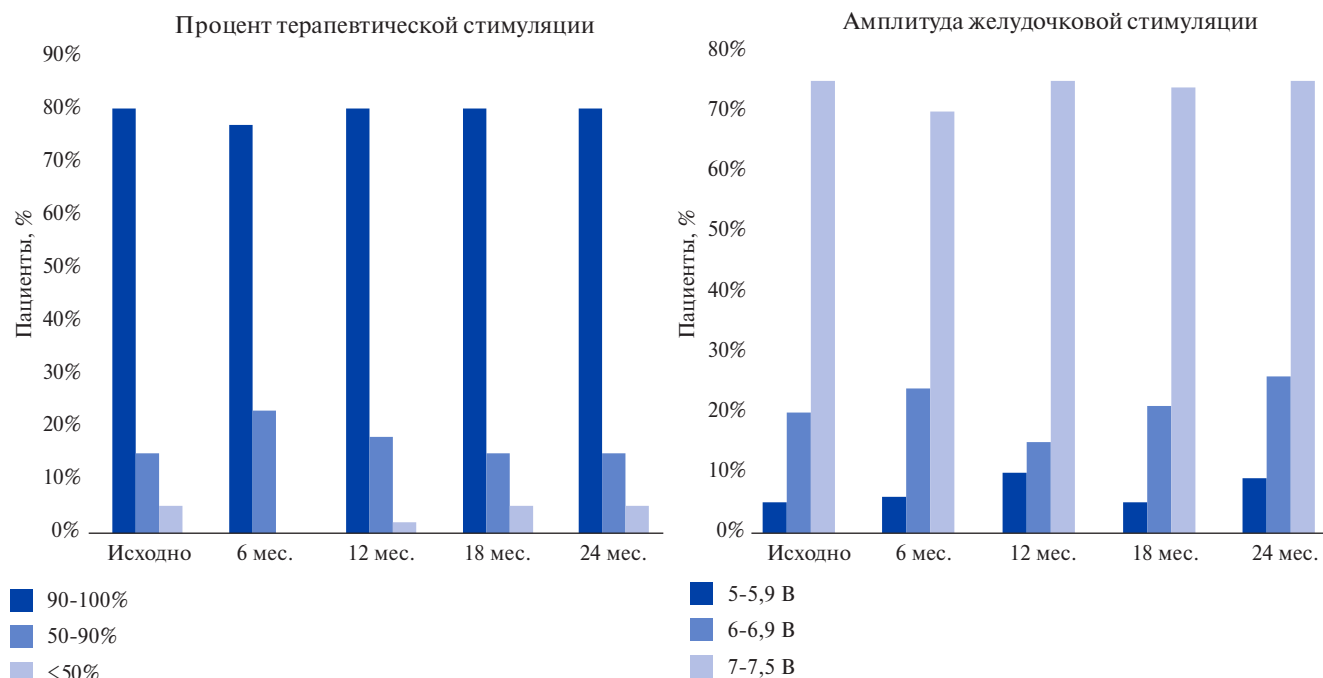


Рис. 1. Процент терапевтической стимуляции (левая панель) и амплитуда желудочковой стимуляции (правая панель) у пациентов с имплантированными МСС устройствами.

и 5,14 мс, соответственно. В случаях недостаточной терапевтической стимуляции (<90%) время работы устройства увеличивалось с 7 до 9-10 ч в сут. В результате у большинства больных в течение 2 лет достигался и удерживался необходимый процент терапевтической стимуляции в течение суток (>90%) и устанавливалась максимально переносимая амплитуда желудочковой стимуляции (7-7,5 В по обоим ЖЭ) (рис. 1).

Через 3 мес. после имплантации были выявлены непрогнозируемые побочные явления в виде стимуляции ложа устройства МСС, связанные с нарушением изоляции ЖЭ. В течение 2 лет необходимость отключения одного ЖЭ возникла у 48% пациентов [4]. После отключения ЖЭ устанавливали максимальную амплитуду стимуляции с единственного ЖЭ и увеличивали длительность стимуляции до 9-10 ч в сут. Ревизия системы МСС и замена обоих ЖЭ была выполнена у 10 пациентов в течение 2 лет. У всех пациентов при ревизии были выявлены нарушения изоляции ЖЭ в нескольких местах и обугливание в области дефектов изоляции.

Для оценки влияния отключения одного ЖЭ на исследуемые показатели пациенты были разделены на группы с работающими одним и двумя ЖЭ. Отдельно были проанализированы первый год наблюдения и 2 года наблюдения; пациентов разделили на тех, у кого не было нарушений изоляции в течение всего периода наблюдения, и тех, у кого отключали 1 электрод или выполняли замену обоих ЖЭ.

Анализ медикаментозной терапии СНнФВ. Величина дозы (процент от рекомендованной целевой)

β-адреноблокаторов (β-АБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонистов рецепторов ангиотензина 1 типа (АРА) и титрация доз этих препаратов представлены на рисунке 2.

Анализ медикаментозной терапии показал значимое увеличение дозы иАПФ и АРА в течение первых 6 мес. ($p<0,001$) после имплантации МСС и отсутствие динамики доз препаратов при дальнейшем наблюдении ($p<0,63$). Дозы β-АБ также значимо были увеличены в первые 6 мес. после имплантации ($p<0,0001$) и не менялись в течение последующего периода наблюдения ($p<0,20$). Динамика доз препаратов представлена на рисунке 3.

Доза петлевых диуретиков у 15 больных (27%) в течение 24 мес. наблюдения уменьшилась на 25-50%.

Динамика исследуемых показателей

ФК ХСН. В течение 2 лет отмечалось значимое уменьшение ФК ХСН ($p<0,001$, $n=44$). Выраженная динамика отмечалась через 6 мес. по сравнению с исходными значениями ФК, $p<0,001$ ($n=53$), 12 мес. ($p<0,001$, $n=51$), 18 мес. ($p=0,003$, $n=49$), 24 мес. ($p<0,001$, $n=44$). Значимой динамики ФК ХСН с 6 по 24 мес. наблюдения не было выявлено, $p=0,43$ (рис. 4).

Снижение ФК ХСН в течение 2 лет наблюдалось у 15 пациентов (27%), повышение ФК ХСН — у 6 пациентов (11%), из них у 3 пациентов было снижение ФК ХСН в течение 1 года и повышение ФК с выраженной декомпенсацией ХСН вплоть до летального исхода к концу 2 года наблюдения. У 3 пациентов (5%) было повышение ФК к концу 1 года и снижение ФК на втором году наблюдения. ФК не менялся у 31 (56%) больного.

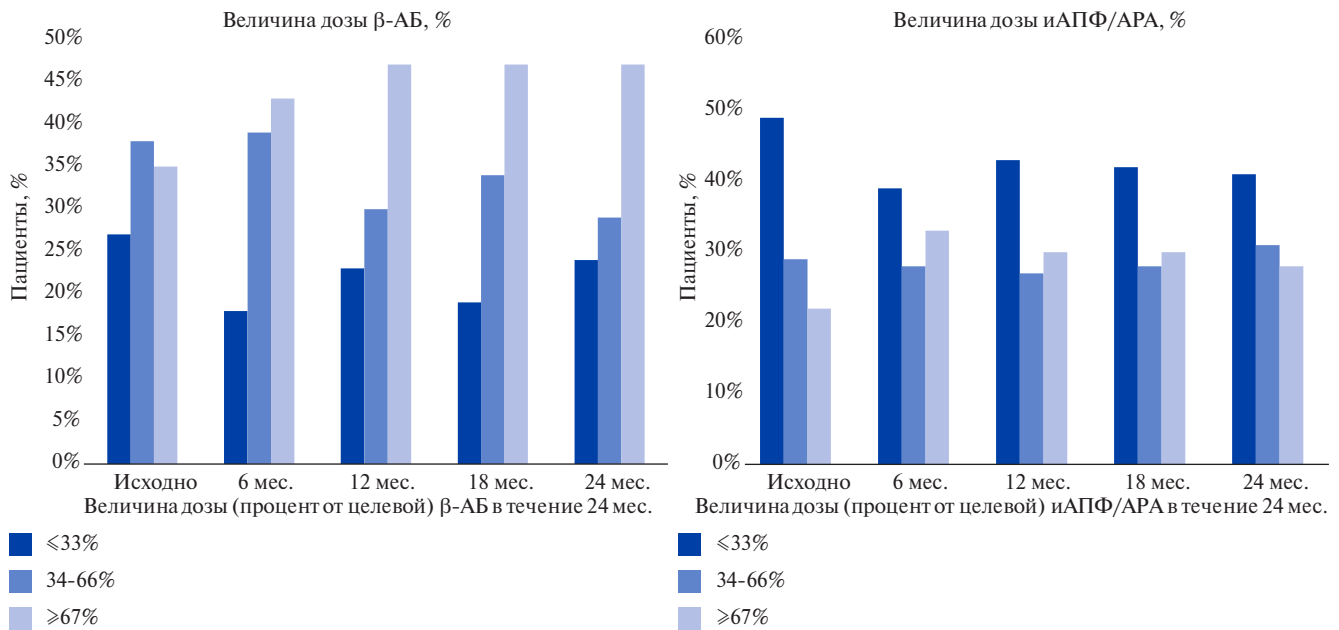


Рис. 2. Величина дозы (процент от рекомендованной целевой) β-АБ (левая панель), иАПФ/АРА (правая панель) в течение 24 мес. наблюдения.
Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-АБ — β-адреноблокаторы.

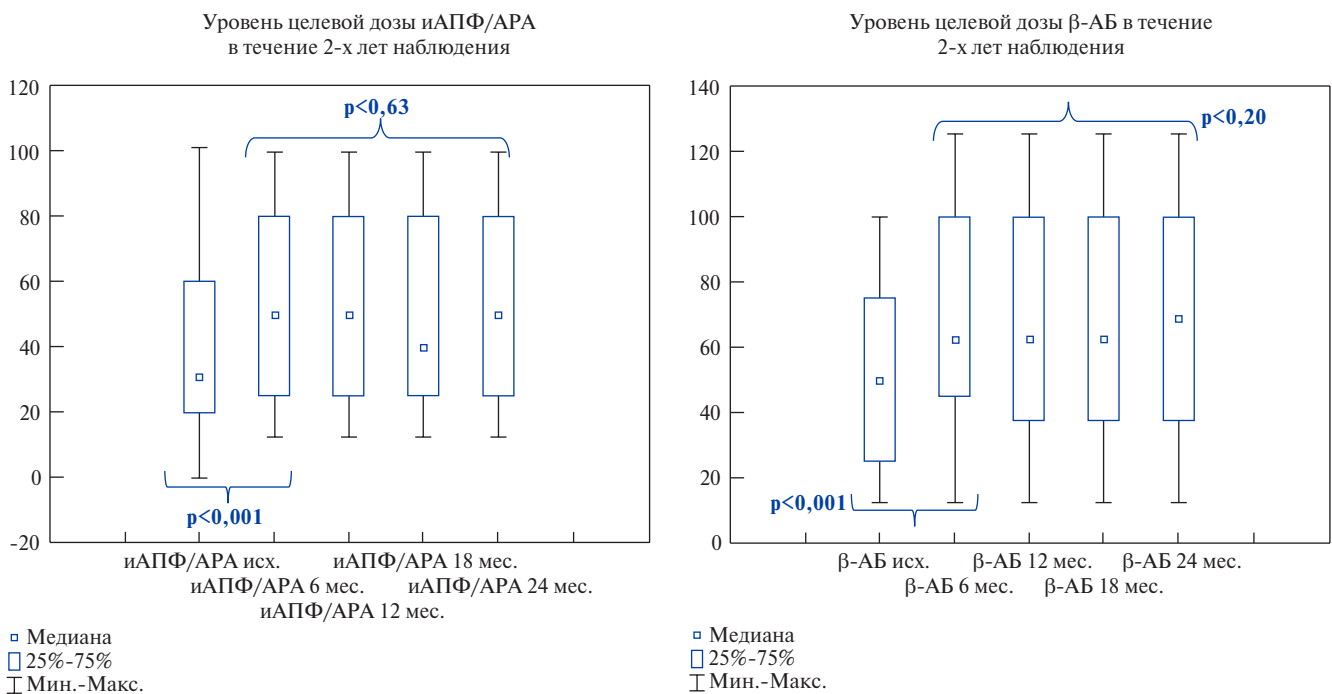


Рис. 3. Динамика дозы иАПФ/АРА (левая панель) и β-АБ (правая панель) в течение 24 мес. наблюдения.
Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-АБ — β-адреноблокаторы.

Концентрация NT-proBNP в крови. Уровень NT-proBNP был исследован в первые 18 мес. наблюдения. Отмечалась положительная динамика за весь период наблюдения, $p=0,018$, $n=20$ (рис. 5). Снижение уровня NT-proBNP по сравнению с исходным значением наблюдалось через 6 мес. ($p<0,001$, $n=48$), 12 мес. ($p=0,018$, $n=50$) и 18 мес. ($p=0,027$, $n=20$).

Снижение уровня NT-proBNP в течение 1 года отмечалось у 30 (55%) больных, повышение — у 11 (20%) больных, без изменений — у 13 (24%). Через 18 мес. после имплантации МСС устройств уровень NT-proBNP исследовался у 20 больных. Снижение NT-proBNP по сравнению с исходным значением было у 14 (70%), повышение — у 5 (25%), без изменений у 1 (5%) больного.

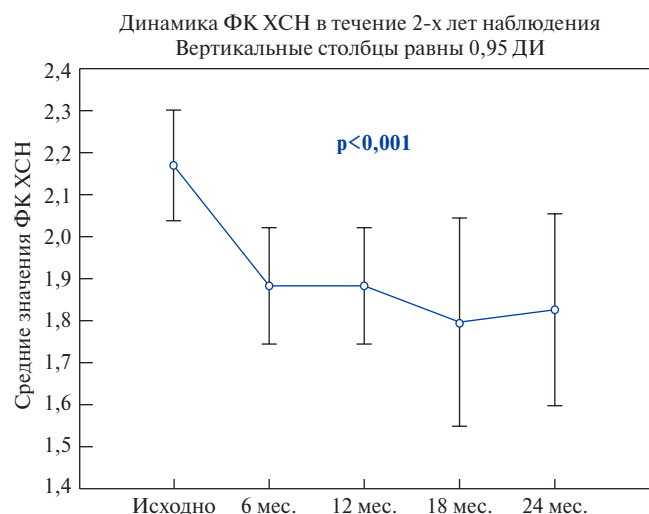


Рис. 4. Динамика средних значений ФК ХСН в течение 2 лет наблюдения.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

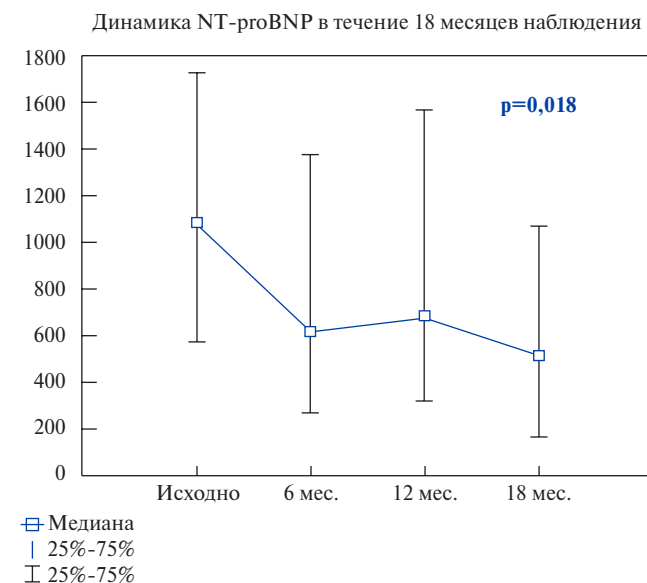


Рис. 5. Динамика NT-proBNP в течение 18 мес. наблюдения.
Сокращение: NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического пептида.

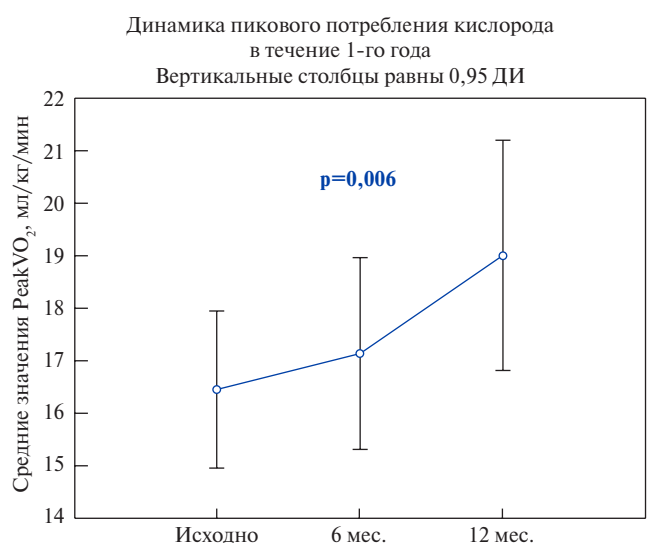


Рис. 6. Динамика PeakVO₂ в течение в течение 1 года.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, PeakVO₂ — пиковое потребление кислорода.

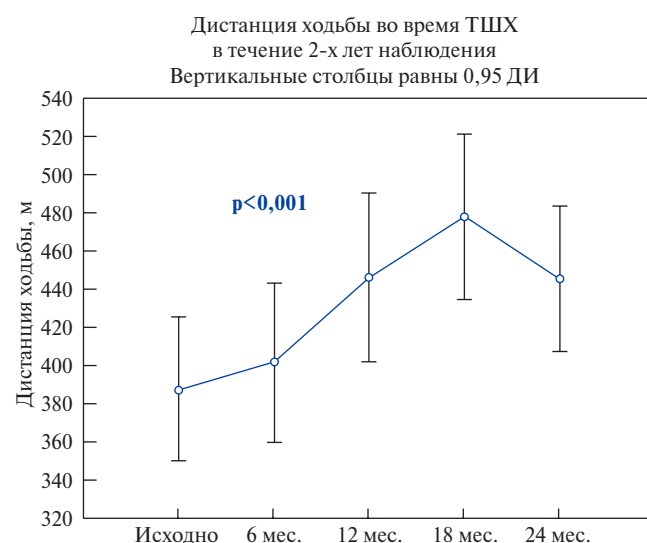


Рис. 7. Динамика дистанции ТШХ в течение 2 лет наблюдения.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой.

PeakVO₂. Значение PeakVO₂ возросло в течение первого года в среднем на $21 \pm 31\%$ у 35 (64%) больных, $p=0,006$. Динамика PeakVO₂ по трем временным точкам представлена на рисунке 6.

ТШХ. Анализ ТШХ в среднем по группе показал положительную динамику через год ($p<0,001$, $n=35$) и через 2 года ($p<0,001$, $n=34$) после имплантации МСС устройств. Индивидуальные показатели, по сравнению с исходными, к 12 мес. улучшились у 27 пациентов, к 24 мес. — у 29 пациентов. Динамика ТШХ представлена на рисунке 7.

ЭхоКГ-данные. Через 6 мес. после имплантации МСС устройств уменьшение КСО ЛЖ на 10% по сравнению с исходным было выявлено у 27 из 55 больных

(49,1%), через 12 мес. — у 22 из 52 больных (42%), через 24 мес. — у 29 из 44 больных (66%). Увеличение ФВ ЛЖ более чем на 10% по сравнению с исходной было выявлено у 26 из 54 больных (48%) через 6 мес., у 25 из 52 (48%) — через 12 мес. и у 34 из 44 больных (77%) — через 24 мес. после имплантации МСС.

Динамика средних величин этих показателей представлена на рисунках (рис. 8 А, Б, С).

Госпитализации по причине декомпенсации ХСН. Число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, по сравнению с показателем в течение 6 мес. до операции, снизилось к 6 мес. после имплантации

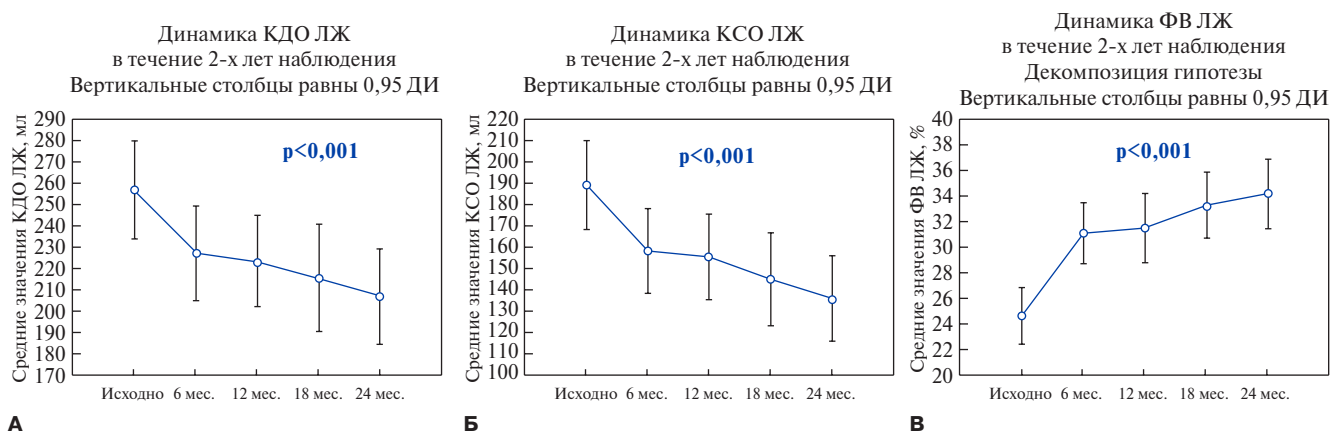


Рис. 8. Динамика КДО ЛЖ (А), КСО ЛЖ (Б) и ФВ ЛЖ (В) в течение 2 лет наблюдения.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2
Динамика исследуемых показателей у пациентов со стимуляцией одним и двумя ЖЭ

Период	Без отключения электродов	Отключение электродов
Функциональный класс ХСН, Ме [Q1, Q3]		
Исходно	2 [2; 3]	2 [2; 2]
12 мес.	2 [2; 2]	2 [2; 2]
24 мес.	2 [2; 2]	2 [1; 2]
Концентрация NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1, Q3]		
Исходно	1137 [542; 1749]	1066 [728; 1452]
12 мес.	446 [317; 1326]	748 [438; 1571]
18 мес.	551 [268; 1653]	478 [136; 800]
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин, М±SD		
Исходно	16,9 [12,4; 18,2]	16,5 [13,4; 21,4]
12 мес.	17,2 [14,6; 22,9]	20,7 [15,9; 24,3]
Конечно-диастолический объем, мл, М±SD		
Исходно	264±19	253±14
12 мес.	239±17	215±13
24 мес.	223±18	198±14
Конечно-систолический объем, мл, М±SD		
Исходно	193±17	188±13
12 мес.	167±16	150±12
24 мес.	153±16	127±12
Фракция выброса, %, М±SD		
Исходно	23±2	25±1
12 мес.	31±2	32±2
24 мес.	31±2	36±2
Число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, Ме [Q1, Q3]		
Исходно	1 [0; 1]	1 [0; 2]
12 мес.	0 [0; 0]	0 [0; 0]
24 мес.	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечание: Ме [Q1, Q3] — медиана, 25% и 75% квантили, М±SD — среднее±стандартное отклонение. Для всех параметров при сравнении подгрупп $p > 0,05$.

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

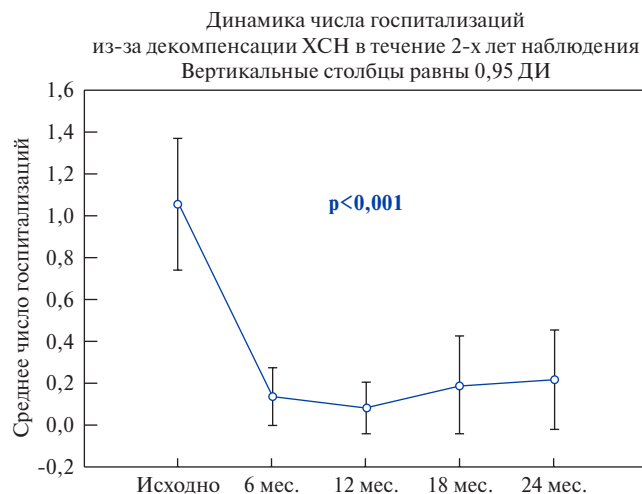


Рис. 9. Динамика количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в течение 2 лет наблюдения.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

МСС устройств ($p < 0,0001$), данный эффект сохранялся в течение 2 лет наблюдения (рис. 9).

Анализ динамики исследуемых показателей у пациентов с одним и двумя ЖЭ. Динамика всех исследуемых показателей не различалась в группах больных с отключением и без отключения одного ЖЭ во всех контрольных точках, $p > 0,05$ (табл. 2).

Динамика исследуемых показателей в зависимости от этиологии СНнФВ. Динамика ФК ХСН в группах пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (92,5% пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС)) и без ИБС не различалась в течение первого года, 2 [2; 2] и 2 [1; 2], соответственно, $p = 0,22$, и второго года наблюдения, 2 [2; 2] и 2 [1; 2], соответственно, $p = 0,25$. Также не было выявлено различий динамики количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН (минимальное-максимальное число госпитализаций 0-1 и 0-3 в течение, соответственно, первого и второго года для больных

Таблица 3

Различия уровня NT-proBNP у больных с анамнезом ИБС и без него (тест Манна-Уитни)

Параметр	n	n	NT-proBNP	NT-proBNP	p-значение
	нет ИБС	ИБС	нет ИБС	ИБС	
NT-proBNP исходно	15	40	1029 [316; 1446]	1049 [686,5; 1908]	p=0,712
NT-proBNP 6 мес.	13	35	278 [117; 543]	916 [396; 2222]	p=0,008
NT-proBNP 12 мес.	14	36	299,0 [93,9; 689]	845,8 [442; 1804,5]	p=0,006
NT-proBNP 18 мес.	7	13	136,2 [59; 268]	793 [478; 1318]	p=0,007
Динамика NT-proBNP в течение 12 мес., p-значение (критерий Фридмана)			p=0,02	p=0,01	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, NT-proBNP — концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

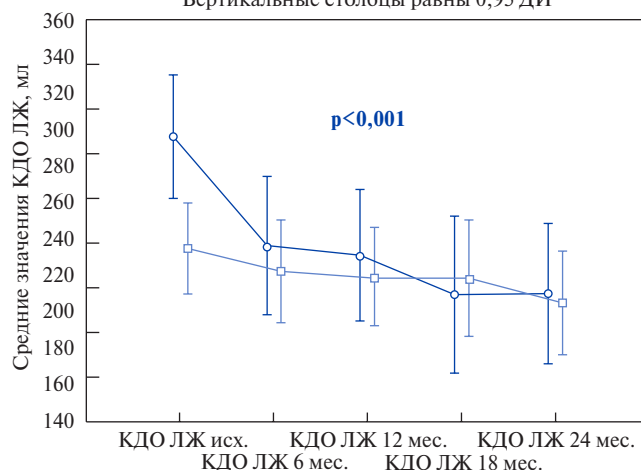
Таблица 4

Различия уровня PeakVO₂ у больных с анамнезом ИБС и без него (тест Манна-Уитни)

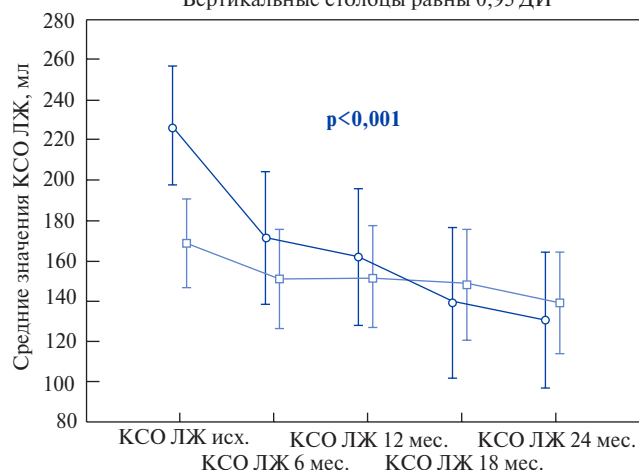
Параметр, Me [Q1; Q3]	n	n	PeakVO ₂ , мл/кг/мин	PeakVO ₂ , мл/кг/мин	p-значение
	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	
PeakVO ₂ исходно	15	39	20,8 [13,0; 21,8]	16,0 [12,4; 18,2]	p=0,007
PeakVO ₂ 6 мес.	12	31	21,2 [14,5; 23,8]	16,2 [12,3; 19,1]	p=0,05
PeakVO ₂ 12 мес.	15	37	18,1 [15,9; 28,2]	17,3 [14,5; 22,5]	p=0,24
Динамика PeakVO ₂ в течение 1 года, p-значение (критерий Фридмана)			p=0,56	p=0,03	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, PeakVO₂ — пиковое потребление кислорода.

Динамика КДО ЛЖ в группах с анамнезом ИБС и без него в течение 2-х лет наблюдения
Вертикальные столбцы равны 0,95 ДИ



Динамика КСО ЛЖ в группах с анамнезом ИБС и без него в течение 2-х лет наблюдения
Вертикальные столбцы равны 0,95 ДИ



□ Группа без ИБС
● Группа с ИБС

□ Группа без ИБС
● Группа с ИБС

Рис. 10. Динамика КДО ЛЖ и КСО ЛЖ в течение 2 лет в группах с ИБС и без ИБС.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка.

без ИБС, 0-2 и 0-3 в течение, соответственно, первого и второго года для больных с ИБС), $p > 0,05$ во всех временных точках.

Анализ динамики уровня NT-proBNP в группах с ИБС и без ИБС показал, что исходно уровень NT-proBNP не различался в обеих группах (табл. 3). Однако через 6, 12 и 18 мес. после имплантации уровень NT-proBNP был значимо выше у больных с ИБС (табл. 3). Отмечалась значимая положитель-

ная динамика показателя внутри каждой группы в течение 1 года наблюдения (табл. 3).

Значения PeakVO₂ исходно и через 6 мес. после имплантации МСС были ниже в группе больных с ИБС (табл. 4).

Динамика ЭхоКГ показателей КДО ЛЖ и КСО ЛЖ отличалась в группах пациентов с ишемической и некоронарогенной кардиомиопатией в течение 1 года и 2 лет наблюдения, $p = 0,036$ и $p = 0,0003$ для

КДО ЛЖ и $p=0,007$ и $p<0,001$ для КСО ЛЖ, соответственно, за счет исходных значений КДО ЛЖ и КСО ЛЖ (рис. 10). При исключении исходной точки динамика в двух группах была не значимой, $p=0,39$ для КДО ЛЖ и $p=0,25$ для КСО ЛЖ. Уменьшение объемных показателей было более выражено в группе больных с некоронарогенной кардиомиопатией.

Анализ абсолютных значений ФВ ЛЖ показал значимые различия в двух группах через 12 и 24 мес. после МСС терапии, $p=0,03$ и $p=0,01$, соответственно. Однако динамика показателя в обеих группах существенно не различалась, $p=0,09$ (рис. 11).

Динамика исследуемых показателей у больных в группах с исходным значением ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и ФВ ЛЖ $<25\%$. Динамика ФК ХСН, числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, PeakVO_2 не различалась в группах ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и ФВ ЛЖ $<25\%$ в течение 2 лет наблюдения.

Абсолютные значения NT-proBNP исходно были выше в группе с ФВ ЛЖ $<25\%$. При дальнейшем на-

Динамика ФВ ЛЖ в группах с анамнезом ИБС и без него в течение 2-х лет наблюдения

Вертикальные столбцы равны 0,95 ДИ

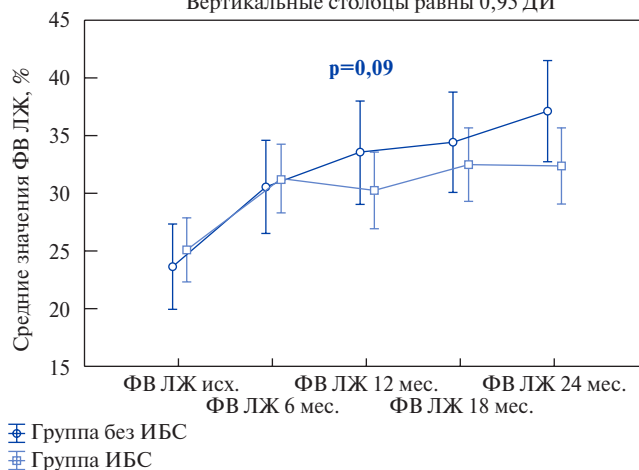


Рис. 11. Динамика ФВ ЛЖ в группах с ИБС и без ИБС в течение 2 лет наблюдения. **Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 5

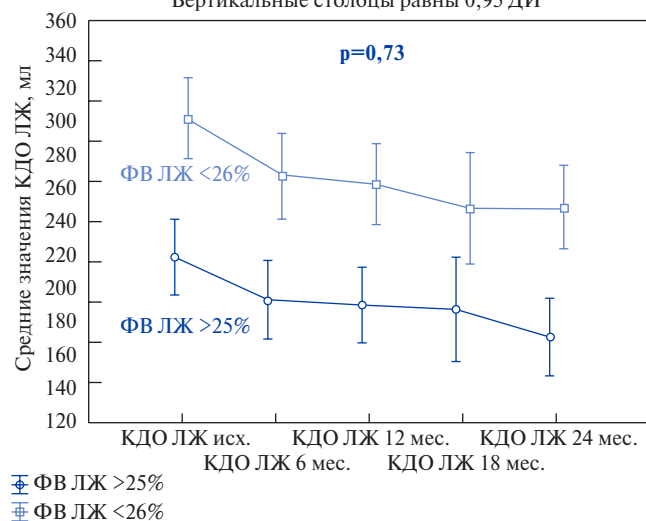
Различия показателя NT-proBNP в группах с исходным значением ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и ФВ ЛЖ $\leq 25\%$ в течение 18 мес. наблюдения (тест Манна-Уитни)

Параметр	n	n	NT-proBNP	NT-proBNP	p-значение
	ФВ $\geq 25\%$	ФВ $<25\%$	ФВ $\geq 25\%$	ФВ $<25\%$	
NT-proBNP исходно	29	26	866 [511; 1094]	1300 [1137; 1777]	$p=0,006$
NT-proBNP 6 мес.	25	23	547 [205; 942]	936 [416; 2230]	$p=0,07$
NT-proBNP 12 мес.	27	23	533,4 [221,9; 849]	1099 [374,9; 2152]	$p=0,06$
NT-proBNP 18 мес.	10	10	763 [190,1; 1318]	407,3 [136,2; 823,5]	$p=0,5$
Динамика NT-proBNP в течение 12 мес., p-значение (критерий Фридмана)			$p=0,07$	$p=0,005$	

Сокращения: ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Динамика КДО ЛЖ в группах с ФВ ЛЖ $>25\%$ и ФВ ЛЖ $<26\%$ в течение 2-х лет наблюдения

Вертикальные столбцы равны 0,95 ДИ



Динамика КСО ЛЖ в группах с ФВ ЛЖ $>25\%$ и ФВ ЛЖ $<26\%$ в течение 2-х лет наблюдения

Вертикальные столбцы равны 0,95 ДИ

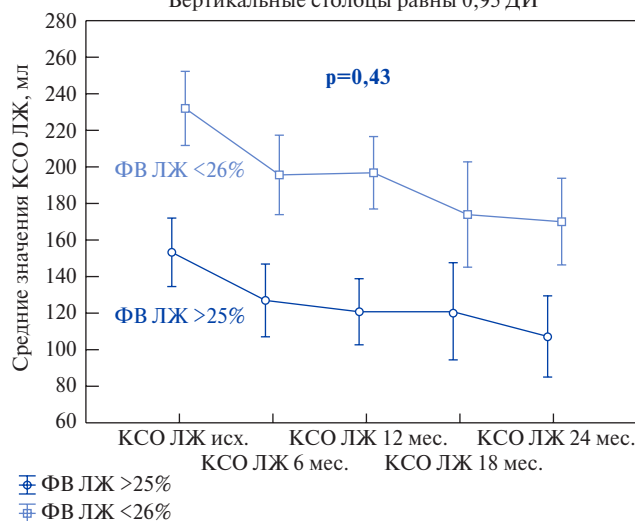


Рис. 12. Динамика КДО ЛЖ и КСО ЛЖ в группах с исходным значением ФВ ЛЖ $>$ и $<25\%$ в течение 2 лет наблюдения.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

блюдении значимых различий NT-proBNP в группах не было (табл. 5).

Анализ ЭхоКГ показателей выявил закономерные значимые различия объемов ЛЖ в группах с ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и ФВ ЛЖ $< 25\%$. При этом динамика объемов в обеих группах была идентичной (рис. 12).

Анализ нарушений ритма сердца и показаний для имплантации ИКД. В соответствии с Европейскими рекомендациями 2016г и рекомендациями Всероссийского научного общества аритмологов 2017г наличие СНнФВ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ при отсутствии обратимых причин является показанием для первичной профилактики ВСС [7, 8]. До имплантации устройств МСС 11 (22%) больных имели ИКД для первичной профилактики ВСС. Остальным пациентам была запланирована имплантация ИКД после имплантации МСС. В течение 1 и 2 года наблюдения ИКД были имплантированы 21 (38%) и 3 (4%) больным, соответственно. Срабатываний ИКД по поводу пароксизмальных желудочковых нарушений ритма не было. Отказались от имплантации ИКД 2 пациента, и двое в течение первых 6 мес. умерли внезапно до имплантации ИКД. В течение 2 лет 10 больных (18%) были выведены из листа ожидания ИКД в связи с достижением ФВ ЛЖ $> 35\%$ (ФВ ЛЖ была 38% у 2 больных и $> 40\%$ — у 8 больных), из них 1 больной умер внезапно на сроке 18 мес. (у него исходно ФВ ЛЖ составляла 35%, а на визите 12 мес. достигла 43%).

Прекращение МСС терапии произошло у одного пациента через 18 мес. после имплантации устройства в связи с переходом фибрилляции предсердий в постоянную форму. Дважды была выполнена электроимпульсная терапия с удержанием синусового ритма не более 1 мес. Катетерная абляция аритмии не была выполнена ввиду прогнозируемой низкой эффективности.

Обсуждение

В нашем исследовании показана отчетливая положительная динамика течения СНнФВ на фоне МСС в течение двухлетнего периода наблюдения: уменьшение ФК ХСН, количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, уменьшение концентрации NT-proBNP в крови, увеличение PeakVO₂ в течение первого года наблюдения, а также уменьшение объемов и повышение ФВ ЛЖ.

В ходе наблюдения были выявлены нарушения изоляции ЖЭ у половины больных, что потребовало отключения одного ЖЭ. Субъективно при отключении ЖЭ пациенты отмечали ухудшение самочувствия, снижение толерантности к физической нагрузке, испытывали дискомфорт при появлении мышечной стимуляции и неудобства, связанные с необходимостью дополнительных визитов в клинику. Однако динамика объективных показателей и ЭхоКГ параметров в течение 2 лет не различа-

лись в группах с одним и двумя ЖЭ. Наши данные соотносятся с данными Röger S, et al. [9], которые сравнивали 2 группы пациентов с одним и двумя ЖЭ (23 и 25 больных в каждой группе, соответственно) и оценивали PeakVO₂, ФК ХСН, качество жизни, и также не получили каких-либо различий. Полученные результаты, возможно, будут иметь значение в будущем при оптимизации устройств МСС. Рекомендованные в настоящее время параметры стимуляции, а также необходимость имплантации двух ЖЭ базируются на данных, полученных при исследовании МСС терапии на животных моделях [10].

Особенностью курации исследованной группы больных было участие кардиолога-специалиста по СН, что обеспечило их ведение согласно существующим рекомендациям как с позиций образования пациентов, так и по подбору доз современных медикаментозных препаратов [8, 11]. В течение первых 6 мес. отмечалось значимое увеличение дозы β -АБ и иАПФ/АРА, далее дозы этих препаратов значимо не менялись. Отметим, что у 27% пациентов удалось снизить дозу петлевых диуретиков на 25-50%, что подтверждает существенное улучшение их статуса. Отсутствие изменений доз основных групп лекарственных препаратов для лечения ХСН в период с 6-24 мес. наблюдения, в то время как продолжалась положительная динамика выраженности СН, улучшение лабораторных и ЭхоКГ показателей, делает высоко вероятным заключение о том, что мы имели дело не только со вкладом медикаментозной терапии, но и МСС в положительную динамику статуса пациентов.

При проведении анализа исследуемых параметров в зависимости от этиологии ХСН было показано, что у пациентов с ишемической СНнФВ наблюдались значимо большие значения NT-proBNP спустя 6, 12 и 18 мес., и меньшие значения PeakVO₂ исходно и через 6 мес. после имплантации МСС. Положительная динамика ЭхоКГ показателей отмечалась в обеих группах, однако кривая уменьшения объемов ЛЖ была значимо более выражена в группе больных с некоронарогенной СНнФВ. Исходно более высокие значения КДО и КСО ЛЖ в этой группе значимо уменьшились в первые 6 мес. после имплантации с дальнейшим уменьшением к концу 2 года наблюдения, в то время как у пациентов с ишемической СНнФВ были исходно меньшие значения объемов ЛЖ, и кривая динамики объемов была более пологой. ФВ ЛЖ значимо увеличилась в обеих группах в течение 2 лет, однако ее абсолютные значения были достоверно выше в группе больных СНнФВ некоронарогенной этиологии через 12 и 24 мес. наблюдения. Важно отметить, что несмотря на различия клинического ответа на МСС у пациентов с ХСН различной этиологии, наличие ИБС, ПИКС не оказывало значимого отрицательного влияния на исходы течения ХСН (смертность и госпитализации по причине декомпенсации ХСН) [4].

Проведенные рандомизированные клинические исследования (HF-FIX-5, HF-FIX-5 подгруппа с ФВ 25-45%, HF-FIX-5C) показали лучший ответ на МСС больных с ФВ ЛЖ 25-45% [2, 3]. В 2019г был проведен анализ экономической целесообразности применения МСС у больных с СНнФВ [12], который показал преимущество имплантации МСС устройств в этой группе по сравнению с традиционной медикаментозной терапией. Однако для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования. В когорту пациентов представленной работы не попали лица с ФВ ЛЖ >35%. Все больные были разделены на группы с ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и <25%. Не было получено значимых различий в количестве госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, динамике ФК ХСН, PeakVO₂, NT-proBNP. Динамика ЭхоКГ-показателей не различалась в группах. У больных с ФВ ЛЖ более 25% наблюдались меньшие значения объемов ЛЖ. Различий исходов течения СНнФВ при величине ФВ ЛЖ более или менее 25% в течение 2 лет не наблюдалось [4].

Полученный в ходе исследования опыт показал необходимость имплантации ИКД больным до имплантации МСС устройств, как требуют национальные и Европейские рекомендации [7, 8]. У 18% пациентов в течение двухлетнего периода наблюдения ФВ ЛЖ колебалась в пределах 35-40%, что оказалось препятствием для имплантации ИКД, в результате чего имела место ВСС. Обнадёживающие результаты применения МСС у большинства больных СНнФВ, имеющих синусовый ритм, должны стимулировать поиск предикторов положительного ответа на такой вид электрофизиологического лечения, что поможет осуществить персонализацию ти-

па электротерапии при выборе тактики улучшения прогноза.

Ограничения исследования. Представленные данные были получены в ходе наблюдательного проспективного исследования, которое проводилось в рамках протокола клинической апробации Минздрава России 2016-19-16 и не имело группы контроля. Выборка пациентов включала преимущественно мужчин, что не позволило оценить гендерные особенности использования МСС.

Заключение

В группе больных СНнФВ II-III ФК применение МСС у большинства пациентов было сопряжено с улучшением или стабилизацией клинического и гемодинамического статуса, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением числа госпитализаций из-за декомпенсации СН, положительной динамикой функционально-геометрических параметров ЛЖ и маркера миокардиального стресса NT-proBNP.

На положительный тренд изменений показателей маркеров выраженности ХСН и прогноз не влияла этиология заболевания, однако наличие ИБС, ПИКС было ассоциировано с меньшей динамикой объёмных ЭхоКГ параметров обратного ремоделирования миокарда и NT-proBNP на фоне МСС.

При использовании МСС требуется индивидуальный подход к методике имплантации, выбору расходных материалов и постоянное динамическое наблюдение с участием кардиолога-специалиста по СН.

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

Литература/References

- Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9769724. doi:10.1155/2019/9769724.
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161:329-37. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.025.
- Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail.* 2018;6:874-83. doi:10.1016/j.jchf.2018.04.010.
- Vander MA, Lysanikova EA, Belyakova LA, et al. Two-year outcome analysis of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russ J Cardiol.* 2020;25(7):3853. (In Russ.) Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А. и др. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(7):3853. doi:10.15829/1560-4071-2020-3853.
- Winter J, Brack KE, Ng GA. The acute inotropic effects of cardiac contractility modulation (CCM) are associated with action potential duration shortening and mediated by β_1 -adrenoceptor signalling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:252-62. doi:10.1016/j.jmcc.2011.04.010.
- Habecker BA, Anderson ME, Birren SJ, et al. Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease. *J Physiol.* 2016;594.14:3853-75. doi:10.1113/jp271840.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, 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;58:8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические Рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Röger S, Said S, Kloppe A, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. *J Cardiol.* 2017;(1):326-32. doi:10.1016/j.jjcc.2016.06.015.
- Lyon AR, Samara MA, Feldman DS, et al. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:584-98. doi:10.1038/nrcardio.2013.114.
- Sitnikova MY, Lysanikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (Russian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(10S):9-19. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (Russian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2018;58(10S):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
- Witte K, Hasenfus G, Kloppe A, et al. Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration. *ESC Heart Failure.* 2019;6:1178-87. doi:10.1002/ehf2.12526.

Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Олейников В. Э.¹, Голубева А. В.¹, Галимская В. А.¹, Барменкова Ю. А.¹, Шиготарова Е. А.², Бабина А. В.¹

Цель. Изучение возможности использования глобальных параметров деформации, определяемых с помощью метода 2D спекл-трекинг эхокардиографии, для прогнозирования развития сердечной недостаточности (СН) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) по результатам 6-мес. наблюдения после реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование включено 114 больных ИМнST в возрасте 52 (44; 59) года. Проводилась 2D-эхокардиография с анализом стандартных параметров и спекл-трекинг с анализом деформационных и ротационных характеристик миокарда; определение концентрации мозгового натрийуретического пептида. В качестве конечной точки оценивали наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) по субъективным и инструментальным данным через 6 мес. наблюдения. Анализ вероятности развития ХСН проводился с помощью ROC-кривых с применением трёх критериев. В качестве точки отсечения выбирались деформационные показатели с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

Результаты. Через 6 мес. после ИМнST в зависимости от величины фракции выброса (ФВ) больные были разделены на 3 группы: 1 — пациенты с низкой ФВ (<40%) — СНнФВ; 2 — с ФВ от 40 до 49% (СНпФВ) и 3А — пациенты с ФВ ≥50% (СНсФВ). Деформационные характеристики и показатели ротации различались между группами ($p < 0,001$ во всех случаях).

Установлено, что в остром периоде инфаркта миокарда параметр GLS <9,5% (AUR = 0,804 (95% доверительный интервал (ДИ) (0,673; 0,936), $p = 0,001$)) и GCS <8,7% (AUR = 0,722 (95% ДИ (0,568; 0,875), $p = 0,012$)) прогнозирует развитие СНнФВ. Значение этих параметров менее 12,5% (AUR = 0,830 (95% ДИ (0,749; 0,911), $p = 0,001$)) и 13% (AUR = 0,759 (95% ДИ (0,664; 0,855), $p = 0,001$)) предопределяет развитие СНпФВ. Наибольшей прогностической ценностью в отношении развития СНнФВ обладал параметр Twist — 4,2° (AUR = 0,998 (95% ДИ (0,993; 0,100), $p = 0,001$)).

Заключение. GLS, GCS и Twist имеют высокую чувствительность и специфичность и могут использоваться в широкой клинической практике как простые и экономически выгодные индикаторы риска появления ХСН.

Ключевые слова: спекл-трекинг эхокардиография, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, продольная деформация, циркулярная деформация, ротационные характеристики левого желудочка.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-315-90031/19 и № 19-315-90024/19 и при финансовой помощи гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов и докторов наук № МК-553.2020.7.

ID исследования: NCT02590653.

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко Минздрава Пензенской области, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Голубева А. В. — ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6640-6108, Галимская В. А. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7545-8196, Барменкова Ю. А. — ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-5111-6247, Шиготарова Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0003-4452-2049, Бабина А. В. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6280-6120.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v.oleynikof@gmail.com

АВШ — аналоговая визуальная шкала, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИКДО — индекс конечного-диастолического объема, ИКСО — индекс конечного-систолического объема, ИКСОЛП — индекс конечно-систолического объема левого предсердия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТР — трикуспидальная регургитация, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид, E/e' — соотношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца, e' — усредненное значение ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, Twist — скручивание левого желудочка.

Рукопись получена 02.09.2020

Рецензия получена 06.10.2020

Принята к публикации 13.10.2020



Для цитирования: Олейников В. Э., Голубева А. В., Галимская В. А., Барменкова Ю. А., Шиготарова Е. А., Бабина А. В. Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4088. doi:10.15829/1560-4071-2021-4088

Speckle-tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction

Oleinikov V. E.¹, Golubeva A. V.¹, Galimskaya V. A.¹, Barmenkova Yu. A.¹, Shigotarov E. A.², Babina A. V.¹

Aim. To study the potential of global strain analysis using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to predict the heart failure (HF) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) based on the 6-month follow-up after revascularization.

Material and methods. The study included 114 STEMI patients aged 52 (44; 59) years. Two-dimensional echocardiography was performed with analysis of standard parameters and speckle tracking with analysis of strain and rotational characteristics of the myocardium. Concentration of brain natriuretic peptide was

determined. The endpoint was the presence of heart failure (HF) after 6-month follow-up. observation. The analysis of HF risk was carried out using ROC-curves based on 3 criteria. Strain parameters with the maximum sum of sensitivity and specificity were chosen as a cutoff point.

Results. Six months after STEMI, depending on the ejection fraction (EF) value, the patients were divided into 3 groups: group 1 — patients with reduced EF (<40%) (HFrEF); group 2 — with mid-range EF (40-49%) (HfmrEF); group 3 — with preserved EF ≥50% (HFpEF). Strain and rotational characteristics differed between groups ($p < 0,001$ for all). It was found that in the acute period of myocardial infarction, global longitudinal strain (GLS) <9,5% (AUR = 0,804, 95% (confidence interval (CI) (0,673; 0,936), $p = 0,001$) and global circumferential strain (GCS) <8,7% (AUR = 0,722 (95% CI (0,568; 0,875), $p = 0,012$) predicts the development of HFrEF. These values less than 12,5% (AUR = 0,830 (95% CI (0,749; 0,911), $p = 0,001$) and 13% (AUR = 0,759 (95% CI (0,664; 0,855), $p = 0,001$) is associated with HfmrEF. The Twist had the highest predictive value in relation to HFrEF — 4,2° (AUR = 0,998 (95% CI (0,993; 0,100), $p = 0,001$).

Conclusion. GLS, GCS and Twist have high sensitivity and specificity and can be used in wide clinical practice as simple and cost-effective indicators of HF risk.

Key words: speckle-tracking echocardiography, myocardial infarction, heart failure, longitudinal strain, circumferential strain, left ventricular rotational characteristics.

Relationships and Activities. This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the projects № 19-315-90031/19 and № 19-315-90024/19 and by grant of the RF President grants for state support of young Russian Scientists — PhD and DSc № MK-553,2020,7.

Trial ID: NCT02590653.

¹Penza State University, Penza; ²N. N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleinikov V.E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Golubeva A.V. ORCID: 0000-0001-6640-6108, Galimskaya V.A. ORCID: 0000-0001-7545-8196, Barmenkova Yu. A. ORCID: 0000-0001-5111-6247, Shigotarov E.A. ORCID: 0000-0003-4452-2049, Babina A.V. ORCID: 0000-0001-6280-6120.

*Corresponding author: v.oleynikov@gmail.com

Received: 02.09.2020 **Revision Received:** 06.10.2020 **Accepted:** 13.10.2020

For citation: Oleinikov V.E., Golubeva A.V., Galimskaya V.A., Barmenkova Yu. A., Shigotarov E.A., Babina A.V. Speckle-tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4088. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4088

Современная комплексная терапия больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) значительно улучшила прогноз пациентов [1]. Однако у этой категории больных сохраняется высокий риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Поэтому важной задачей лечебно-диагностической тактики является своевременное выявление маркеров ХСН.

Снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) как правило характеризует систолическую дисфункцию ЛЖ [3]. ФВ, определяемая с помощью 2D-эхокардиографии (ЭхоКГ), является основным показателем диагностики функционального состояния сердца. Тем не менее, существуют некоторые ограничения в определении этого параметра с помощью 2D-ЭхоКГ — изменчивость внутри и между наблюдателями, обусловленная субъективной оценкой. Также ФВ ЛЖ может зависеть не только от контрактильности ЛЖ, но и от таких факторов, как объем желудочка, клапанная регургитация, пред- и постнагрузка [4].

Согласно последним рекомендациям, ХСН может быть обусловлена диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ. Принято считать, что ДД ЛЖ является патофизиологическим нарушением, лежащим в основе синдрома сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (СНсФВ) и, вероятно, у пациентов со значениями ФВ в диапазоне от 40-49% (промежуточной) (СНпФВ) [5]. Выявление ДД имеет важное значение для постановки диагноза ХСН и требует дальнейшего исследования для разработки более подробных характеристик функционального состояния сердца у больных этой группы.

Важным фактором развития систолической сердечной недостаточности (СН) у больных ИМпСТ

является размер очага поражения. Новая методика ЭхоКГ визуализации — спекл-трекинг технология, дает более достоверную информацию о количественной региональной и глобальной контрактильной функции ЛЖ, что позволяет прогнозировать клиническое течение болезни [6]. В данной работе основное внимание было уделено оценке глобальной продольной деформации (GLS), отражающей функцию субэндокардиальных продольно ориентированных волокон миокарда, которые особенно чувствительны к ишемии [7]. Также исследовались глобальные циркулярные значения деформации (GCS), характеризующие глубину некроза миокардиальной стенки у больных ИМпСТ.

Целью данной работы являлось изучение возможности использования глобальных параметров деформации, определяемых с помощью метода 2D спекл-трекинг ЭхоКГ, для прогнозирования развития СН у больных ИМпСТ по результатам 6-месячного наблюдения после реваскуляризации.

Материал и методы

В исследование включены 114 пациентов с первичным ИМпСТ: 14 женщин и 100 мужчин в возрасте 52 (44; 59) лет. ИМ подтверждали данными электрокардиографии, диагностически значимым уровнем кардиоспецифических маркеров (тропонин Т, КФК-МВ) и результатами коронароангиографии. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет, отсутствие в анамнезе предшествующих инфарктов и другой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, наличие по данным коронарографии гемодинамически значимого стеноза одной инфаркт-связанной артерии при стенозе других артерий ≤50%, ствола левой коронарной артерии ≤30%.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов (n=114)

Показатель	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=42)	Группа 3 (n=58)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Возраст, лет	52,6±9,2	50,8±8,6	51,1±9,2	с/н	с/н	с/н
Мужчины, n (%)	12 (85,7%)	37 (88,1%)	51 (87,9%)	с/н	с/н	с/н
Женщины, n (%)	2 (14,3%)	5 (11,9%)	7 (12,1%)	с/н	с/н	с/н
ИМТ, кг/м ²	28,4±5,2	27,7±3,6	27,1 (24,4; 29,1)	с/н	с/н	с/н
иКДО	62,1 (52; 80,3)	60,1±13,0	56,8±13,1	с/н	с/н	с/н
иКСО	37,2 (31,5; 55,5)	31,9±9,8	26,6 (21,7; 30,8)	<0,001	<0,001	с/н
ФВ	38,1±7,5	46,4±5,7	53,7±5,9	<0,001	<0,001	<0,001
GLS, %	13,1±3,9	15,3±2,3	19,1±2,6	<0,001	<0,001	<0,001
GCS, %	14,1±4,6	16,2±5,4	20,8±5,2	<0,001	<0,001	<0,001
Twist, °	4,1±0,7	9,9 (9,0; 10,6)	12,1±2,7	<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, иКДО — индекс конечного-диастолического объема, иКСО — индекс конечного-систолического объема, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, ФВ — фракция выброса, Twist — скручивание левого желудочка, с/н — статистически незначимые отличия.

Всем пациентам после реваскуляризации назначалась стандартная терапия согласно рекомендациям по лечению ИМ [8].

Для оценки клинической симптоматики использовалась шкала ШОКС (в модификации Мареева В.Ю.). Оценка самочувствия пациентов проводилась по данным аналоговой — визуальной шкалы (АВШ), прогрессирование симптомов СН и их влияние на качество жизни изучалось по Миннесотскому опроснику. Для оценки толерантности к физической активности через 6 мес. проводился тест с 6-мин ходьбой (ТШХ). Всем пациентам определяли сывороточный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Повышение уровня BNP >35 пг/мл считали лабораторным критерием СН [3].

Трансторакальная 2D-ЭхоКГ проводилась ультразвуковым сканером MyLab Esaote (Италия) на 7-9 сут. от начала заболевания и через 6 мес. наблюдения. Индексы конечного-систолического (иКСО, мл/м²), конечного-диастолического объема (иКДО, мл/м²) и ФВ ЛЖ были определены методом биплана Симпсона. С целью изучения ДД ЛЖ определяли увеличение усредненного значения ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e', см/с), отношение E/e', индекс конечно-систолического объема левого предсердия (иКСОЛП, мл/м²), уровень пиковой скорости трикуспидальной регургитации (TR, мс), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) [9]. Все показатели были получены в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии [10].

С помощью программного обеспечения X-Strain (Esaote) определяли показатели GLS (%) и GCS (%), которые имеют отрицательные значения. Для удобства они представлены в виде скалярных величин. Глобальное скручивание ЛЖ (Twist) определяли как

разность значений ротации в конце систолы на уровне верхушечных (Rotapex) и базальных (Rotbas) сегментов в градусах.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ. До включения в исследование у всех участников было получено информированное согласие. Идентификационный номер клинического испытания на сайте <https://register.clinicaltrials.gov> NCT02590653.

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 13.0 (StatSoftInc., США). Данные представляли в виде средних значений признака (M) и их стандартных отклонений (SD) при нормальном распределении количественных признаков; сравнение групп проводили с использованием критерия t Стьюдента для несвязанных групп. При асимметричном распределении данные представляли медианой (Me) и межквартильным размахом в виде 25-го и 75-го процентилей (Q 25%; Q 75%), а сравнение несвязанных групп проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Взаимосвязи между количественными переменными анализировали при помощи корреляционного анализа Спирмена. Анализ вероятности развития ХСН проводился с помощью ROC-кривых с применением 3 критериев. В качестве точки отсечения выбирались деформационные показатели с максимальной суммой чувствительности и специфичности. Для оценки качества модели определялась площадь под кривой (AUR — Area under ROC) с вычислением 95% доверительных интервалов (ДИ) и статистической значимости точечной оценки площади.

Результаты

Через 6 мес. после ИМпST в зависимости от величины ФВ [3] больные были разделены на 3 группы: 1 — пациенты с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ); 2 — с СНпФВ и 3 — пациенты с ФВ ≥50%. Исходная клиническая и ЭхоКГ

Таблица 2

Симптомы и признаки ХСН. Диастолическая функция в группах в зависимости от величины ФВ

Показатель	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=42)	Группа 3А (n=27)	p 1-2	p 1-3А	p 2-3А
Дистанция в ТШХ, м	445 (370; 520)	521,5±88,7	523,8±106	<0,05	<0,01	с/н
АВШ, %	62,5 (60; 75)	74,8±14,7	80 (75; 90)	<0,01	<0,001	<0,05
МО, баллы	26,5 (16; 40)	12 (8; 29)	14 (18; 26)	<0,01	<0,05	с/н
BNP, пг/мл	262,6 (73,9; 357,2)	55,6 (23,8; 96,5)	40,3 (30; 57)	<0,05	<0,001	с/н
E/e'	14,1 (13,4; 14,7)	8,2±2,9	10,1±3,4	<0,001	0,001	0,03
e', см/с	0,07 (0,06; 0,08)	0,09±0,03	0,07 (0,06; 0,08)	<0,01	с/н	<0,01
иКСОЛП, мл/м ²	37,8 (34; 41,2)	23,2±7,3	27,9±6,7	<0,001	<0,001	0,01
ИММЛЖ, г/м ²	133,6±34,6	103,4±20,6	96,7±20,3	<0,001	<0,001	с/н

Сокращения: АВШ — аналоговая визуальная шкала, МО — миннесотский опросник, ТШХ — тест шестиминутный ходьбы, BNP — натрийуретический пептид, иКСОЛП — индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, e' — усредненное значение ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, E/e' — соотношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца, с/н — статистически незначимые отличия.

характеристика лиц представлена в таблице 1. Следует отметить, что пациенты трех групп не различались по уровню иКДО, в то время как иКСО был меньше в 3 группе по сравнению с 1 и не отличался от средних значений 2 группы. Заметим, что деформационные характеристики и показатели ротации различались между группами ($p < 0,001$ во всех случаях), причем, чем меньше была ФВ ЛЖ, тем больше страдали деформационные характеристики. Следовательно, каждая группа заслуживала углубленного изучения для разработки персонализированного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям.

Из числа больных 3 группы, в соответствии с последним европейским консенсусом [9], выделили группу 3А из 27 обследуемых, имевших от 3 до 5 баллов, что свидетельствовало о вероятности развития у них ХСН. Анализ шкалы клинического состояния (рис. 1) выявил отличия, характеризующие более тяжелое течение ХСН в 1 группе по сравнению с пациентами двух других групп. Более половины из них (64%) имели II функциональный класс (NYHA) и у трети больных было 4-9 баллов ШОКС.

У пациентов 2 и 3А групп регистрировался преимущественно I функциональный класс ХСН (NYHA), минимальные баллы ШОКС и более длинная дистанция ТШХ по сравнению с 1 группой. Детальный анализ клинических проявлений ХСН между больными с промежуточной ФВ и 3А группой показал, что первые по данным АВШ чувствовали себя хуже (табл. 2).

Наиболее высокий уровень BNP зарегистрирован в 1 группе, что свидетельствует о перегрузке объемом и увеличении давления заполнения ЛЖ [11]. Количественный анализ показал, что все пациенты этой группы имели уровни BNP, превышавшие пороговое значение, в то время как в группах сравнения часть больных имела нормальный уровень пептида: во 2 группе — 16 (38,1%), в 3А — 7 (25,9%) человек.

Диагностическое значение параметров деформации в отношении развития СНнФВ и СНпФВ оценивали

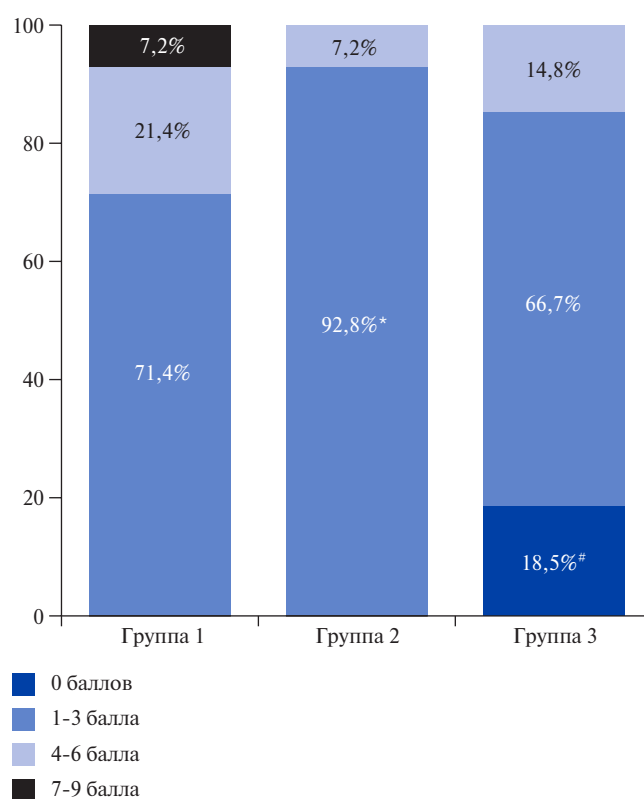


Рис. 1. Оценка баллов ШОКС в группах с ХСН.

Примечание: * — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между 1 и 2 группой, # — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между 2 и 3А группой.

по кривым ROC-анализа. GLS $< 13,5\%$, измеренная на 7 сут., с чувствительностью 81% и специфичностью 80% (AUR = 0,757, $p = 0,008$) позволяет предсказать повышение BNP ≥ 35 пг/мл через 6 мес. после чрескожного коронарного вмешательства (рис. 2). GCS по критерию повышения BNP не обладает статистически значимой предикторной способностью.

Пороговое значение параметра GLS 9,5% (чувствительность 95% и специфичность 71%, AUR = 0,804,

95% ДИ (0,673; 0,936), $p=0,001$) в остром периоде заболевания позволяет предсказать развитие СН, сопровождавшееся снижением ФВ <40% (рис. 3).

GCS также представляет прогностическую ценность с точкой отсечения 8,7% (чувствительность 95%, специфичность 87%, AUR =0,722 (95% ДИ (0,568; 0,875), $p=0,012$)) как ранний маркер развития СНнФВ (рис. 3).

ROC-модель предикторной способности исходных параметров деформации выявлять снижение ФВ до уровня 40-49% через 6 мес. продемонстрировала до-

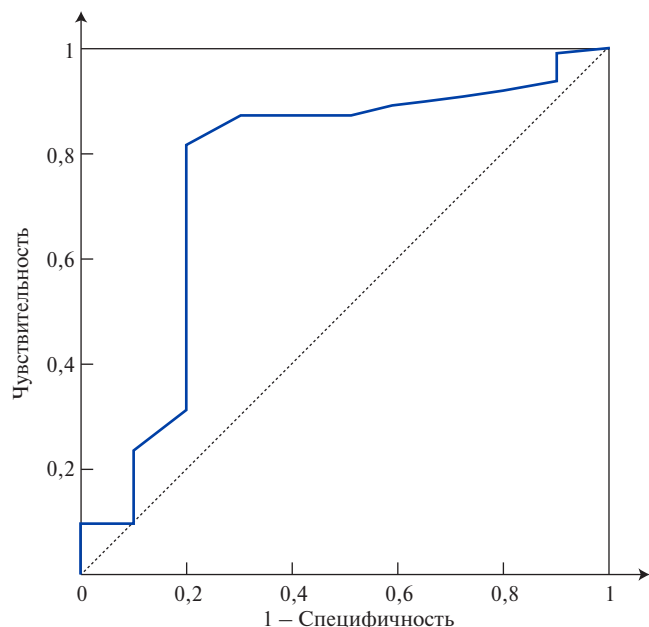


Рис. 2. ROC-анализ предикторной способности GLS предсказывать повышение BNP через 6 мес. у больных ИМнСТ.

стоверные значения для GLS с точкой отсечения 12,5% (чувствительность 98%, специфичность 80%, AUR =0,830 (95% ДИ (0,749; 0,911), $p=0,001$)) и GCS 13,0% с чувствительностью 93% и специфичностью 77%, AUR =0,759 (95% ДИ (0,664; 0,855), $p=0,001$) (рис. 4).

Наибольшей прогностической ценностью и максимальными значениями чувствительности — 100% и специфичности — 86% обладает параметр Twist, снижение которого до $4,2^\circ$ (AUR =0,998 (95% ДИ (0,993; 0,100), $p=0,001$)) позволяет прогнозировать развитие СНнФВ. Интересно, что в группе СНпФВ Twist не продемонстрировал прогностической ценности.

Стоит отметить, что ухудшение показателей деформации в группах СНпФВ и СНсФВ свидетельствуют о нарушении контрактильной функции ЛЖ, несмотря на удовлетворительные значения ФВ. Поэтому изучение диастолической функции у этих пациентов может выявить дополнительные механизмы развития ХСН [11, 12].

Изучение трансмитрального кровотока показало, что в группе с СНсФВ отношение Е/А составляло 0,9 (0,7; 1,3) и было достоверно ниже, чем в 1 группе — $1,6 \pm 0,8$ ($p<0,05$), а показатель IVRT, напротив, был выше у больных с сохраненной ФВ ($p<0,05$). Руководствуясь нормативными показателями тканевой доплерографии в диагностике ДД ЛЖ [8] выявили снижение скорости e' во всех группах. Отношение E/e' было выше порогового значения в группе СНнФВ и составляло 14,1 (13,4; 14,7), а в группах с СНпФВ и СНсФВ среднее значение показателя соответствовало промежуточному уровню между нормой и патологией ($8 < E/e' < 14$ [5, 9]; ТР и иКСОЛП превышал норму только у пациентов 1 группы. Таким

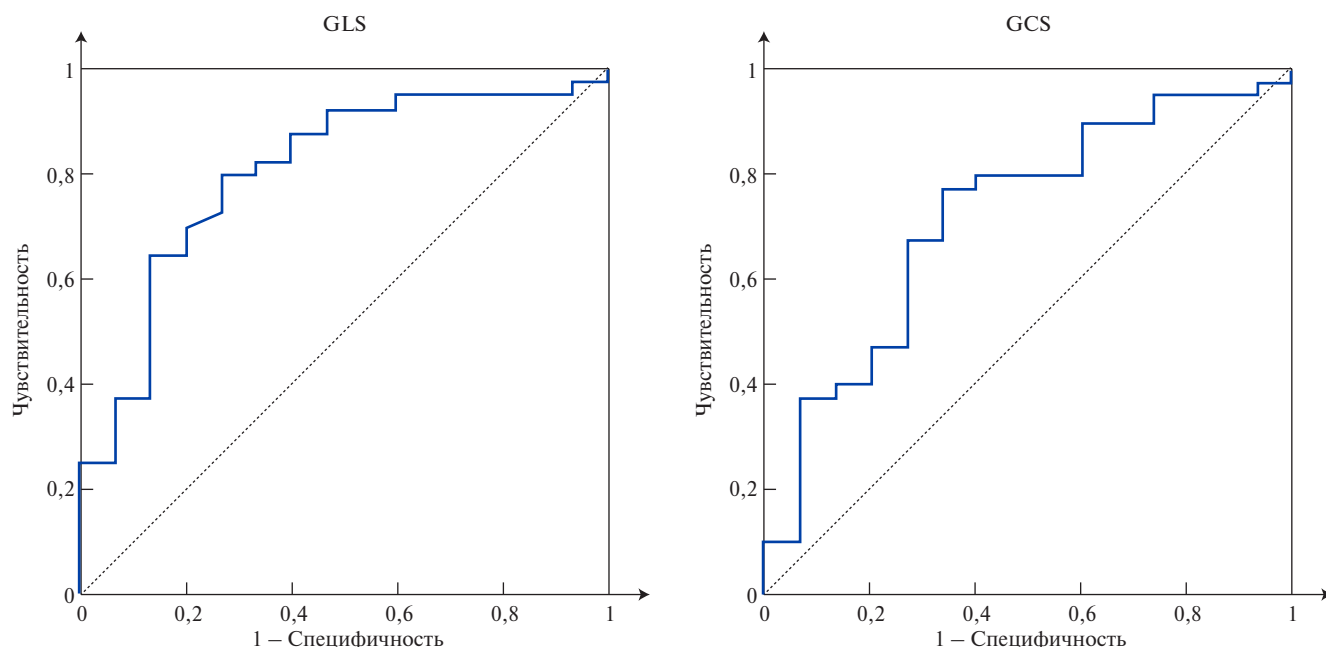


Рис. 3. ROC-анализ параметров деформации на основании снижения ФВ <40% через 6 мес. от начала заболевания.

Сокращения: GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация.

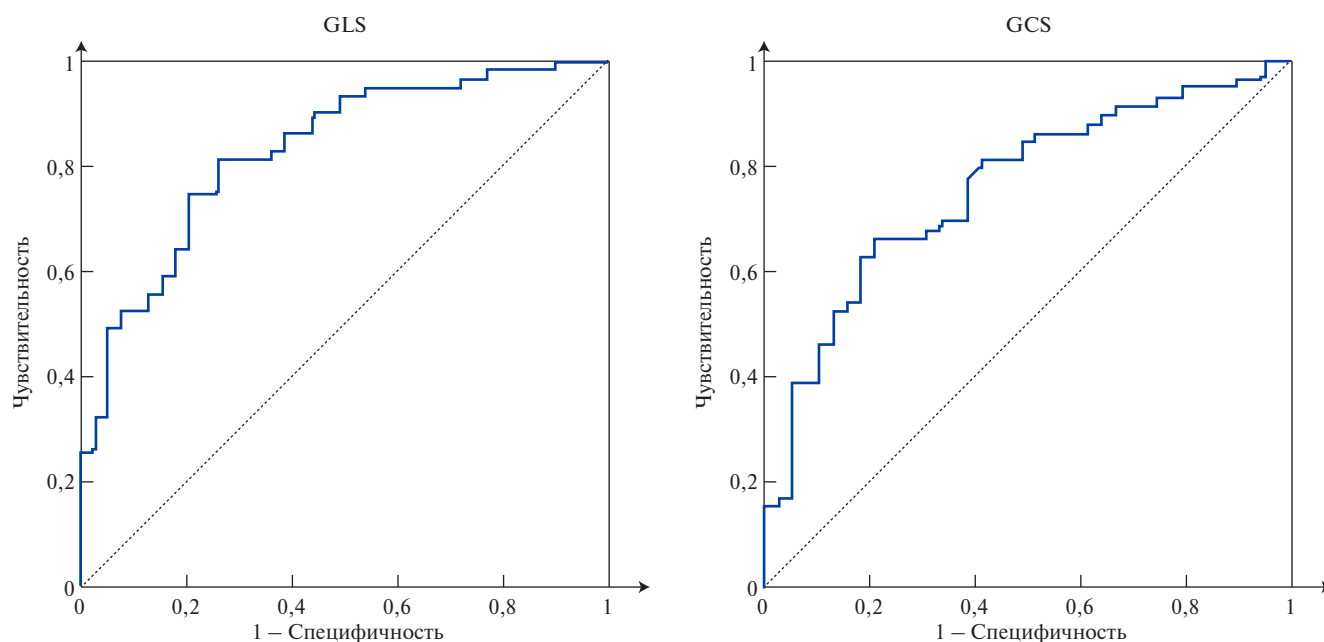


Рис. 4. ROC-кривые параметров деформации на основании снижения ФВ до уровня 40-49% через 6 мес. после заболевания.

Сокращения: GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация.

образом, при СНсФВ наблюдалась ДД ЛЖ по типу “замедленной релаксации” из-за уменьшения градиента давления между левым предсердием (ЛП) и ЛЖ. Нарушение диастолической функции в группе СНсФВ можно отнести к типу “псевдонормализации”, что свидетельствует об увеличении давления в ЛП и ухудшении диастолической функции ЛЖ.

Значимой связи между GLS в остром периоде инфаркта и параметрами диастолической функции ЛЖ, измеренными через 6 мес., в группах 1 и 3А не выявлено.

При СНпФВ отмечены умеренные корреляции между GLS и E/e' — $(-0,34)$ ($p=0,04$); GLS и e' — $0,36$ ($p=0,03$); GLS и индекс объема левого предсердия — $(-0,34)$ ($p=0,04$). Пороговое значение GLS $<12,5\%$ с чувствительностью 94% и специфичностью 76% (AUR = 0,853 (95% ДИ (0,726; 0,979), $p<0,001$)) позволяет прогнозировать наличие диастолической СН в группе с СНпФВ по критерию e' .

Обсуждение

Несмотря на успехи фармакоинвазивной коррекции острой коронарной недостаточности, ХСН остается частым осложнением постинфарктного периода. Такие факторы, как рецидивирующая ишемия миокарда, размер инфаркта, ремоделирование желудочков, механические осложнения и гибернация миокарда влияют на появление систолической дисфункции ЛЖ с клинической или субклинической ХСН [12]. Уровень нейрогуморальной активности и реакция на медикаментозную терапию различается при разных типах ХСН, предполагая различия в их патофизиологии. В настоящее время ЭхоКГ является наиболее распространенным методом определения степени же-

лудочковой дисфункции по величине ФВ ЛЖ. Однако в некоторых исследованиях (J-CARE, OPTIMIZE-HF) было показано, что у пациентов как с низкой, так и с сохраненной ФВ риск развития повторных кардиальных осложнений и смерти был одинаковым.

Согласно последним рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации, показатель GLS является одобренным, чувствительным и воспроизводимым параметром деформации миокарда. В некоторых исследованиях было установлено, что GLS более устойчив к меж- и внутри исследовательским колебаниям, чем общепринятая ФВ, и в то же время не уступает ей в прогностической мощности [13]. Ранее показана корреляция размера ИМ с GLS [6], а также возможность прогнозирования с помощью GLS риска развития сердечно-сосудистых событий ишемического генеза при ХСН и у пациентов, перенесших ИМпСТ [14]. Исследование у больных ИМпСТ с ФВ $>40\%$ продемонстрировало, что GLS $<14\%$ достоверно ассоциировалась с сердечно-сосудистой смертью и госпитализацией по поводу ХСН [15].

В настоящей работе проверялась гипотеза о том, что анализ глобальных показателей GLS и GCS деформации ЛЖ может выявить субъектов высокого риска развития ХСН среди пациентов ИМпСТ. С этой целью в однородной когорте больных с первичным ИМ в проспективном исследовании наблюдали развитие ХСН и определяли прогностическую ценность возможных маркеров. Критериями ХСН являлись такие детерминанты, как увеличение BNP, низкие значения ФВ, ДД, а также клинические симптомы и признаки.

Было установлено, что в раннем периоде ИМ каждый из таких показателей, как GLS <9,5%, GCS <8,7% и снижение до 4,2° Twist с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует развитие СНпФВ. Значение GLS и GCS <12,5% и 13%, соответственно, предопределяет развитие СНпФВ. Важным доказательством взаимосвязи различной степени снижения деформационных значений миокарда и развития ХСН у включенных в исследование пациентов явилось подтверждение значимости модели, где в качестве критерия использовалось увеличение BNP.

В международных и национальных руководствах отмечается, что большинство пациентов с систолической СН также имеют диастолическую дисфункцию, а у пациентов с диастолической СН могут быть обнаружены признаки аномальной систолической функции [3, 4]. В каждой из рассматриваемых нами групп пациентов механизмы ХСН складывались из систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Так, в 1 группе пациентов доминировала систолическая дисфункция ЛЖ с выраженным снижением ФВ и деформационных характеристик миокарда, перегрузкой ЛП и явлениями легочной гипертензии. Напротив, в 3А группе наблюдались начальные признаки нарушения диастолической функции ЛЖ без выраженного нарушения контрактильности. Наконец, в группе с промежуточной ФВ отмечалось “равновесное” нарушение систолической и диастолической функции. В настоящем исследовании толь-

ко у пациентов с СНпФВ были выявлены значимые корреляции GLS с параметрами диастолической функции. Это важно для понимания механизмов, лежащих в основе различных вариантов развития и течения ХСН после ИМ.

Заключение

На однородной популяции больных показано, что оценка деформационных и ротационных показателей миокарда в остром периоде ИМ играет важную роль для прогнозирования развития ХСН в постинфарктном периоде. GLS, GCS и Twist имеют высокую чувствительность и специфичность и могут использоваться в широкой клинической практике как простые и экономически выгодные индикаторы риска появления ХСН. 2D спекл-трекинг методика после унификации технологии между различными производителями, очевидно, займет важное место наряду с традиционной ЭхоКГ в вопросах персонализации клинко-диагностических решений у больных ИМпСТ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-315-90031/19, № 19-315-90024/19, а также при финансовой помощи гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов и докторов наук № МК-553.2020.7

Литература/References

- Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356. doi:10.1136/bmj.e356.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):1-164. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):1-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2016;29:277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Munk K, Andersen NH, Nielsen SS, et al. Global longitudinal strain by speckle tracking for infarct size estimation. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(2):156-65. doi:10.1093/ejehocardiography/jeq168.
- Marques-Alves P, Espirito-Santo N, Baptista R, et al. Two-dimensional speckle-tracking global longitudinal strain in high-sensitivity troponin-negative low-risk patients with unstable angina: a “resting ischemia test”? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(4):561-8. doi:10.1007/s10554-017-1269-x.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Pleske B, Tschöpe C, de Boer RA, 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). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Mareev VY, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):37-45. (In Russ.) Мареев В. Ю., Гарганеева А. А., Тукиш О. В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. *Кардиология*. 2019;59(12S):37-45. doi:10.18087/cardio.n695.
- Park CS, Park JJ, Mebazaa A, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011077. doi:10.1161/JAHA.118.011077.
- Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2011;32(3):272-83. doi:10.1093/eurheartj/ehq446.
- Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(6):644-51. doi:10.1016/j.echo.2012.02.003.
- Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of All-Cause Mortality and Heart Failure Admissions From Global Left Ventricular Longitudinal Strain in Patients With Acute Myocardial Infarction and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.061.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4126

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда

Компанец Н. В.¹, Щукин Ю. В.¹, Лимарева Л. В.¹, Комарова М. В.^{1,2}

Цель. Изучить прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL или липокалин-2) и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Измерены исходные плазменные концентрации NGAL и цистатина С у 119 участников (медиана возраста 50-61 год; 101 мужчина) с ХСН и первичным ИМ (давность 4-6 нед.), которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство в остром периоде. В качестве конечной точки исследования рассматривались неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 1 года.

Результаты. Значимо чаще неблагоприятные события имели пациенты с повышенным уровнем NGAL ($p < 0,001$). Оптимальное пороговое значение для NGAL составило 18,75 нг/мл (отношение шансов = 10, 95% доверительный интервал: 3,09-32,45; $p = 0,0001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что NGAL, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, аневризма левого желудочка, баллы по шкале Syntax оказались значимыми предикторами в отношении наступления неблагоприятных событий. Цистатин С не влиял на прогноз в изучаемой когорте.

Заключение. Повышенное содержание NGAL является предиктором неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, прогноз, биомаркеры, липокалин-2, цистатин С.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ФГАОУ ВО Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королева, Самара, Россия.

Компанец Н. В.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-8763-9629, Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Лимарева Л. В. — д.б.н., доцент, директор Института экспериментальной медицины и биотехнологий, ORCID: 0000-0003-4529-5896, Комарова М. В. — ведущий специалист научно-образовательного центра доказательной медицины и биостатистики; к.б.н., доцент кафедры лазерных и биотехнических систем, ORCID: 0000-0001-6545-0035.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rogdestvenskaja@rambler.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

Рукопись получена 28.09.2020

Рецензия получена 31.10.2020

Принята к публикации 22.12.2020



Для цитирования: Компанец Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Комарова М. В. Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4126. doi:10.15829/1560-4071-2021-4126

Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with heart failure and previous myocardial infarction

Kompanets N. V.¹, Shchukin Yu. V.¹, Limareva L. V.¹, Komarova M. V.^{1,2}

Aim. To study the prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL or lipocalin-2) and cystatin C in patients with heart failure (HF) and myocardial infarction (MI).

Material and methods. Baseline plasma concentrations of NGAL and cystatin C were measured in 119 participants (median age, 50-61 years; men, 101) with HF and primary MI (4-6 weeks old) who underwent percutaneous coronary intervention in the acute period. Adverse cardiovascular events within 1 year were considered as the endpoint.

Results. Patients with elevated NGAL levels were significantly more likely to have adverse events ($p < 0,001$). The optimal cut-off value for NGAL was 18,75 ng/ml (odds ratio, 10, 95% CI, 3,09-32,45; $p = 0,0001$). Multivariate logistic regression showed that NGAL, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, left ventricular aneurysm, and SYNTAX score were significant predictors of adverse events. Cystatin C did not affect prognosis in the study cohort.

Conclusion. Increased NGAL levels is a predictor of unfavorable clinical outcome in patients with HF and previous MI.

Key words: heart failure, prognosis, biomarkers, lipocalin-2, cystatin C.

Relationships and Activities. The study was carried out as part of R&D at the Samara State Medical University.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Samara National Research University, Samara, Russia.

Kompanets N. V.* ORCID: 0000-0002-8763-9629, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896, Komarova M. V. ORCID: 0000-0001-6545-0035.

*Corresponding author: rogdestvenskaja@rambler.ru

Received: 28.09.2020 Revision Received: 31.10.2020 Accepted: 22.12.2020

For citation: Kompanets N.V., Shchukin Yu. V., Limareva L.V., Komarova M.V. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C

in patients with heart failure and previous myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4126. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4126

Прогнозированию клинических исходов и поиску предикторов неблагоприятных событий у пациентов с различными формами сердечной недостаточности (СН) и ишемической болезни сердца (ИБС) посвящены многие современные исследования. Выявление и коррекция факторов клинического ухудшения, определение индивидуального профиля пациента рассматриваются как важный инструмент принятия решения с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, повторных госпитализаций и смерти, что обуславливает возрастающий научный интерес к данной теме и ее практическую направленность. С целью улучшения стратификации риска в многофакторные модели активно включаются новые инструментальные, генетические и биохимические показатели, охватывающие различные патогенетические процессы развития СН и ИБС.

К неблагоприятным прогностическим факторам при СН относятся кардиоренальные нарушения [1-3]. В клинической практике превалирующим способом оценки функции почек остается расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании концентрации сывороточного креатинина. Однако креатинин — зависимый и вариабельный показатель, не позволяющий дифференцировать дисфункцию и повреждение почек [3]. Более эффективным и надежным способом верификации структурно-функциональных нарушений и определения клинических исходов являются кардиоренальные биомаркеры.

В проведенном исследовании мы сфокусировали внимание на двух ранних и чувствительных маркерах, ответственных за канальцевый и клубочковый механизмы почечных нарушений: нейтрофильном желатиназа-ассоциированном липокаине (липокалин-2 или NGAL) и цистатине С [4-6]. На сегодняшний день вовлеченность данных показателей в патогенетические процессы при СН и ИБС доказана, но отсутствует единое мнение о целесообразности их применения в определении прогноза у стабильных пациентов [7-9].

Цель настоящего исследования — оценить прогностическое значения нейтрофильного NGAL и цистатина С при хронической СН (ХСН) и перенесенном инфаркте миокарда (ИМ).

Материал и методы

Проспективное исследование проведено в 2015-2017гг в когорте стабильных пациентов с СН I-III функционального класса и перенесенным первичным ИМ. В период 2015-2016гг проводился набор участников, в период 2016-2017гг — наблюдение. Обследовано 119 пациентов, из них 101 мужчина

и 18 женщин, в возрасте от 37 лет до 71 года. Все лица подписали информированное добровольное согласие на участие, обработку персональных данных и использование полученной информации в научных целях при соблюдении конфиденциальности. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. К критериям включения отнесены ХСН, документированный перенесенный первичный ИМ давностью от 4 до 6 нед., выполнение в остром периоде ИМ чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В исследование не включались пациенты с декомпенсацией СН, острым коронарным синдромом (ОКС), коронарным шунтированием, гемодинамически значимыми пороками сердца, рефрактерной артериальной гипертензией, декомпенсацией сахарного диабета (СД), онкологическими заболеваниями и заболеваниями системы крови. Пациенты на момент набора в исследование и в период наблюдения получали терапию в соответствии с действующими Национальными рекомендациями.

Определение содержания биомаркеров проводилось однократно не позднее 2 дней после включения участников в исследование методом иммуноферментного анализа крови с использованием коммерческих наборов на иммунологическом анализаторе “Multiskan” (Китай): в плазме измерены NGAL (“Hycult Biotech”, Нидерланды) и цистатин С (“Bio Vendor”, Чехия), в сыворотке — NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) (“Biomedica Slovakia”, Словакия). При транспортировке и хранении образцов крови соблюдались правила холодовой цепи. Для оценки СКФ использовалась формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартной методике. Учитывая данные коронарной ангиографии и выполненного ЧКВ, анализировались состояние коронарного русла и результат реваскуляризации (радикальная, условно-радикальная или паллиативная). Поражение артерий считалось значимым при стенозе >70%, ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и проксимального сегмента передней нисходящей артерии — >50%.

По истечении годового периода наблюдения оценивалось наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в качестве которых рассматривались сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации СН, повторного ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта.

Таблица 1

Клинические показатели пациентов в зависимости от исхода

Показатель	Все пациенты (n=119)	Повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события		p
		Да (n=21)	Нет (n=94)	
Возраст, годы	56 (50-61)	55 (52-59,5)	55,5 (50-51)	0,842
Мужчины, n (%)	101 (84,9)	20 (95,2)	78 (83,0)	0,193
Тип СН (СНнФВ/СНпФВ/СНсФВ), %	7,6/29,4/63,0	7,4/57,1/33,3	7,4/21,3/71,3	0,003**
ФК СН (I/II/III), %	32,8/64,7/2,5	4,7/81/14,3	39,4/60,6/0	<0,001**
Факторы сердечно-сосудистого риска				
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0 (24,7-31,5)	28,0 (24,6-31,3)	27,8 (24,7-31,4)	0,950
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	85 (71,4)	15 (71,4)	67 (71,3)	1,000
Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, n (%)	15 (12,6)	4 (19,0)	10 (10,6)	0,244
Артериальная гипертензия, n (%)	95 (79,8)	15 (71,4)	78 (83,0)	0,231
Табакокурение, n (%)	67 (56,3)	8 (38,1)	58 (61,7)	0,55
Гиперлипидемия, n (%)	116 (97,5)	21 (100)	91 (96,8)	1,000
Сопутствующие заболевания				
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (2,5)	2 (9,5)	1 (1,1)	0,085
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78 (69-88)	73 (65-84)	78 (78-89)	0,309
60 ≤ СКФ < 90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	81 (68)	15 (71,4)	66 (70,2)	1,000
Характеристики ИМ и ЧКВ				
Перенесенный ИМ с зубцом Q, n (%)	87 (73,1)	18 (85,7)	65 (69,1)	0,179
Первичное ЧКВ, n (%)	88 (73,9)	18 (85,7)	67 (71,3)	0,271
Результат ЧКВ (радикальный/условно-радикальный/паллиативный), %	45,4/33,6/21	47,6/33,4/19,0	45,7/33,0/21,3	1,000

Примечание: данные для количественных переменных приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей; ** — отмечены межгрупповые различия при $p < 0,01$.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Для статистического анализа применялись пакеты программ SPSS 25 и MedCalc. Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова для одной выборки. Для количественных переменных в качестве описательных статистик приведены медианы и интерквартильный размах (P25-P75), т.к. нормальность распределения в группах не соблюдалась. Сравнение двух групп выполнялось по Манну-Уитни, трех групп — Краскелу-Уоллису. Корреляционные взаимосвязи оценивались с применением коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. Связь категориальных переменных описана с помощью таблиц сопряженности, межгрупповые различия — с использованием критерия независимости хи-квадрат (χ^2). Для оценки риска проводился однофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Анализ качества прогноза по отдельным предикторам включал также вычисление площади под ROC-кривыми (Area Under Curve, AUC), расчет оптимальных пороговых значений, чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Прогнозирование клинических исходов с учетом вклада всех значимых показате-

телей проводилось методом пошагового регрессионного логистического анализа. Результаты рассматривались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

СН со сниженной или промежуточной фракцией выброса (ФВ) имели 37% обследованных, хроническую болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) — 10,1%, ИМ с зубцом Q — 73,1%. У основной доли участников были выявлены такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, табакокурение. Большинство пациентов перенесли первичное ЧКВ, 79% имели радикальный или условно-радикальный результат реваскуляризации (табл. 1). Определены следующие концентрации NGAL и цистатина С: 16,44 нг/мл (13,61-22,0) и 986,91 нг/мл (853,36-1177,99), соответственно. Более высокие значения NGAL выявлялись у пациентов с аневризмой левого желудочка (ЛЖ) ($p = 0,003$) и двухсосудистым поражением коронарных артерий, в то время как наименьшие концентрации имели место при однососудистом поражении ($p = 0,153$). Содержание цистатина С возрастало с выраженностью поражения коронарного русла и было максимальным при трехсосу-

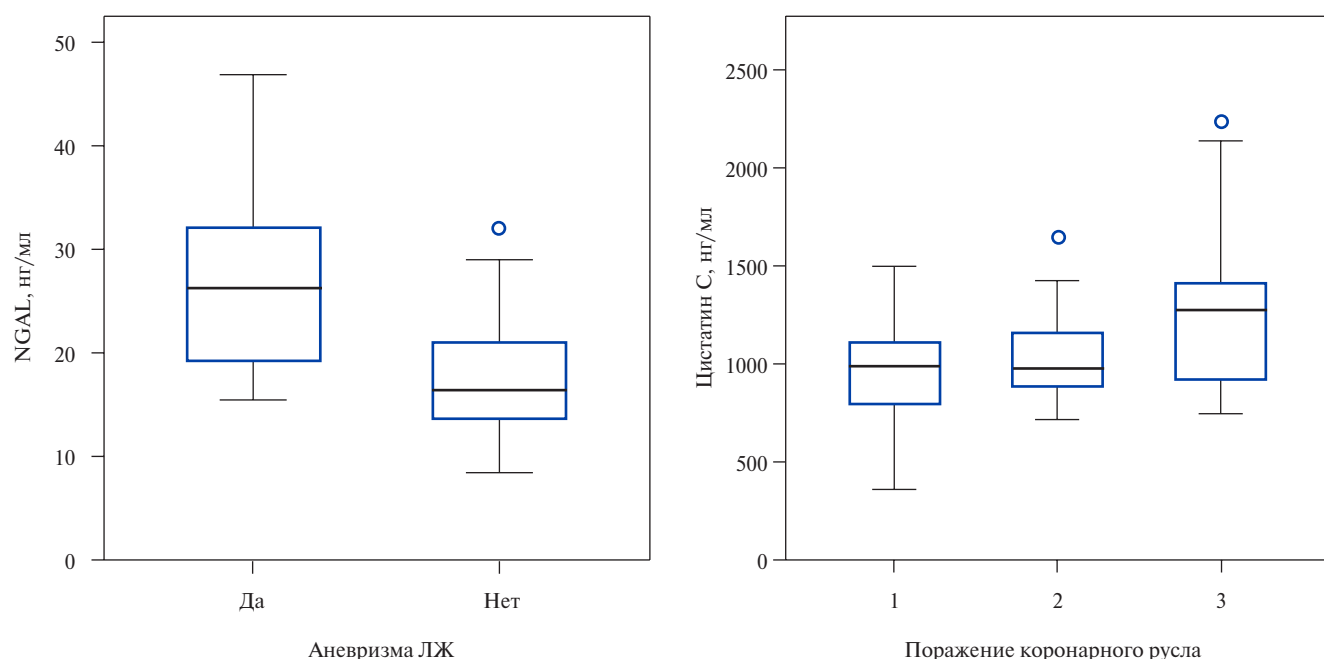


Рис. 1. Содержание изучаемых кардиоренальных биомаркеров в зависимости от наличия аневризмы ЛЖ и поражения коронарного русла.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Таблица 2

Инструментально-лабораторные показатели пациентов в зависимости от исхода

Показатель	Все пациенты (n=119)	Повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события		p
		Да (n=21)	Нет (n=94)	
Эхокардиографические				
ФВ ЛЖ, %	54 (47-60)	48 (44-55)	55 (48-62)	0,008**
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,25 (1,13-1,5)	1,385 (1,09-1,72)	1,19 (1,06-1,38)	0,086
Аневризма ЛЖ, n (%)	8 (6,7)	7 (33,3)	1 (1,1)	<0,001**
ИММ ЛЖ, г/м²	115,9 (98,3-136,9)	117,5 (83,6-136,0)	114,8 (98,1-136,5)	0,638
СД ЛА, мм рт.ст.	27 (25-30)	28 (25-34)	27 (24,75-30)	0,294
Коронароангиографические				
Поражение коронарных артерий (1/2/3-сосудистое), %	54,6/29,4/16	47,6/42,9/9,5	56,4/26,6/17	0,359
Поражение ствола ЛКА, n (%)	6 (5)	3 (14,3)	2 (2,1)	0,042*
Шкала Syntax, баллы	16 (9-23,5)	21,5 (15,3-29,8)	15 (8-22,13)	0,015*
Биомаркеры				
NGAL, нг/мл	16,44 (13,61-22,0)	24,84 (19,37-27,62)	15,62 (12,92-20,22)	<0,001**
Цистатин С, нг/мл	986,91 (853,36-1177,99)	1026,35 (861,34-1153,94)	973,02 (850,74-1189,49)	0,505
NT-proBNP, пг/мл	237,65 (89,94-523,99)	472,73 (278,34-1180,91)	188,67 (84,3-417,5)	<0,001**

Примечание: данные для количественных переменных приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; * — отмечены межгрупповые различия при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, СД ЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

дистом поражении ($p=0,012$) (рис. 1). Концентрации NT-proBNP оказались сходными у пациентов с различной степенью коронарного поражения ($p=0,877$). Слабые корреляции продемонстрированы в парах NGAL-NT-proBNP ($r=0,282$, $p=0,002$), NGAL-возраст ($r=0,254$, $p=0,005$); цистатин С значимых корреляций не показал.

За одногодичный период наблюдения неблагоприятные события произошли у 21 пациента, с 4 участниками исследования не удалось связаться. Таким образом, нами были проанализированы результаты 115 наблюдаемых, из которых летальный исход наступил у 2 пациентов (1,7%), госпитализации по поводу нестабильной стенокардии — 12 (10,4%),

Таблица 3

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа
и ROC-анализа для предикторов неблагоприятного прогноза

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	p	AUC (95% ДИ)	p
ФВ ЛЖ <50%	4,963 (1,805-13,644)	<0,002	0,734 (0,637-0,832)	<0,001
Поражение ствола ЛКА	7,667 (1,195-49,206)	0,032	0,551 (0,438-0,664)	0,359
Шкала Syntax	1,057 (1,014-1,102)	0,009	0,616 (0,503-0,728)	0,037
Аневризма ЛЖ	46,500 (5,313-406,982)	<0,001	0,667 (0,552-0,783)	0,003
NT-proBNP	1,002 (1,001-1,003)	<0,001	0,761 (0,676-0,847)	<0,001
NGAL	1,238 (1,121-1,366)	<0,001	0,832 (0,746-0,919)	<0,001
Цистатин С	—		0,547 (0,413-0,680)	<0,505

Сокращения: AUC — площадь под кривой, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

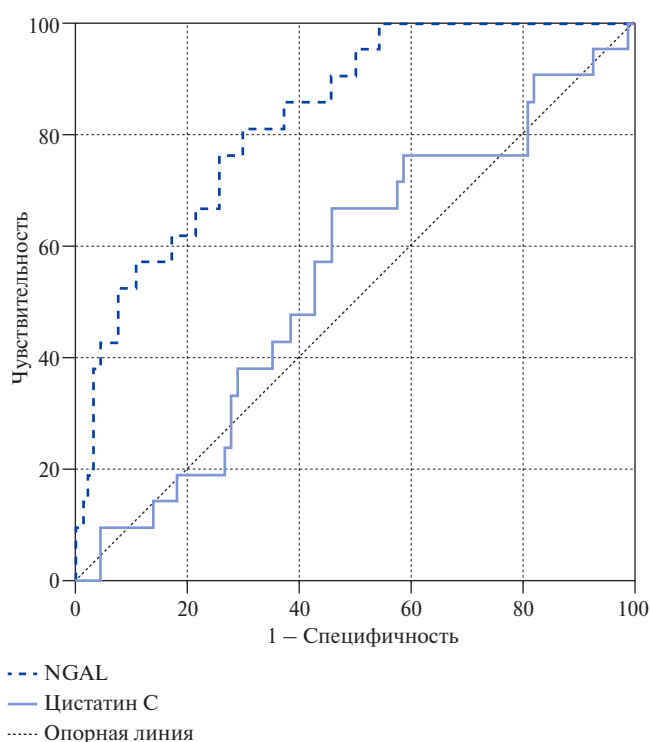


Рис. 2. ROC-кривые для NGAL и цистатина С как предикторов развития конечных точек в течение ближайших 12 мес.

Сокращение: NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

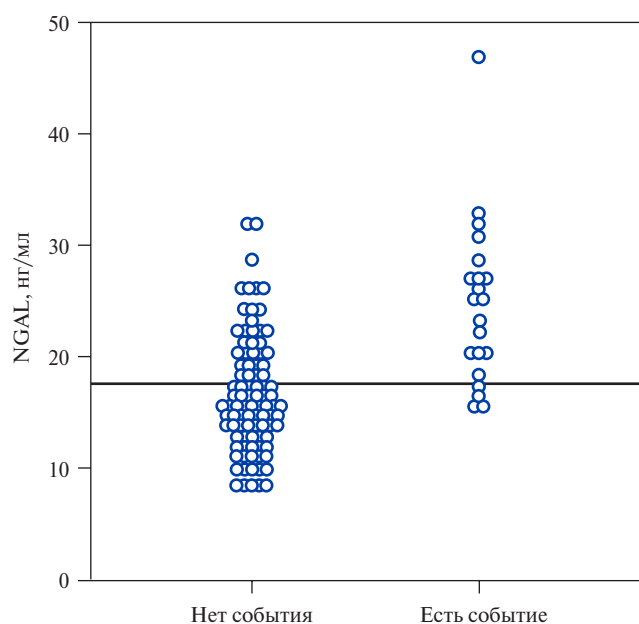


Рис. 3. Зависимость частоты наступления неблагоприятных событий от уровня NGAL (горизонтальной линией отмечено оптимальное пороговое значение маркера).

Сокращение: NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

декомпенсации СН — 7 (6,1%). У участников исследования с негативными сердечно-сосудистыми событиями преобладала СН с промежуточной ФВ, в то время как у участников без повторных событий — СН с сохраненной ФВ. Наступление конечных точек ассоциировалось с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА, сформированной аневризмой ЛЖ, более высокими концентрациями NT-proBNP и баллом по шкале Syntax (для всех $p < 0,05$). По полу, возрасту, коморбидным состояниям, СКФ, результату ЧКВ пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты без повторных событий оказались

сопоставимы (для всех $p > 0,05$). Повышение содержания NGAL отмечалось при неблагоприятном исходе ($p < 0,001$), цистатина С — без значимых различий (табл. 1, 2).

Для выявления предикторов неблагоприятного клинического прогноза параметры, имеющие межгрупповые различия, были включены в однофакторный логистический регрессионный анализ с определением ОШ наступления негативных сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты подтвердили статистическую значимость следующих предикторов: ФВ ЛЖ <50%, поражения ствола ЛКА,

Таблица 4

**Результаты многофакторного
логистического регрессионного анализа
для модели оценки риска неблагоприятного исхода**

Предиктор	B	Exp (B) (95% ДИ)	p
NGAL	0,211	1,235 (1,089-1,401)	0,001
NT-proBNP	0,002	1,002 (1,001-1,004)	0,007
Шкала Syntax	0,063	1,065 (1,001-1,133)	0,048
Аневризма ЛЖ	3,353	28,60 (1,720-475,627)	0,019
Константа	-8,274	–	<0,001

Сокращения: В — регрессионный коэффициент предиктора, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

наличия аневризмы ЛЖ, балла по шкале Syntax, уровней NT-proBNP и NGAL (табл. 3). Следует отметить, что увеличение концентрации NGAL на 5 нг/мл или NT-proBNP на 50 пг/мл ассоциировано с возрастанием ОШ до 2,91 (1,77-4,76) и 1,11 (1,05-1,16), соответственно.

Наибольшие площади под ROC-кривыми продемонстрировали NGAL, NT-proBNP и ФВ ЛЖ <50%, в то время как для стеноза ствола ЛКА выявлена слабая значимость в качестве предиктора достижения конечных точек исследования (табл. 3). ROC-кривые для изучаемых кардиоренальных биомаркеров приведены на рисунке 2. Оптимальное пороговое значение для NGAL составило 18,75 нг/мл с ОШ=10 (95% ДИ: 3,09-32,45; $p=0,0001$), $Se=81\%$ и $Sp=70\%$. При содержании NGAL $\geq 18,75$ нг/мл конечных точек исследования достигли 17 пациентов ($p<0,001$) (рис. 3). Оптимальное пороговое значение для NT-proBNP составило 268,58 нг/мл с ОШ=7,5 (95% ДИ: 2,33-24,11; $p=0,0007$), $Se=81\%$ и $Sp=64\%$.

Для прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в изучаемой когорте с учетом вклада всех значимых инструментальных и лабораторных предикторов был проведен многофакторный пошаговый регрессионный логистический анализ. В итоговую бинарную модель риска вошли следующие независимые предикторы неблагоприятного прогноза: аневризма ЛЖ, балл по шкале Syntax, уровни NT-proBNP и NGAL (табл. 4). Для полученной модели хи-квадрат составил 48 ($p<0,001$), $-2 \log$ правдоподобие — 61,32, площадь под ROC-кривой = 0,909 (95% ДИ: 0,835-0,977; $p<0,001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализирована возможность использования уровней NGAL и цистатина С в плазме крови в качестве предикторов клинического прогноза у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ. ОШ наступления неблагоприятных событий составило 10 при превышении опти-

мального порогового значения NGAL 18,75 нг/мл. Полученные результаты согласуются с рядом работ, в которых увеличение концентрации данного маркера ассоциировалось с худшим исходом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХСН [7, 8, 10, 11]. Кроме того, было доложено о связи NGAL с повышенным риском отдаленных случаев ИБС независимо от традиционных факторов риска и других биомаркеров [12].

При проведении нами многофакторного анализа в модель риска оказались включены как NGAL, так и NT-proBNP. В исследовании Labr K, et al. (2018), в котором приняли участие стабильные пациенты с СН преимущественно ишемической этиологии, также было показано, что NGAL, ассоциированный с NT-proBNP, являлся более сильным предиктором первичной конечной точки, чем каждый из маркеров в отдельности [11]. Это подтверждает современную стратегию применения нескольких биомаркеров из различных патогенетических классов с целью улучшения риск-стратификации пациентов. При этом наиболее часто рассматривается добавление новых показателей к уже зарекомендовавшим себя натрийуретическим пептидам.

NGAL, высвобождающийся в восходящей части канальцев петли Генле и собирательных трубочек в ответ на почечное повреждение, рассматривается как потенциальный маркер для диагностики и определения прогноза у пациентов с кардиоренальным синдромом [4]. Помимо этого, образование комплекса между NGAL и матриксной металлопротеиназой 9 определяет его участие в развитии и прогрессировании ССЗ. Влияние NGAL на ферментативную активность матриксной металлопротеиназы 9, являющейся важным медиатором нестабильности атеросклеротической бляшки, сопровождается деградацией внеклеточного матрикса и усугублением ремоделирования сердца [6]. Таким образом, NGAL выполняет не только диагностическую и прогностическую функции, но также служит для более глубокого понимания патофизиологических процессов, определяющих прогрессирование ССЗ.

В нескольких исследованиях были выявлены значимая связь NGAL с показателями атеросклеротического поражения коронарных артерий [13] и его повышение у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС в сравнении с теми пациентами, кто не имел гемодинамически значимого повреждения коронарного русла [14]. Аналогично данным результатам мы обнаружили, что пациенты с однососудистым поражением имели наименьшие концентрации NGAL, а наиболее высокое содержание отмечалось при двухсосудистом поражении, но эти различия не достигали статистической значимости.

Вместе с тем некоторыми авторами представлены противоречивые данные относительно прогности-

ческой роли NGAL, когда его содержание не коррелировало с развитием неблагоприятных событий [9, 13]. В нашем исследовании у более чем половины пациентов отмечалось однососудистое поражение, у трети — двухсосудистое, что оказалось сходным с характером поражения в работе Brankovic M, et al. (2016) [13]. Однако следует учитывать различия в характеристиках изучаемой когорты. В приведенное исследование включались пациенты с ОКС и со стабильной стенокардией, мы же отнесли ОКС к критериям не включения. Напротив, предшествующая СН имела место только у 3,3% участников, нами же СН была отнесена к критериям включения. В этом же исследовании более половины пациентов имели нормальную почечную функцию, а СКФ оказалась выше полученных нами данных и составила 90 (77-98) мл/мин/1,73 м² vs 78 (69-88) мл/мин/1,73 м².

В другой работе Brankovic M, et al. (2018) в когорте пациентов с хронической СН исходные концентрации NGAL были выше при достижении конечной точки, но это различие уменьшалось в течение периода наблюдения [9]. В одной из многофакторных моделей риска, несмотря на наличие связи с клиническими исходами у пациентов в возрасте 60 лет и старше с систолической СН ишемической этиологии, NGAL значимо не добавлял прогностической информации к модели, включающей СКФ и NT-proBNP [15]. Одним из факторов, влияющих на расхождение результатов и накладывающих определенные ограничения для широкого применения NGAL, может являться выбор коммерческого анализа. Кроме того, необходимо четко определять конечные точки, которые будут отвечать на поставленные клинические вопросы.

Концентрации другого изучаемого биомаркера почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений — цистатина С — существенно возрастали с выраженностью поражения коронарного русла. Однако статистически значимой ассоциации с прогнозом в нашей работе цистатин С не проявил. Данный маркер принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз и считается чувствительным показателем клубочковой фильтрации [4]. По результатам отечественного исследования, в котором был проведен сравнительный анализ формул оценки почечной функции для определения клинических исходов в отдаленном постинфарктном периоде, основанная на уровне цистатина С формула имела наибольшую прогностическую ценность только при наличии СД 2 типа, в то время как в отсутствие СД большую эффективность показала формула СКД-EPI [16]. В той же работе цистатин С не был включен

в модели риска у пациентов с ИМ при проведении многофакторного анализа. В зарубежном исследовании с 3-летним периодом наблюдения у пациентов со стабильной стенокардией, которым выполнялось ЧКВ, также не была выявлена существенная связь между содержанием цистатина С и долгосрочной смертностью [7]. В другой работе, несмотря на более высокие уровни маркера у пациентов с негативными сердечно-сосудистыми событиями, ROC-анализ не подтвердил предсказательное значение в течение 6-мес. периода наблюдения [8].

В некоторых же исследованиях цистатин С, напротив, оказался предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с СН и ИБС [9, 13, 17]. Однако в сравнении с нашей работой в большинстве приведенных исследований пациенты были старше, среди них преобладало снижение систолической функции, были выше распространенность СД, умеренной или выраженной почечной дисфункции [9, 17], что и обусловило имеющиеся расхождения результатов.

Данные литературы подтверждают несомненное участие NGAL и цистатина С в патофизиологии ССЗ, однако на сегодняшний день ограничено и разнообразно остаются освещены вопросы их применения при стабильном течении СН и ИБС, на чем мы и сосредоточили внимание в проведенном исследовании. Однако в представленной работе проводилось однократное измерение концентраций NGAL, цистатина С и NT-proBNP, что не позволяет проанализировать прогностическую ценность их серийных измерений. Кроме того, дизайн исследования не предполагал определение биомаркеров других патогенетических классов с потенциальным прогностическим значением у пациентов с СН и перенесенным ИМ, которые могли бы повлиять на полученные нами результаты. Необходимо дальнейшее изучение данных маркеров как возможных терапевтических мишеней для определения их места в клинической практике.

Заключение

В представленной работе нейтрофильный NGAL продемонстрировал прогностическое значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение одногодичного периода наблюдения в когорте пациентов с СН и перенесенным первичным ИМ с выполнением ЧКВ. Цистатин С значимой связи с прогнозом в данной когорте не показал.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Литература/References

1. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2017;141(1):7-81. (In Russ.) Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;141(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
2. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):382-90. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004.
3. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814.
4. van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, et al. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(33):2577-85. doi:10.1093/eurheartj/ehv588.
5. Nikiforova TA, Shchekochikhin DYU, Kopylov FYU, et al. Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Ter Arkh*. 2016;88(9):102-5. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щечкохихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. и др. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):102-5. doi:10.17116/terarkh2016889102-105.
6. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med*. 2017;56(1):5-18. doi:10.1515/ccim-2017-0120.
7. Bachorzewska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, Jarocka I, et al. Does Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Have Prognostic Value in Patients with Stable Angina Undergoing Elective PCI? A 3-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(4-5):280-5. doi:10.1159/000350155.
8. Ito M, Doi K, Takahashi M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol*. 2016;67(2):184-91. doi:10.1016/j.jjcc.2015.05.010.
9. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHIFT study. *Kidney Int*. 2018;93(4):952-60. doi:10.1016/j.kint.2017.09.013.
10. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kiener LM, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVEND prospective cohort study. *Clin Chim Acta*. 2018;486:66-75. doi:10.1016/j.cca.2018.07.034.
11. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Renal functions and prognosis stratification in chronic heart failure patients and the importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(6):1865-77. doi:10.1159/000495819.
12. Chong JJH, Prince RL, Thompson PL, et al. Association between plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiac disease hospitalizations and deaths in older women. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e011028. doi:10.1161/JAHA.118.011028.
13. Brankovic M, Akkerhuis KM, Buljubasic N, et al. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis*. 2016;254:20-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.016.
14. Soyulu K, Aksan G, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(16):450-5. doi:10.5152/akd.2014.5513.
15. Nymo SH, Ueland T, Askevold ET, et al. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA. *J Intern Med*. 2012;271(5):436-43. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02503.x.
16. Karetnikova VN, Osokina AV, Evseeva MV, et al. Renal function estimation formulas in predicting long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction concurrent with diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2016;88(4):35-40. (In Russ.) Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В. и др. Формулы оценки функции почек при прогнозировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):35-40. doi:10.17116/terarkh201688435-40.
17. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, et al. Long-term Prognostic Value for Patients with Chronic Heart Failure of Estimated Glomerular Filtration Rate Calculated with the New CKD-EPI Equations Containing Cystatin C. *Clin Chem*. 2014;60(3):481-9. doi:10.1373/clinchem.2013.212951.

Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСНЖиров И. В.^{1,2}, Сафронова Н. В.¹, Осмоловская Ю. Ф.¹, Терещенко С. Н.^{1,2}

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными состояниями в клинической практике. ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом. Количество пациентов с ХСН и ФП неуклонно растет с каждым годом.

Цель. Проанализировать, как особенности течения заболеваний и лечение ХСН и ФП влияют на клинические исходы пациентов.

Материал и методы. Проанализированы данные 1003 пациентов первого в России регистра пациентов с ХСН и ФП (РИФ-ХСН). Конечные точки включали госпитализацию из-за ухудшения сердечной недостаточности (СН), сердечно-сосудистую смертность, тромбозэмболические осложнения и крупные кровотечения. Предикторы неблагоприятных исходов анализировались отдельно для пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) (ФП+СНсФВ), промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) (ФП+СНпФВ) и сниженной фракцией выброса (СНнФВ) (ФП+СНнФВ).

Результаты. В исследовании участвовали 39% пациентов с ФП+СНсФВ, 15% пациентов с ФП+СНпФВ и 46% пациентов с ФП+СНнФВ. В течение 12 мес. наблюдения 57,2% больных были госпитализированы в стационар по причине декомпенсации СН, риск госпитализации был самым высоким для пациентов с СНпФВ (66%, $p=0,017$). Сниженная фракция выброса (ФВ) была связана с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности (15,5% vs 5,4% в других группах пациентов, $p<0,001$), но не ишемического инсульта (2,4% vs 3%, $p=0,776$). Риск достижения комбинированной конечной точки (инсульт+инфаркт миокарда+смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) был ниже у пациентов с СНсФВ по сравнению с пациентами с СНпФВ и СНнФВ (12,7% vs 22% и 25,5%, $p<0,001$). Регрессионный логистический анализ показал, что такие факторы, как демографические характеристики, тяжесть заболевания и назначенное лечение по-разному влияли на риск неблагоприятных исходов в зависимости от группы ФВ.

Заключение. Каждая группа пациентов с разной ФВ характеризуется собственным набором факторов, связанных с развитием неблагоприятных исходов. Демографические и клинические характеристики пациентов с промежуточной ФВ показывают, что этих пациентов необходимо изучать как отдельную когорту.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, фракция выброса, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov ID: NCT02790801.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская Медицинская академия Непрерывного Профессионального Образования Минздрава России, Москва, Россия.

Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Сафронова Н. В. — м.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6624-3804, Осмоловская Ю. Ф. — к.м.н., зав. 8 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-7827-2618, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
izhirov@mail.ru

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НОАК — новые оральные антикоагулянты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 18.11.2020

Рецензия получена 15.12.2020

Принята к публикации 23.12.2020



Для цитирования: Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200

Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF registerZhironov I. V.^{1,2}, Safronova N. V.¹, Osmolovskaya Yu. F.¹, Tereshchenko S. N.^{1,2}

Heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) are the most common cardiovascular conditions in clinical practice and frequently coexist. The number of patients with HF and AF is increasing every year.

Aim. To analyze the effect of clinical course and management of HF and AF on the outcomes.

Material and methods. The data of 1,003 patients from the first Russian register of patients with HF and AF (RIF-CHF) were analyzed. The endpoints included hospitalization due to decompensated HF, cardiovascular mortality,

thromboembolic events, and major bleeding. Predictors of unfavorable outcomes were analyzed separately for patients with HF with preserved ejection fraction (AF+HFpEF), mid-range ejection fraction (AF+HFmrEF), and reduced ejection fraction (AF+HFrfEF).

Results. Among all patients with HF, 39% had HFpEF, 15% — HFmrEF, and 46% — HFrfEF. A total of 57,2% of patients were rehospitalized due to decompensated HF within one year. Hospitalization risk was the highest for HFmrEF patients (66%, $p=0,017$). Reduced ejection fraction was associated with the increased risk

of cardiovascular mortality (15,5% vs 5,4% in other groups, $p<0,001$) but not ischemic stroke (2,4% vs 3%, $p=0,776$). Patients with HFpEF had lower risk to achieve the composite endpoint (stroke+MI+cardiovascular death) as compared to patients with HFmrEF and HFrfEF (12,7% vs 22% and 25,5%, $p<0,001$). Regression logistic analysis revealed that factors such as demographic characteristics, disease severity, and selected therapy had different effects on the risk of unfavorable outcomes depending on ejection fraction group.

Conclusion. Each group of patients with different ejection fractions is characterized by its own pattern of factors associated with unfavorable outcomes. The demographic and clinical characteristics of patients with mid-range ejection fraction demonstrate that these patients need to be studied as a separate cohort.

Key words: heart failure, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, treatment.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov ID: NCT02790801.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Zhirov I.V.* ORCID: 0000-0002-4066-2661, Safronova N.V. ORCID: 0000-0001-6624-3804, Osmolovskaya Yu. F. ORCID: 0000-0002-7827-2618, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author:
izhirov@mail.ru

Received: 18.11.2020 **Revision Received:** 15.12.2020 **Accepted:** 23.12.2020

For citation: Zhirov I.V., Safronova N.V., Osmolovskaya Yu. F., Tereshchenko S.N. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4200

Распространение сердечной недостаточности (СН) и фибрилляция предсердий (ФП) в мире имеет характер пандемии [1]. Во многом это связано со старением населения и улучшением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. По данным эпидемиологических исследований в мире >37 млн человек страдают ФП [3]. Согласно результатам Фрамингемского исследования, риск развития ФП у лиц старше 55 лет составляет 37% [4]. ФП не только снижает качество жизни, но и ухудшает прогноз. Выживаемость в течение 10 лет среди лиц с ФП в возрасте от 55 до 74 лет составляет 42,4% и 38,5% для женщин и мужчин по сравнению с 79,1% и 70% для женщин и мужчин без ФП [5].

В мире >64 млн человек страдают хронической СН (ХСН) [3]. Популяционные исследования показывают, что заболеваемость ХСН выше среди мужчин, чем среди женщин, и резко увеличивается с возрастом [6]. Распространенность ХСН среди населения развитых стран составляет 1-3%, увеличиваясь до 10% и 30% в возрастных группах старше 70 и 85 лет, соответственно [7]. В отличие от роста заболеваемости ФП за последние несколько десятилетий, число новых случаев СН в течение этого периода времени было стабильным. Увеличение числа больных ХСН во многом связано с улучшением выживаемости [8, 9].

ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом. Частично это можно объяснить наличием общих факторов риска (ФР), таких как возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, клапанные пороки, заболевания почек, курение [10, 11]. СН развивается у двух третей людей с ФП, а ФП, в свою очередь, осложняет течение СН у одной трети пациентов [12, 13]. Сочетание ХСН и ФП увеличивает риск инсульта, госпитализации по причине декомпенсации ХСН и общей смертности [14]. По данным Фрамингемского исследования показа-

тели летальности (на 1000 пациенто-лет) у пациентов с СН и развитием новой ФП составляли 257 и 302 для пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) и СН со сниженной ФВ (СНнФВ), соответственно, в сравнении со 120 у пациентов без СН. Летальность (на 1000 пациенто-лет) у пациентов с новым диагнозом СН и предшествующей ФП составляла 290 в сравнении с 244 у лиц без ФП [12]. Как показал анализ исследования RE-LY, СН является независимым предиктором общей смертности и обладает самой высокой предсказывающей значимостью в отношении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ФП [15]. Кроме того, в отличие от пациентов с синусовым ритмом, у пациентов с СНнФВ и сопутствующей ФП нет эффекта от терапии бета-блокаторами с точки зрения общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации [16]. Это подчеркивает важность анализа исходов пациентов с ХСН именно при ФП, а не экстраполяции данных пациентов с синусовым ритмом.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению СН (2016г), СН делится на 3 клинических подтипа: СНсФВ: ФВ $\geq 50\%$, СН с промежуточной ФВ (СНпФВ): $40 \leq \text{ФВ} < 49\%$ и СНнФВ: ФВ $< 40\%$ [17]. Эти группы пациентов имеют серьезные различия по целому ряду параметров, начиная от эпидемиологии, этиологии и патогенеза и заканчивая диагностикой, стратегией лечения и прогнозом. Многие вопросы в отношении стратегии лечения еще предстоит решить. Одна из причин заключается в том, что наши знания о СНсФВ и СНпФВ ограничены данными ретроспективных исследований или субанализов рандомизированных исследований [17, 18].

Наше исследование было направлено на анализ особенностей течения ХСН в сочетании с ФП, сбор данных о диагностике, лечении и уровне соблюдения клинических рекомендаций по лечению ХСН и ФП в Российской Федерации.

Таблица 1

Демографические параметры, данные анамнеза

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
Демографические параметры					
Возраст, лет	68 (60;76)	72 (63;78)	67 (58;75)	66 (58;75)	<0,001
Возраст ≥65 лет, %	589 (58,7%)	270 (69,8%)	82 (54,7%)	237 (50,9%)	<0,001
Возраст ≥75 лет, %	310 (30,9%)	157 (40,6%)	38 (25,3%)	115 (24,7%)	<0,001
Женский пол, %	437 (43,6%)	253 (65,4%)	64 (42,7%)	120 (25,8%)	<0,001
ИМТ ≥30, %	360 (35,9%)	147 (38%)	62 (41,3%)	151 (32,4%)	0,076
Низкая физическая активность, %	570 (56,8%)	191 (49,4%)	96 (64%)	283 (60,7%)	<0,001
Курение					
Никогда не курил, %	603 (60,1%)	295 (76,2%)	84 (56%)	224 (48,1%)	<0,001
Бросил курить, %	216 (21,5%)	53 (13,7%)	38 (25,3%)	125 (26,8%)	
Курит, %	184 (18,3%)	39 (10,1%)	28 (18,7%)	117 (25,1%)	
Сопутствующая патология					
Гипертония, %	653 (65,1%)	263 (68%)	108 (72%)	282 (60,5%)	0,012
Длительность гипертонии, лет	14 (10;20)	13 (10;20)	10 (7,5;20)	15 (10;20)	0,916
ИБС, %	686 (68,4%)	271 (70%)	107 (71,3%)	308 (66,1%)	0,336
Сахарный диабет, %	247 (24,6%)	89 (23%)	38 (25,3%)	120 (25,8%)	0,632
Инсульт, ТИА в анамнезе, %	158 (15,8%)	58 (15%)	22 (14,7%)	78 (16,7%)	0,747
ИМ в анамнезе, %	382 (38,1%)	98 (25,3%)	61 (40,7%)	223 (47,9%)	<0,001
Заболевания периферических артерий, %	502 (50%)	157 (40,6%)	74 (49,3%)	271 (58,2%)	<0,001
Нарушение функции почек, %	145 (14,5%)	45 (11,6%)	24 (16%)	76 (16,3%)	0,123
Нарушение функции печени, %	101 (10,1%)	12 (3,1%)	20 (13,3%)	69 (14,8%)	<0,001
Семейный анамнез					
Семейная история раннего развития ИБС	230 (22,9%)	78 (20,2%)	43 (28,7%)	109 (23,4%)	0,106
Гипертония у родственников	516 (51,4%)	231 (59,7%)	84 (56%)	201 (43,1%)	<0,001

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий.

Материал и методы

Дизайн исследования был описан ранее [19]. В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование с февраля 2015г по январь 2016г было включено 1003 пациента с ХСН в сочетании с ФП. Набор больных проводился в 30 медицинских центрах из 21 региона Российской Федерации. Все пациенты имели подтвержденный диагноз ХСН и ФП, в соответствии с действующими на момент включения в исследование европейскими рекомендациями по лечению СН от 2012г [20] и европейскими рекомендациями по лечению ФП от 2012г [21].

Конечные точки. В качестве первичной конечной точки исследования была принята госпитализация по причине ухудшения СН. Вторичными конечными точками были сердечно-сосудистая смертность, любые тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и крупные кровотечения согласно определению международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) [22].

Исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практи-

ки (GCP), обеспечивающими защиту прав участников исследования, правилами по обеспечению их безопасности и соблюдению требований к достоверности исследования. Проведение исследования было одобрено Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и зарегистрировано на clinicaltrials.gov (NCT02790801).

Статистический анализ данных. Описательная статистика была представлена в абсолютных частотах или в виде медианы и межквартильного интервала. В зависимости от типа переменных использовались критерий Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса по рангу и медиане. Анализ Каплана-Мейера применялся для определения времени до наступления конечных точек исследования. Двухсторонний критерий значимости (p) <0,05 считался статистически значимым. Статистический анализ данных проводился с помощью статистических пакетов STATISTICA 7.0 (StatSoft, США) и RStudio версии 1.0.136 с R-пакетами версии 3.3.1.

Таблица 2

Клинические характеристики тяжести ФП и СН

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
Длительность СН, мес.	40 (12;96)	48 (22,5;100)	36 (12;72)	48 (12;96)	0,265
Длительность ФП, мес.	48 (15;96)	50 (24;108)	38 (12;89)	40 (12;96)	0,042
Возраст дебюта СН, лет	62,1 (54,7;70,1)	64 (57,5;72,9)	61,65 (54,15;70,3)	60,9 (52,9;67,8)	<0,0001
Возраст дебюта ФП, лет	62 (54,25;70,7)	64,4 (57,9;72,6)	60,8 (50,88;70,22)	59,9 (51,5;68,55)	<0,0001
Дебют ФП после СН	478 (47,7%)	197 (50,9%)	58 (38,7%)	223 (47,9%)	0,039
Форма ФП					
Пароксизмальная	276 (27,5%)	144 (37,2%)	30 (20%)	102 (21,9%)	<0,001
Персистирующая/постоянная	727 (72,5%)	243 (62,8%)	120 (80%)	364 (78,1%)	
АД					
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 (120;140)	140 (130;150)	130 (120;140)	120 (110;140)	<0,0001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 (70;90)	80 (80;90)	80 (70;90)	80 (70;80)	0,01
ЧСС					
ЧСС, уд./мин	84 (70;100)	80 (68;90)	85,5 (75,25;90,75)	84 (75;97)	0,226
ЧСС >100, n (%)	327 (32,6%)	103 (26,6%)	56 (37,3%)	168 (36,1%)	0,005
CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана, межквартильный интервал	4 (3;5)	5 (3;6)	4 (3;5)	4 (2;5)	<0,001
HAS-BLED, медиана, межквартильный интервал	3 (2;4)	5 (3;6)	4 (3;5)	4 (2;5)	<0,001
Тяжесть симптомов ФП по EHRA	2 (2;3)	2 (2;2)	2 (2;2)	2 (2;3)	0,083

Сокращения: АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Данные инструментальных и лабораторных методов обследования на момент включения в исследование

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
ФВ ЛЖ, %	40 (35;58)	60 (55;65)	43 (40;46)	34 (29;37)	<0,0001
КДР ЛЖ, см	5,6 (5;6,3)	5 (4,6;5,3)	5,9 (5,3;6,38)	6,2 (5,7;6,91)	<0,0001
КСР ЛЖ, см	4,1 (3,2;5,05)	3,1 (3;3,6)	4,5 (4;5)	5 (4,5;5,7)	<0,0001
КТИ, %	57 (54;62)	56,5 (53;61)	60 (55;63)	57 (55;63)	0,086
Число ЖЭС/сут.	122 (17;775,5)	40 (8;327,25)	79 (13;1163)	277 (78,5;1319)	0,029
BNP, пг/мл	300 (158,25;602,48)	245,5 (152,25;429,75)	317,5 (142,25;507,15)	490,5 (186,52;941,75)	0,008
NT-proBNP, пг/мл	536 (349,5;1085)	562 (425;968)	338 (327;353,5)	1484 (289;2866)	0,01
D-димер, мкг/мл	1,2 (0,35;4,75)	1,38 (0,22;109)	2 (0,24;187)	1,1 (0,49;1,65)	0,048

Сокращения: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КТИ — кардиоторакальный индекс, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид.

Результаты

Общая характеристика пациентов. В регистр было включено 1003 пациента с СН в сочетании с ФП. Почти половина были со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) — 46,4% пациентов, 38,6% и 15% больных имели сохраненную и промежуточную ФВ ЛЖ, соответственно. Клинические характеристики пациентов представлены в таблицах 1-3.

Пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ были старше (медиана возраста 72 года (63;78) против 67 лет (58;75) в группе СНпФВ и 66 лет (58;75) в группе СНнФВ), $p<0,001$. Процент женщин был самый

высокий (65,4%) в группе СНсФВ и самый низкий в группе СНнФВ (25,8%), $p<0,001$. Большинство пациентов с СНсФВ — 76,2%, никогда не курили, в то время как в группах больных с СНпФВ и СНнФВ некурящих пациентов было меньше, 56% и 48,1%, соответственно, $p<0,001$. Возможно, это связано с тем, что в группе СНсФВ в процентном соотношении было больше женщин. Группы больных были сопоставимы по частоте перенесенного в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, 15%, 14,7% и 16,7% в группах СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ, соответственно, $p=0,747$. Кроме того, группы паци-

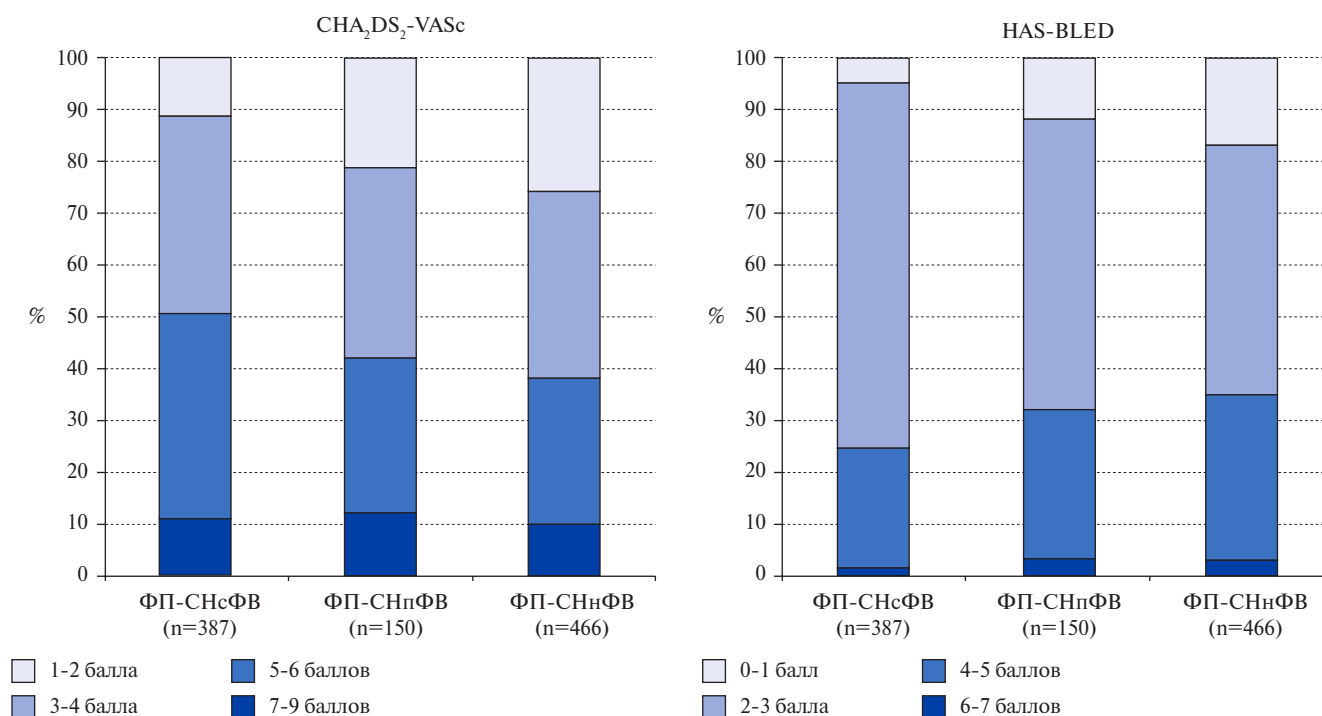


Рис. 1. Оценка риска ТЭО и кровотечений.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

ентов были сопоставимы по частоте встречаемости сахарного диабета и нарушения функции почек. Значимые различия в группах отмечались по частоте перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), 25,3%, 40,7% и 47,9% в группах СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ, соответственно, $p < 0,001$. Также пациенты с СНнФВ чаще страдали заболеваниями периферических артерий и нарушениями функции печени.

По длительности СН до момента включения в исследование группы пациентов значимо не отличались. Анамнез ФП до включения в регистр был больше у больных с СНсФВ — медиана 50 мес. (24;108), для пациентов с СНпФВ и СНнФВ медиана длительности ФП до момента включения составляла 38 (12;89) и 40 (12;96) мес., соответственно, $p = 0,042$. В группах пациентов СНсФВ и СНнФВ (50,9% и 47,9%, соответственно) наибольшее число больных имели диагноз СН раньше дебюта ФП, а в группе СНпФВ лишь у 38,7% пациентов дебют СН был раньше постановки диагноза ФП, $p = 0,039$.

Доля больных с пароксизмальной формой ФП была почти в 2 раза выше в группе СНсФВ — 37,2% в сравнении с пациентами из групп СНпФВ и СНнФВ (20% и 21,9%, соответственно), $p < 0,001$. Кроме того, пациенты с СНсФВ имели более высокие цифры артериального давления и меньшую частоту сердечных сокращений (ЧСС). Лишь у 26,6% больных с СНсФВ ЧСС была > 100 уд./мин, в то

время как у больных с СНпФВ и СНнФВ контроль ЧСС был хуже, ЧСС > 100 уд./мин регистрировалась у 37,3% и 36,1% пациентов, соответственно, $p = 0,005$.

Популяция больных исследования имела высокий риск ТЭО и кровотечений, медиана по шкале CHA₂DS₂-VASc составляла 4 балла (3;5), медиана по HAS-BLED — 3 балла (2;4). Группы больных отличались по риску ТЭО и кровотечений, пациенты с СНсФВ имели больше баллов как по шкале CHA₂DS₂-VASc, так и HAS-BLED в сравнении с пациентами СНпФВ и СНнФВ, $p < 0,001$ (рис. 1, табл. 2).

Медикаментозная терапия пациентов в регистре представлена в таблице 4. В группе пациентов с СНсФВ чаще выбиралась стратегия контроля ритма ($p < 0,001$) и этим пациентам чаще назначались антиаритмические препараты ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание, что лишь у 45,5% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ была подобрана рациональная терапия СН. За рациональную терапию при СН со сниженной ФВ ЛЖ нами было принято наличие в схеме лечения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в дозах, превышающих 50% от целевых значений, а также диуретиков при наличии симптомов задержки жидкости. Частота назначения длительной антикоагулянтной терапии в популяции

Таблица 4

Медикаментозная терапия

Параметры	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
Стратегия терапии ФП					
Контроль ритма	339 (33,8%)	157 (40,6%)	52 (34,7%)	130 (27,9%)	<0,001
Контроль ЧСС	664 (66,2%)	230 (59,4%)	98 (65,3%)	336 (72,1%)	
Рациональная терапия СН	396 (39,5%)	106 (27,4%)	78 (52%)	212 (45,5%)	<0,001
Группы препаратов					
БАБ	830 (82,8%)	301 (77,8%)	136 (90,7%)	393 (84,3%)	<0,001
Антиаритмические препараты	255 (25,4%)	123 (31,8%)	37 (24,7%)	95 (20,4%)	<0,001
иАПФ	658 (65,6%)	187 (48,3%)	113 (75,3%)	358 (76,8%)	<0,001
БРА	218 (21,7%)	116 (30%)	27 (18%)	75 (16,1%)	<0,001
АМКР	642 (64%)	164 (42,4%)	116 (77,3%)	362 (77,7%)	<0,001
Статины	606 (60,4%)	252 (65,1%)	89 (59,3%)	265 (56,9%)	0,046
Диуретики	883 (88%)	332 (85,8%)	131 (87,3%)	420 (90,1%)	0,137
Дигоксин	360 (35,9%)	101 (26,1%)	53 (35,3%)	206 (44,2%)	<0,001
Пероральные антикоагулянты (Варфарин/НОАК)	738 (73,6%)	297 (76,7%)	121 (80,7%)	320 (68,7%)	<0,001
Варфарин	403 (40,2%)	157 (40,6%)	66 (44%)	180 (38,6%)	0,491
НОАК	335 (33,4%)	140 (36,2%)	55 (36,7%)	140 (30%)	0,107
Антиагреганты	466 (46,5%)	177 (45,7%)	61 (40,7%)	228 (48,9%)	0,200

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

Исходы пациентов с СН в сочетании с ФП

Конечные точки	Все пациенты (n=1003)	ФП-СНсФВ (n=387)	ФП-СНпФВ (n=150)	ФП-СНнФВ (n=466)	Значимость, p
Госпитализация по причине ухудшения СН	574 (57,2%)	204 (52,7%)	99 (66%)	271 (58,2%)	0,017
Сердечно-сосудистая смертность	102 (10,2%)	16 (4,1%)	14 (9,3%)	72 (15,5%)	<0,001
Тромбоэмболические события	34 (3,4%)	14 (3,6%)	7 (4,7%)	13 (2,8%)	0,451
Ишемический инсульт	27 (2,7%)	12 (3,1%)	4 (2,7%)	11 (2,4%)	0,776
Инфаркт миокарда	101 (10,1%)	26 (6,7%)	20 (13,3%)	55 (11,8%)	0,014
Комбинированная точка (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность)	201 (17%)	49 (12,7%)	33 (22%)	119 (25,5%)	<0,001
Крупные кровотечения	39 (3,9%)	15 (3,9%)	7 (4,7%)	17 (3,6%)	0,815

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

больных исследования составляла 73,6%, 40,2% пациентов принимали варфарин и 33,4% находились на терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Наиболее часто антикоагулянтная терапия назначалась пациентам с СНпФВ — 80,7% больных, при СНсФВ и СНнФВ частота назначения антикоагулянтной терапии была ниже — 76,7% и 68,7%, соответственно, $p < 0,001$.

Результаты наблюдения пациентов в течение 12 мес. В течение 12 мес. наблюдения 57,2% больных хотя бы один раз были госпитализированы в стационар по причине декомпенсации СН. Наибольшая частота госпитализаций наблюдалась в группе

с СНпФВ (66%), реже госпитализировались пациенты с СНсФВ (52,7%), $p = 0,017$ (табл. 5). В исследовании были отмечены значимые различия по частоте сердечно-сосудистой смерти в зависимости от ФВ ЛЖ. Увеличение смертности ассоциировалось со снижением ФВ ЛЖ, так, сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов с СНсФВ составляла 4,1%, в группах СНпФВ и СНнФВ 9,3% и 15,5%, соответственно, $p < 0,001$ (табл. 5, рис. 2 А).

Частота ТЭО в общей когорте больных в течение 12 мес. составила 3,4%, ишемический инсульт перенесли 2,7% больных, данные показатели не зависели от ФВ ЛЖ (рис. 2 Б, В). Примечательно, что у не-

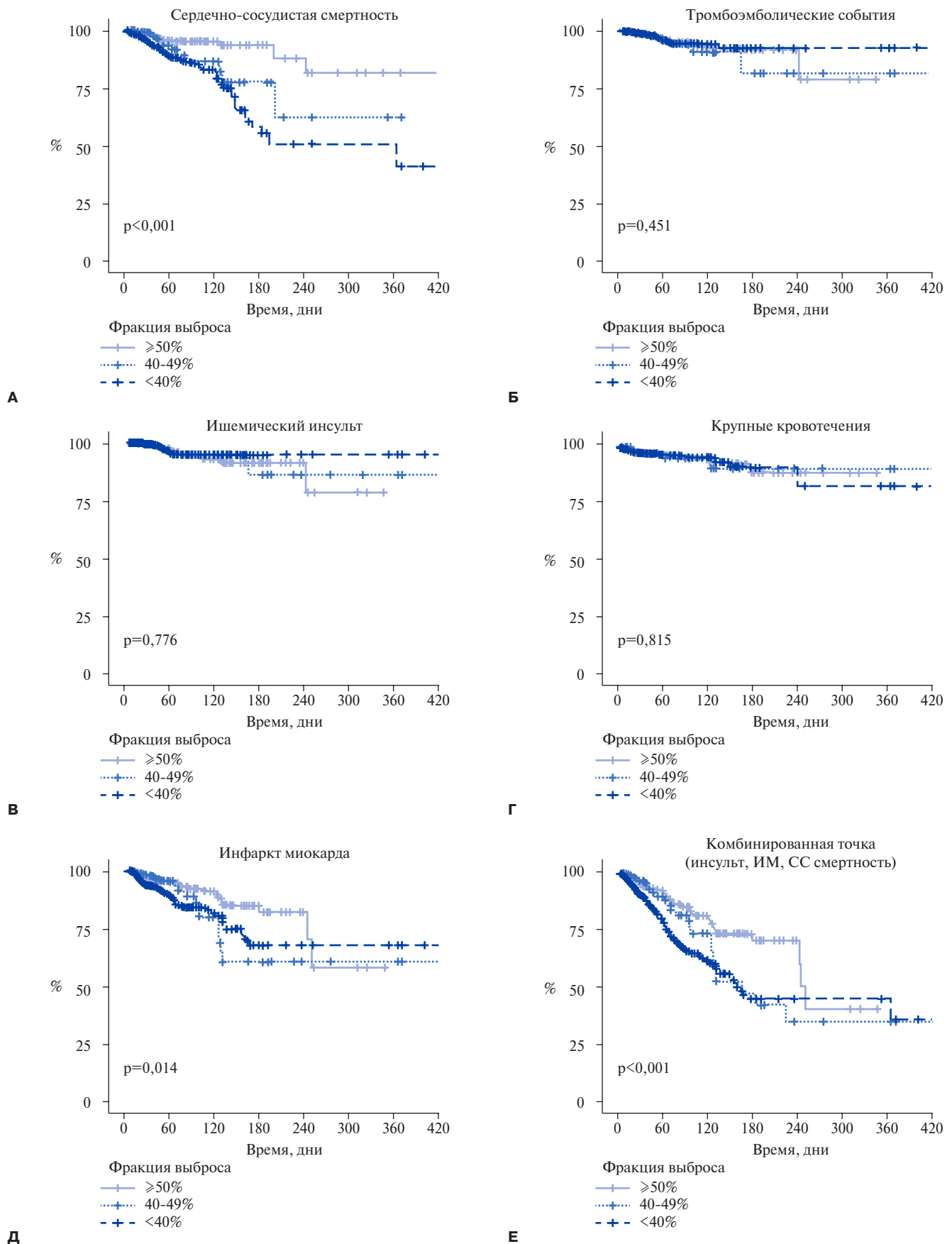


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера для подгрупп по ФВ ЛЖ.

Таблица 6

Однофакторный регрессионный логистический анализ риска госпитализации из-за декомпенсации СН

Группы факторов	Фактор	ФП-СНсФВ		ФП-СНнФВ		ФП-СНнФВ	
		ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p
Демографические характеристики	Возраст >65 лет	2,329 (1,462-3,745)	<0,001			1,736 (1,17-2,584)	0,006
	Женский пол	1,866 (1,198-2,921)	0,006				
Стиль жизни, привычки	Курение (когда-либо)	1,852 (1,073-3,236)	0,028				
	Вредные привычки	2,009 (1,107-3,723)	0,023				
	Злоупотребление алкоголем					1,37 (1,038-1,828)	0,028
	Физическая активность			0,549 (0,274-1,081)	0,085	0,616 (0,399-0,944)	0,027
Симптомы и синдромы	Признаки СН	1,482 (1,146-1,946)	0,003				
	Повышение венозного давления					2,383 (1,02-5,847)	0,048
	Симптомы СН					2,275 (1,1-4,844)	0,028
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет	1,733 (1,048-2,908)	0,034				
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия					2,347 (1,524-3,663)	<0,001
	Трикуспидальная недостаточность	1,408 (1,027-1,949)	0,036				
	Недостаточность аортального клапана	1,721 (1,074-2,865)	0,028				
	Недостаточность на клапане легочной артерии	3,69 (1,46-10,87)	0,01				
	Значимый стеноз коронарной артерии					2,166 (1,276-3,8)	0,005
	КТИ, %					1,138 (1,047-1,244)	0,003
	Заболевания периферических сосудов	1,73 (1,126-2,673)	0,013				
	Инсульт/ТИА/тромбоэмболия в анамнезе	1,866 (1,198-2,921)	0,006				
Лечение	Антиаритмические препараты	0,622 (0,393-0,978)	0,041				
	иАПФ	0,582 (0,371-0,907)	0,017				
	БКК при постоянной ФП	0,505 (0,311-0,812)	0,005				
	БРА	0,466 (0,288-0,745)	0,002			0,587 (0,331-1,01)	0,06
	Антикоагулянты					0,389 (0,257-0,587)	<0,001
	БАБ при постоянной ФП					0,279 (0,152-0,496)	<0,001
	Рациональная терапия СН					0,409 (0,271-0,611)	<0,001
	АМКР					0,584 (0,361-0,942)	0,027
	НОАК					0,588 (0,377-0,907)	0,017
	Стратегия контроля ЧСС (против контроля ритма)	1,779 (1,156-2,747)	0,009			0,283 (0,125-0,599)	<0,001
ФП/СН особенности	Развитие СН после дебюта ФП	2,002 (1,049-3,879)	0,037				
	Длительность ФП	1,005 (1,001-1,01)	0,022				
	Длительность СН					1,005 (1,002-1,009)	0,003
	ФВ					0,958 (0,922-0,995)	0,026
	Персистирующая форма ФП (против пароксизмальной)	0,464 (0,296-0,722)	0,001			2,755 (1,451-5,405)	0,002
Риск ТЭО/кровотечения	CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,393 (1,215-1,608)	<0,001	1,191 (0,981-1,46)	0,083	1,215 (1,089-1,359)	0,001
	HAS-BLED	1,461 (1,174-1,836)	0,001			1,196 (1,014-1,414)	0,035

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КТИ — кардиоторакальный индекс, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

скольких пациентов (10 больных — 1% от выборки) наблюдалось 2 различных события в течение года (например, ишемический инсульт и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)). В исследовании было зарегистрировано 39 крупных кровотечений (3,9%), из них 13 (1,3%) случаев желудочно-кишечных кро-

вотечений, 6 (0,6%) — легочных кровотечений, 5 (0,5%) — интракраниальных кровотечений и 15 (1,5%) кровотечений другой локализации (рис. 2 Г).

В течение 12 мес. наблюдения в общей когорте больных был зарегистрирован 101 (10,1%) новый случай ИМ. В подавляющем большинстве случаев

Таблица 7

Однофакторный регрессионный логистический анализ риска сердечно-сосудистой смертности

Группы факторов	Фактор	ФП-СНсФВ		ФП-СНпФВ		ФП-СНнФВ	
		ОР (2,5-97,5)	р	ОР (2,5-97,5)	р	ОР (2,5-97,5)	р
Лабораторные исследования	Общий холестерин			0,515 (0,291-0,851)	0,014		
	МНО	2,825 (1,353-7,937)	0,013				
Симптомы и синдромы	Анемия	5,618 (1,799-16,667)	0,002	4,219 (1,156-14,286)	0,022		
	Признаки СН	2,299 (1,441-3,676)	<0,001	1,567 (0,924-2,653)	0,089	1,497 (1,163-1,927)	0,002
	Симптомы СН	1,961 (1,335-2,941)	0,001			1,346 (1,121-1,629)	0,002
Сопутствующие заболевания	Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по данным эндоскопии					2,353 (0,951-5,464)	0,053
	Нарушение функции печени			5,291 (1,425-18,519)	0,009		
	Заболевания почек	4,184 (1,245-12,5)	0,013				
Сердечно-сосудистая система	Недостаточность аортального клапана			2,907 (0,915-10,101)	0,075		
	Артериальная гипертония					2 (1,089-3,891)	0,032
	КТИ, %	1,597 (1,133-2,841)	0,036			1,161 (1,053-1,294)	0,004
	ИМ и/или инсульт в анамнезе	3,521 (1,222-11,494)	0,024				
	Недостаточность на клапане легочной артерии					2,725 (1,269-5,882)	0,009
	Увеличение правого предсердия					3,546 (1,235-14,925)	0,04
	Трикуспидальная недостаточность					1,37 (0,983-1,908)	0,061
	Эхокардиографические признаки перенесенного ИМ	3,636 (1,233-10,526)	0,016			1,957 (1,129-3,509)	0,02
	Расширение ствола легочной артерии					2,375 (1,224-4,608)	0,01
	Крупное кровотечение в анамнезе	6,494 (2,174-19,231)	0,001	3,891 (1,073-13,158)	0,03		
Лечение	Антикоагулянты					0,389 (0,225-0,666)	0,001
	НОАК					0,42 (0,202-0,806)	0,013
	Периферические вазодилататоры					4,587 (1,695-11,905)	0,002
	Статины	0,254 (0,083-0,724)	0,011			0,627 (0,366-1,08)	0,089
	иАПФ	0,22 (0,069-0,84)	0,015				
	БАБ при постоянной ФП					0,404 (0,213-0,791)	0,006
	БКК при постоянной ФП	0,172 (0,009-0,872)	0,091				
	Рациональная терапия СН					0,432 (0,238-0,757)	0,004
ФП/СН особенности	Развитие СН после дебюта ФП					0,463 (0,209-0,987)	0,05
	Возраст начала ФП					1,037 (1,011-1,067)	0,007
	ЧСС >100 уд./мин			4,545 (0,917-33,333)	0,081		
Риск ТЭО/кровотечения	CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,385 (1,029-1,869)	0,031			1,163 (1,01-1,342)	0,037
	HAS-BLED	2,105 (1,305-3,425)	0,002	1,938 (1,238-3,175)	0,005	1,37 (1,098-1,715)	0,006

Сокращения: БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, КТИ — кардиоторакальный индекс, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СНпФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

это были повторные ИМ (96 из 101). Среди пациентов, которые при включении в исследование имели в анамнезе перенесенный ИМ, частота повторного ИМ составила 25,1%, в то время как частота развития первого ИМ была низкой — 0,8%, $p < 0,001$. Были выявлены статистически значимые различия по частоте ИМ между пациентами в зависимости от ФВ ЛЖ, наименьшая частота наблюдалась у пациентов с СНсФВ — 6,7%, $p = 0,014$ (рис. 2 Д). Кроме того, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалась наименьшая частота достижения комбинированной

конечной точки (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность) — 12,7%, в группах с СНпФВ и СНнФВ частота достижения комбинированной конечной точки составила 22% и 25,5%, соответственно, $p < 0,001$ (рис. 2 Е).

Предикторы неблагоприятного прогноза. Мы провели поиск и анализ факторов, влияющих на достижение конечных точек в исследовании для трех групп пациентов: СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ. Анализ факторов, имеющих связь с исходами, привел нас к выводу, что ФР неблагоприятных исходов значительно

Таблица 8

Однофакторный регрессионный логистический анализ риска ИМ

Группы факторов	Фактор	ФП-СНсФВ		ФП-СНпФВ		ФП-СНнФВ	
		ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p	ОР (2,5-97,5)	p
Лабораторные исследования	Триглицериды					1,566 (1,11-2,362)	0,02
Демографические характеристики	Возраст >65 лет	3,115 (1,044-13,398)	0,071	3,27 (1,099-12,063)	0,047		
Стиль жизни, привычки	Физическая активность	0,455 (0,173-1,069)	0,086				
	Неправильное питание					4,714 (1,363-29,721)	0,038
Симптомы и синдромы	Признаки АГ (акцент II тона на ЛА, ГЛЖ)	3,242 (1,269-9,964)	0,022	10,108 (1,969-185,253)	0,027		
	Анемия					1,964 (0,84-4,21)	0,097
	Признаки СН	1,87 (1,256-2,754)	0,002	1,962 (1,237-3,208)	0,005		
Сопутствующие заболевания	Нарушение функции печени			4,417 (1,34-13,764)	0,011		
Сердечно-сосудистая система	Недостаточность аортального клапана	0,418 (0,148-1,045)	0,082	7,368 (2,457-27,37)	0,001	3,427 (1,565-7,683)	0,002
	Заболевания периферических сосудов	8,226 (3,029-28,777)	<0,001				
	Патологические изменения на электрокардиограмме			10,88 (2,92-70,815)	0,002		
	ИМ и/или инсульт в анамнезе	9,643 (3,547-33,762)	<0,001				
	Кардиомиопатия	1,591 (0,827-2,635)	0,096	1,68 (0,88-2,999)	0,086	1,528 (0,947-2,371)	0,068
	Семейная история раннего развития ИБС			0,256 (0,039-0,972)	0,08	1,911 (1,009-3,569)	0,044
	Значимый стеноз коронарной артерии			3,316 (1,1-9,569)	0,028	2,036 (1,025-3,888)	0,035
	Стентирование коронарных артерий в анамнезе	3,311 (1,131-8,591)	0,019	4,727 (1,528-14,174)	0,006	2,043 (0,99-4,011)	0,044
	ТЭЛА в анамнезе	5,873 (0,809-29,014)	0,041	5,7 (1,041-28,378)	0,032		
	Трикуспидальная недостаточность					1,601 (1,105-2,323)	0,013
	Венозные тромбозы нижних конечностей	4,543 (0,966-16,216)	0,03	9 (0,76-127,873)	0,078		
	Эхокардиографические признаки перенесенного ИМ	9,509 (3,986-24,457)	<0,001	10,51 (2,822-68,395)	0,002	4,459 (2,144-10,482)	<0,001
	Расширение ствола ЛА	4,165 (1,47-11,651)	0,006	9,797 (2,931-39,334)	<0,001	2,727 (1,323-5,652)	0,006
Лечение	Ривароксабан			0,114 (0,006-0,79)	0,057		
	Дигоксин			0,324 (0,072-1,051)	0,088		
	иАПФ			0,407 (0,147-1,158)	0,084		
	Ивабрадин					6,313 (1,516-24,687)	0,007
ФП/СН особенности	Развитие СН после дебюта ФП	3,154 (1,026-11,799)	0,058			0,471 (0,19-1,101)	0,089
	Возраст начала СН	1,051 (1,005-1,101)	0,033	1,045 (0,996-1,102)	0,082		
	Персистирующая форма ФП					0,158 (0,009-0,752)	0,071
	ЧСС в покое			0,382 (0,143-0,945)	0,043		
Риск ТЭО/кровоотечения	CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,372 (1,077-1,752)	0,01	1,398 (1,069-1,865)	0,017		
	HAS-BLED			1,609 (1,09-2,432)	0,019		

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛА — легочная артерия, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СНпФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

различаются для групп в зависимости от ФВ. Однако необходимо отметить, что группы имели значимые различия по целому ряду параметров, которые были описаны выше. Предикторами госпитализации

по причине декомпенсации СН в группе больных с СНсФВ были возраст >65 лет, женский пол, курение, сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, инсульт или транзиторная ишемическая

атака в анамнезе, дебют СН после развития ФП. Для пациентов с СНнФВ предикторами госпитализации по причине декомпенсации СН были возраст >65 лет, артериальная гипертензия, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Большей предсказывающей значимостью в отношении госпитализации для пациентов с СНнФВ обладали симптомы, а для больных СНсФВ — признаки СН. Персистирующая форма ФП в сравнении с пароксизмальной снижала риск госпитализации при СНсФВ и увеличивала частоту госпитализаций у пациентов с СНнФВ. Выбор стратегии контроля ЧСС в сравнении с контролем ритма увеличивал риск госпитализаций у больных с СНсФВ и снижал у пациентов с СНнФВ. У пациентов с СНсФВ риск госпитализации снижался при регулярном приеме антиаритмических препаратов, антагонистов кальция, персистирующей форме ФП, приеме блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Для пациентов с СНнФВ снижали риск госпитализации прием антикоагулянтов, в частности прием НОАК, а также БАБ, АМКР, блокаторов РААС и рациональная терапия СН, которая включала БАБ, антагонисты РААС и АМКР. Кроме того, больший риск госпитализации имели пациенты с высоким баллами по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (табл. 6).

ФР сердечно-сосудистой смертности также имели различия по группам в зависимости от ФВ ЛЖ. Предикторами сердечно-сосудистой смертности у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ были анемия, нарушение функции печени, крупное кровотечение в анамнезе и высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Общими для пациентов с СНсФВ и СНнФВ ФР сердечно-сосудистой смертности являлись симптомы и признаки СН, признаки перенесенного ИМ по данным эхокардиографии, а также высокий риск ТЭО и кровотечений по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Значимыми ФР для пациентов с СНсФВ были нарушение функции почек и крупное кровотечение в анамнезе, снижали риск смерти прием статинов и иАПФ. Для пациентов с СНнФВ в качестве предикторов сердечно-сосудистой смертности выступали артериальная гипертензия, регургитация на клапане легочной артерии, расширение ствола легочной артерии, увеличение правого предсердия, снижали риск смерти прием антикоагулянтов, БАБ и рациональная терапия ХСН, кроме того, риск смерти был ниже, если СН развивалась позже дебюта ФП (табл. 7).

Оценка ФР ИМ показала, что для пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ общими ФР были стентирование коронарных артерий в анамнезе и зоны нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии. Кроме того, предикторами развития ИМ у пациентов с СНсФВ являлись признаки СН при объективном осмотре, заболевания пе-

риферических артерий в анамнезе, перенесенный инсульт/ИМ, ТЭЛА в анамнезе и высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. ФР ИМ в группе пациентов с СНпФВ были возраст старше 65 лет, признаки СН при объективном осмотре, нарушение функции печени, известные стенозы коронарных артерий, ТЭЛА в анамнезе, а также высокий расчетный риск ТЭО и кровотечений. Предикторами ИМ у пациентов с СНнФВ были повышение уровня триглицеридов, известные стенозы коронарных артерий и отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца (табл. 8).

Обсуждение

Целью нашего исследования было проведение анализа особенностей диагностики и лечения ХСН у пациентов с ФП для оценки исходов пациентов и степени соблюдения клинических рекомендаций по лечению ХСН и ФП в Российской Федерации. Первичной конечной точкой исследования была госпитализация по причине ухудшения СН. По результатам наблюдения в течение 12 мес. частота госпитализаций по причине декомпенсации СН составила 57,2%. Наибольший риск госпитализации имели пациенты с СНпФВ. В качестве вторичных конечных точек были приняты сердечно-сосудистая смертность, любые ТЭО и крупные кровотечения. Было выявлено, что риск сердечно-сосудистой смерти в исследовании увеличивался параллельно снижению ФВ ЛЖ. Несмотря на то, что пациенты СНсФВ имели более высокий расчетный риск ТЭО, частота развития ишемического инсульта не зависела от ФВ ЛЖ. Пациенты с СНсФВ имели наименьший риск достижения комбинированной конечной точки (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность) в сравнении с больными с СНпФВ и СНнФВ.

Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН [23] 56,8% пациентов с ХСН в России имеют сохраненную ФВ ЛЖ, в нашем исследовании число больных с сохраненной ФВ ЛЖ было ниже — 38,6%. Это может быть связано с тем, что большинство пациентов было включено в стационаре, что говорит о тяжести заболевания в исследуемой подгруппе. Также стоит отметить, что в наше исследование включались пациенты с доказанным повышением уровней натрийуретических пептидов, тогда как в исследовании ЭПОХА-ХСН использовались иные критерии постановки диагноза СНсФВ.

По нашим данным рациональная терапия ХСН, а также длительная антикоагулянтная терапия являются ключевыми факторами снижения риска госпитализации и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ. Несмотря на это, терапия в исследованной когорте была неоптимальной. В группе пациентов с СНнФВ иАПФ принимали 76,8% больных, БРА — 16,1% пациентов, БАБ — 84,3%, АМКР —

77,7%. Недостаточный уровень соблюдения клинических рекомендаций прослеживается во многих обсервационных исследованиях в сравнении с данными рандомизированных клинических исследований. Так, в регистре EORP-AF иАПФ принимали 48% больных, БРА — 21%, БАБ — 72,2%, диуретики — 59,2% [24]. В регистре QUALIFY (n=7092) проводилась оценка уровня соблюдения клинических рекомендаций по лечению ХСН, авторы проанализировали частоту назначения иАПФ, БРА, БАБ, АМКР и ивабрадина. Уровень соблюдения рекомендаций был хорошим у 67%, умеренным у 25% и плохим у 8% пациентов. Доля пациентов, которые получали целевую дозу препаратов или $\geq 50\%$ от целевой дозы, была низкой (27,9% и 63,3% для иАПФ, 14,8% и 51,8% для БАБ, 6,9% и 39,5% для БРА, 70,8% и 99,1% для АМКР, 26,6% и 86,4% для ивабрадина, соответственно) [25]. Терапия, которую получали пациенты в нашем исследовании, оказывала существенное влияние на частоту госпитализаций. Для пациентов с СНнФВ наиболее важным фактором было то, получали ли они антикоагулянтную терапию и ее тип. Рациональная терапия (антагонист РААС+БАБ+АМКР) существенно снижала риск повторной госпитализации. В проспективном многоцентровом исследовании AF-SHF прием БАБ ассоциировался со снижением смертности, но не снижал частоту госпитализаций у пациентов с СНнФВ и ФП, независимо от формы или бремени ФП [26]. Эти данные расходятся с результатами метаанализа Kotecha D, et al. [16], по данным которого БАБ у пациентов с СНнФВ и ФП не снижали смертность от всех причин, отношение рисков 0,97 по сравнению с плацебо (95% доверительный интервал (ДИ) 0,83-1,14) в отличие от пациентов с синусовым ритмом — 0,73 (95% ДИ 0,67-0,880), $p=0,002$. В работе Rienstra M, et al. был сделан вывод о том, что действие бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и ФП значительно отличается от действия этих препаратов у пациентов с ХСН и синусовым ритмом, тем не менее они не оказывают благоприятного воздействия на частоту госпитализаций по причине декомпенсации ХСН или смертность [27].

Все пациенты с ФП и СН имеют строгие показания к назначению антикоагулянтной терапии. Прием антикоагулянтов является доказанным способом влияния на прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ФП [17], однако результаты многоцентровых регистров по проблеме ФП, таких как GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD) [28] и Euro Heart Survey AF [29], показывают значимый разрыв между клиническими рекомендациями по ведению пациентов и реальной клинической практикой. Частота назначения длительной антикоагулянтной терапии в популяции больных нашего исследования составляла 73,6%. В регистре Euro Heart Survey AF у 32% больных не проводилась антикоагулянтная терапия при отсутствии противо-

показаний [29]. Результаты регистра GARFIELD показывают, что 38% больных с риском ТЭО по шкале CHADS₂ ≥ 2 не получили антикоагулянты, в то время как у 42,5% пациентов низкого риска (CHADS₂ =0) проводилась антикоагулянтная терапия [28]. По данным метаанализа Kotecha D, et al. (n=54,587) частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ХСН в сочетании с ФП еще ниже (особенно в когортных исследованиях), 49,9% и 54,8% для пациентов с СНсФВ и СНнФВ, соответственно [30]. Метаанализ Savarese G, et al. (n=55011) показывает, что хотя у пациентов СН в сочетании с ФП смертность выше, но, если они принимают антикоагулянты, частота ТЭО и крупных кровотечений у них не отличается от пациентов без СН [31]. Вышесказанное еще раз подчеркивает необходимость назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ХСН в сочетании с ФП.

Застойная СН является независимым ФР инсульта при ФП [32]. В крупных обсервационных исследованиях было отмечено, что распространенность ФП выше у пациентов с СНсФВ. Считается, что это связано с повышенной жесткостью левого предсердия, наблюдаемой при СНсФВ, в то время как СНнФВ связана с эксцентрическим ремоделированием левого предсердия [33]. По результатам ESC-HF Long-Term Registry частота встречаемости ФП у пациентов с СНнФВ, СНпФВ и СНсФВ составила 27%, 29% и 39%, соответственно [34]. В регистре Swedish HF пациенты были старше, и частота ФП была выше — 53%, 60%, и 65% у больных с СНнФВ, СНпФВ и СНсФВ, соответственно, но, как и в предыдущем исследовании, доминировали пациенты с СНсФВ [35]. По данным анализа подгруппы пациентов с ХСН в регистре PREFER in AF пациенты с СНсФВ имели более высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc в сравнении с пациентами СНнФВ и СНпФВ (4,7 vs 4,1 и 4,4, соответственно). Несмотря на это в группе пациентов с СНсФВ число инсультов было ниже в сравнении с двумя другими группами (0,65% vs 1,71% при СНпФВ; 1,75% при СНнФВ; $p=0,014$). Было выявлено, что риск инсульта увеличился на 0,054% при снижении ФВ ЛЖ на 1% (95% ДИ 0,013-0,096; $p=0,031$), а у пациентов, принимающих антикоагулянты (90% когорты), риск инсульта увеличился на 0,030% при снижении ФВ ЛЖ на 1% (95% ДИ 0,011-0,048; $p=0,003$). Предикторами ТЭО у пациентов с ФП в сочетании с СН были сниженная ФВ ЛЖ, класс по NYHA и возраст [36]. Это интересное наблюдение, т.к., несмотря на более низкий расчетный риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, снижение ФВ ЛЖ ассоциировалось с увеличением частоты инсультов. Кроме того, стоит отметить тот факт, что шкала CHA₂DS₂-VASc не учитывает ФВ при ХСН. В нашем исследовании пациенты с СНсФВ также имели более высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, однако достоверных различий по частоте ТЭО в зависимости от ФВ ЛЖ мы не выявили.

Мы не выявили значимых различий между группами по частоте крупных кровотечений, малое число событий не позволило нам проанализировать ФР кровотечений.

Выбор стратегии контроля ритма или ЧСС у пациентов с ХСН в сочетании с ФП имеет значимые различия в зависимости от ФВ ЛЖ. Эффективность двух стратегий лечения ФП у больных СНнФВ сравнивали в исследовании AF-CHF [26]. Достоверных различий по уровню общей или сердечно-сосудистой смертности, частоте инсульта и госпитализаций по причине декомпенсации СН между двумя группами выявлено не было. Возможно, отсутствие эффективности фармакологического контроля ритма объясняются недостатками современных антиаритмических препаратов, которые не всегда обеспечивают стойкое удержание синусового ритма и вызывают нежелательные явления, в частности имеют проаритмические эффекты. Альтернативой антиаритмической терапии могут служить немедикаментозные методы лечения, в частности катетерная абляция. В настоящее время имеются данные исследования CASTLE-AF, которое показало влияние катетерной абляции на жесткие конечные точки у больных СНнФВ и ФП [37]. Доказательная база в отношении выбора стратегии контроля ритма или ЧСС у пациентов с СНсФВ и ФП ограничена. Анализ регистра GWTG-HF (n=15682) показывает, что выбор стратегии контроля ритма имеет преимущества над контролем ЧСС у пациентов с СНсФВ и ФП старше 65 лет. Выбор тактики контроля ритма ассоциировался со снижением общей смертности в течение года наблюдения, отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98; p=0,02 [38]. В нашем исследовании выбор стратегии контроля ритма и прием антиаритмических препаратов снижали частоту госпитализаций у пациентов СНсФВ.

Согласно полученным данным пациенты с СНнФВ имели наиболее высокие показатели сердечно-сосудистой смерти, кроме того СНнФВ ассоциировалась с достижением комбинированной конечной точки (инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смертность). Аналогичные данные были получены в метаанализе Kotecha D, et al. (n=54587), пациенты с СНнФВ и ФП имели более высокий уровень смертности в сравнении с больными СНсФВ и ФП, 24% vs 18%, соответственно, p=0,02 [30]. Стоит отметить, что, как и в нашем исследовании, в данном метаанализе частота инсультов между группами не различалась в зависимости от ФВ ЛЖ. Однако действительно ли ФП независимо связана с ухудшением прогноза, остается спорным при СНнФВ и плохо изучено при СНсФВ и СНпФВ. По данным ESC-HFA HF Long-Term Registry (n=14964) наличие ФП ассоциировалось с увеличением риска госпитализации по причине декомпенсации ХСН и комбинированной конечной точки (госпитализация по причине де-

компенсации ХСН+общая смертность) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, но не у СНнФВ в сравнении с аналогичными группами пациентов с синусовым ритмом [34]. Напротив, результаты Swedish Heart Failure Registry (n=41446) показывают, что ФП связана с увеличением риска смерти, госпитализации по причине декомпенсации ХСН и инсульта во всех группах по ФВ [35].

Группа пациентов с СНпФВ значительно отличалась от двух других групп в отношении достижения первичной конечной точки. В этой группе процент повторно госпитализированных пациентов был значительно выше. Мы выявили, что каждая группа характеризовалась своими собственными факторами, связанными с первичной конечной точкой.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Несмотря на большой пул пациентов, включенных в него, сравниваемые группы имели существенные исходные различия. В связи с недостаточным использованием хирургических методов лечения ХСН, данные об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, проведении сердечной ресинхронизирующей терапии, катетерной абляции не были включены в статистический анализ. Тем не менее, мы накопили большой объем данных, которые отражают реальную ситуацию в клинической практике для нашей страны и могут быть сопоставлены с работами из других стран. Наша цель состояла в том, чтобы изучить различия между группами в зависимости от ФВ ЛЖ и определить предикторы неблагоприятных исходов. Мы исследовали, насколько современная клиническая практика в России соответствует международным рекомендациям. Данное исследование было первым в нашей стране и включало пациентов из 23 регионов России.

Заключение

Каждая подгруппа пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ имеет особенности течения ХСН и ФП, риски и предикторы неблагоприятных исходов для этих подгрупп различны. Низкая ФВ ЛЖ ассоциируется с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, но не с риском ТЭО (таких как инсульт и системная эмболия). Рациональная терапия ХСН и длительная антикоагулянтная терапия являются ключевыми факторами, снижающими риск повторной госпитализации и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ. Стратегия контроля ЧСС имеет некоторые преимущества, связанные со снижением риска госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с СНнФВ, тогда как стратегия контроля ритма является более выгодной для пациентов с СНсФВ.

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

Литература/References

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25:2.
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
4. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2018;137(10):1027-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431.
5. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. doi:10.1136/bmj.h7013.
6. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. doi:10.1007/164_2016_74.
7. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):404-15. doi:10.1007/s11897-014-0220-x.
8. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
9. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
10. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
11. Zhiron IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, et al. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2015;55(3):91-6. (In Russ.) Жиров И. В., Романова Н. В., Терещенко С. Н. и др. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2015;55(3):91-6. doi:10.18565/cardio.2015.3.91-96.
12. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
13. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
14. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2017;135:1547-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054.
15. Marjion E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
16. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
18. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-815. doi:10.1093/eurheartj/ehu204.
19. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Romanova NV, et al. The first russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В. и др. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):577-81. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581.
20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. doi:10.1016/j.recep.2012.07.013.
21. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurpace/eus305.
22. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
23. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev V Yu, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) — ЕНРОНА-НСН. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7(135):4-7. (In Russ.) Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*. 2006;7(135):4-7.
24. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):570-82. doi:10.1002/ehf.254.
25. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514-22. doi:10.1002/ehf.510.
26. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77. doi:10.1056/NEJMoa0708789.
27. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):21-8. doi:10.1016/j.jchf.2012.09.002.
28. Kakkarak AK, Mueller I, Bassand JP, et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5):e63479. doi:10.1371/journal.pone.0063479.
29. Nieuwlaar R, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1690-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.055.
30. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
31. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GMC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):870-80. doi:10.1016/j.jchf.2016.07.012.
32. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314(10):1030-8. doi:10.1001/jama.2015.10725.
33. Sobue Y, Watanabe E, Lip GYH, et al. Thromboembolism in atrial fibrillation and heart failure patients with a preserved ejection fraction (HFpEF) compared to those with a reduced ejection fraction (HFrEF). *Heart Vessels*. 2018;33(4):403-12. doi:10.1007/s00380-017-1073-5.
34. Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4277-84. doi:10.1093/eurheartj/ehy626.
35. Sartipy U, Dahlstro EM, Fu M, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5:565-74. doi:10.1016/j.jchf.2017.05.001.
36. Siller-Matula JM, Pecan L, Patti G, et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF-HF substudy. *Int J Cardiol*. 2018;265:141-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.093.
37. Shah SR, Moosa PG, Fatima M, et al. Atrial fibrillation and heart failure — results of the CASTLE-AF trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(4):208-10. doi:10.1080/02009666.2018.1495979.
38. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e011560. doi:10.1161/JAHA.118.011560.

Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью

Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Цель. Определить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от структуры субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ).

Материал и методы. В исследование было включено 234 пациента с ГБ без симптомов и признаков ХСН. Средний возраст составил $45,96 \pm 8,54$ лет. Пациентам проводились эхокардиография с оценкой индекса массы миокарда, фракции выброса, диастолической функции левого желудочка; объемная сфигмоплетизмография с определением сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1) и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (PWVcf); определение концентрации цистатина С в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации; определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Пациенты в зависимости от наличия и структуры субклинического ПОМ были разделены на 4 группы. Первую группу составили 74 (31,6%) пациента без подтвержденного субклинического ПОМ, вторую группу — 99 (42,3%) пациентов с признаками субклинического поражения одного органа-мишени, третью группу — 42 (18,0%) пациента с признаками поражения двух органов-мишеней, четвертую группу составили 19 (8,1%) пациентов с субклиническим поражением трех органов-мишеней.

Результаты. Пациенты в группах статистически значимо отличались по концентрации NT-proBNP в крови ($p < 0,001$). По мере увеличения количества ПОМ было выявлено увеличение NT-proBNP выше референсного значения 125 пг/мл ($p = 0,010$). Показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (RR) развития ХСН, определяемые по концентрации NT-proBNP > 125 пг/мл, статистически значимо были связаны со структурой ПОМ по сравнению с группой без подтвержденного ПОМ ($p = 0,035$, $p = 0,21$, $p = 0,044$, соответственно). При проведении корреляционного анализа выявлены прямые взаимосвязи уровня NT-proBNP с количеством ПОМ ($r = 0,56$; $p < 0,005$), с гипертрофией левого желудочка ($r = 0,33$; $p < 0,005$), с уровнем цистатина С ($r = 0,31$; $p < 0,005$), с индексом CAVI1 и PWVcf ($r = 0,23$; $p < 0,005$ и $r = 0,26$; $p < 0,005$, соответственно).

Заключение. Риск развития ХСН у больных ГБ зависит от наличия и структуры субклинического ПОМ. При поражении одного органа-мишени ОШ и RR развития ХСН составляли 4,23 и 3,74, соответственно (95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ = 1,09-19,19; для RR = 1,08-16,03), при поражении двух органов-мишеней — 5,57 (95% ДИ 1,23-28,51) и 4,70 (95% ДИ 1,21-21,84), соответственно, при полиорганном поражении — 6,31 (95% ДИ 1,04-40,83) и 5,19 (95% ДИ 1,04-27,95), соответственно.

Ключевые слова: риск хронической сердечной недостаточности, гипертоническая болезнь, органы-мишени.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Чернявина А. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nakoziolova@mail.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ОШ — отношение шансов, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпат-адреналовая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, PWVcf — скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, RR — относительный риск.

Рукопись получена 25.12.2020

Рецензия получена 11.01.2021

Принята к публикации 16.01.2021



Для цитирования: Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4257. doi:10.15829/1560-4071-2021-4257

Risk of heart failure depending on the structure and subclinical target organ damage in patients with hypertension

Koziołova N. A., Chernyavina A. I.

Aim. To determine the risk of heart failure (HF) in patients with hypertension (HTN) depending on the structure of subclinical target organ damage (TOD).

Material and methods. The study included 234 patients with HTN without signs of HF. The mean age was $45,96 \pm 8,54$ years. The patients underwent echocardiography with an assessment of myocardial mass index, ejection fraction, left ventricular diastolic function. Volumetric sphygmoplethysmography with determination of cardio-ankle vascular index (CAVI1) and carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf). Cystatin C blood concentration with the calculation of the glomerular filtration rate (GFR) was performed. NT-proBNP blood levels was also determined. Patients were divided into 4 groups depending on the presence and

structure of subclinical TOD. The first group consisted of 74 (31,6%) patients without documented subclinical TOD; the second group — 99 (42,3%) patients with one subclinical TOD; the third group — 42 (18,0%) patients with two TOD; the fourth group — 19 (8,1%) patients with three TOD.

Results. Patients in the groups differed significantly in blood NT-proBNP concentration ($p < 0,001$). As the amount of TOD increased, NT-proBNP increased above the reference value 125 pg/ml ($p = 0,010$). The odds ratio (OR) and relative risk (RR) of HF, determined by NT-proBNP concentration > 125 pg/ml, were significantly associated with the TOD structure compared to the group without confirmed TOD ($p = 0,035$, $p = 0,21$, $p = 0,044$, respectively). Correlation analysis

revealed direct relationships between the NT-proBNP level and TOD amount ($r=0,56$; $p<0,005$), LVH ($r=0,33$; $p<0,005$), cystatin C level ($r=0,31$; $p<0,005$), CAVI1 and PWVcf ($r=0,23$; $p<0,005$ and $r=0,26$; $p<0,005$, respectively).

Conclusion. The risk of HF in patients with hypertension depends on the presence and structure of subclinical TOD. With the involvement of one target organ, OR and RR for HF were 4,23 and 3,74, respectively (95% CI for OR, 1,09-19,19; for RR, 1,08-16,03); with the involvement of two target organs — 5,57 (95% CI, 1,23-28,51) and 4,70 (95% CI, 1,21-21,84), respectively; with the multiple TOD — 6,31 (95% CI, 1,4-40,83) and 5,19 (95% CI, 1,04-27,95), respectively.

Relationships and Activities: none.

Key words: heart failure risk, hypertension, target organs.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziołova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694.

*Corresponding author: nakoziołova@mail.ru

Received: 25.12.2020 **Revision Received:** 11.01.2021 **Accepted:** 16.01.2021

For citation: Koziołova N. A., Chernyavina A. I. Risk of heart failure depending on the structure and subclinical target organ damage in patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4257. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4257

По данным международных и российских эпидемиологических исследований, гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая занимает ведущее место, наряду с ишемической болезнью сердца, в структуре сердечно-сосудистой смертности как в мировой практике, так и в Российской Федерации [1].

Основными диагностическими критериями наличия ХСН являются типичные клинические симптомы и признаки, эхокардиографические показатели, отражающие структурно-функциональные изменения левых отделов сердца, увеличение концентрации натрийуретических пептидов (НУП) [1, 2].

Одним из дискуссионных вопросов, активно обсуждаемых в последнее время, является асимптомная ХСН, ее критерии и факторы риска трансформации в клинически значимую форму [3, 4]. Ряд исследователей считают, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца не могут быть объективными критериями доклинической стадии ХСН в силу того, что в рутинной практике используются различные протоколы и методы для их диагностики.

Поэтому для верификации доклинических стадий ХСН и риска ее развития решающее значение приобретают НУП. Так, по данным Gaborit FS, et al. (2020), у больных 60 лет и старше с 1 и более факторов риска ХСН (ГБ, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов) при бессимптомной дисфункции ЛЖ возрастание концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) было связано с увеличением риска развития ХСН на 49%, срединного фрагмента НУП А — на 77% [5].

Имеются данные о том, что уровень NT-proBNP ассоциирован также с субклинической дисфункцией ЛЖ, в т.ч. и у бессимптомных лиц [6], и рассматривается как самостоятельный прогностический предиктор [7]. Поэтому его определение было рекомендовано не только для диагностики ХСН, но и для оценки риска ее развития.

В литературе описаны исследования, которые показали, что у некоторых пациентов изменения концентрации НУП в диапазоне нормальных значений могут рассматриваться как фактор риска развития самой ГБ. Считается, что мозговой НУП (BNP) высвобождается кардиомиоцитами желудочков в результате “спонтанного” и “индуцируемого” образования, причем первое в значительной степени находится под генетическим контролем, а второе стимулируется механическим растяжением, а также прямыми или косвенными эффектами [8]. Однако по некоторым данным незначительное повышение НУП в крови может наблюдаться и в общей популяции. При этом механизмы, лежащие в основе повышения НУП у здоровых субъектов, изучены недостаточно и носят противоречивый характер [9]. Следовательно, патофизиологическая роль НУП в развитии ХСН на фоне ГБ и возможные механизмы ее формирования также до конца не изучены и продолжают активно обсуждаться в научных сообществах [8].

Известно, что активация нейрогуморальных систем у больных ГБ приводит к поражению органов-мишеней (ПОМ). В связи с более широким использованием различных визуализирующих методов исследования выявление ПОМ становится все более очевидным как у больных ГБ, так и при доклинических стадиях ХСН [10]. Однако такой подход хоть и эффективен, но часто достаточно трудоемкий и дорогой. Поэтому поиск универсального маркера ПОМ и связанного с ним риска развития ХСН представляет большой клинический интерес. В этом отношении показатель NT-proBNP может иметь важное диагностическое значение, т.к. он коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ассоциируется с жесткостью аорты, его уровень повышается у пациентов с нетерминальной хронической болезнью почек [11, 12].

Таким образом, поиск универсальных и легко доступных маркеров для оценки риска развития бессимптомной ХСН у больных ГБ с ПОМ является актуальной кардиологической задачей.

Целью исследования явилось определение риска развития бессимптомной ХСН, оцененной по кон-

центрации NT-proBNP, у больных ГБ в зависимости от наличия и структуры субклинического ПОМ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 234 пациента трудоспособного возраста, страдающих ГБ, работающих на одном из предприятий г. Перми. Средний возраст составил $45,96 \pm 8,54$ лет. Средняя длительность ГБ $4,11 [2;6]$ лет. Среди обследованных 139 (59,4%) мужчин и 95 (40,6%) женщин.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2020) и Европейскими рекомендациями по артериальной гипертензии (2018).

Критериями включения в исследование были ГБ I-II стадии, любой степени повышения артериального давления без клинических симптомов и признаков ХСН.

Критериями не включения в исследование явились: ГБ III стадии, вторичная артериальная гипертензия; симптомы и признаки, позволяющие заподозрить ХСН; верифицированный диагноз ХСН; онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения; острые воспалительные и инфекционные заболевания; психические заболевания, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Для оценки риска развития ХСН проводилось определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови >125 пг/мл рассматривалась, как показатель, соответствующий одному из диагностических критериев ХСН.

Для оценки наличия гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), как органа-мишени при ГБ, проводилась эхокардиография согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США). ГЛЖ подтверждалась для пациентов с избыточной массой тела и ожирением при ИММЛЖ для мужчин >50 г/м^{2,7}, для женщин >47 г/м^{2,7}; для пациентов с нормальной массой тела при ИММЛЖ у мужчин >115 г/м², у женщин >95 г/м². Для оценки функционального состояния ЛЖ определялась систолическая функция ЛЖ по показателю фракции выброса ЛЖ, оцененной по методу

Симпсона, диастолическая функция ЛЖ на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

Для верификации поражения почек как органа-мишени при ГБ оценивали фильтрационную функцию с определением уровня сывороточного цистатина С методом иммуноферментного анализа, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-Based). Признаками поражения почек при ГБ считали повышение концентрации цистатина С в крови >1000 нг/мл и/или снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys <60 мл/мин/1,73 м².

Для оценки поражения артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1) и скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf). Признаками поражения артерий при ГБ считали увеличение CAVI1 >9 и/или PWVcf >10 м/с.

Для определения взаимосвязи ГБ с ПОМ с риском развития ХСН пациенты были разделены на 4 группы. Первую группу составили 74 (27,6%) пациента без подтвержденного ПОМ, во вторую группу вошли 99 пациентов с признаками субклинического поражения одного органа-мишени, третью группу составили 42 пациента с наличием поражения двух органов-мишеней, в четвертую группу были включены 19 пациентов с подтвержденным субклиническим поражением трех органов-мишеней.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения. При многогрупповом сравнении количественных показателей использовался критерий Крускала-Уоллиса, для качественных признаков — критерий χ^2 . Статистически значимыми при сравнении четырех независимых групп считались различия показателей при $p < 0,012$. Для изучения взаимосвязи между показателями, отражающими ПОМ, и концентрацией NT-proBNP были составлены таблицы сопряжен-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
Пол, абс. м/ж	32/42	63/36	27/15	11/8	0,050
Возраст, лет	44,65±7,65	47,95±7,39	45,10±9,85	44,25±9,41	0,047
Курение, абс./%	17/22,97	23/23,23	10/23,81	6/31,58	1,000
Стаж ГБ	3,04 [2,0;4,0]	7,78 [3,0;7,0]	4,57 [2,0;6,0]	4,5 [3,0;5,0]	<0,001
СД, абс./%	3/4,05	9/9,09	5/11,91	3/15,79	0,378
ХОБЛ, абс./%	2/2,70	3/3,03	1/2,38	1/5,26	1,000
ИМТ, кг/м ²	28,08±3,81	28,52±3,96	28,80±5,19	29,47±4,47	0,663
ОТ, см	92,22±10,61	95,58±11,09	96,17±13,38	97,81±11,96	0,116
САД, мм рт.ст.	132,76±9,93	138,83±14,27	139,38±14,31	140,09±13,59	0,020
ДАД, мм рт.ст.	86,91±8,64	91,70±10,98	91,04±12,80	93,47±9,89	0,022
ЧСС, уд./мин	68,52±10,66	67,91±9,24	67,00±11,08	68,87±9,77	0,941

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
ИАПФ, абс./%	39/52,70	57/57,58	20/47,62	9/47,37	0,918
АРА, абс./%	35/47,30	42/42,42	22/52,38	10/52,63	0,918
БАБ, абс./%	21/28,38	39/39,40	19/45,24	9/47,37	0,268
Антагонисты кальция, абс./%	19/25,68	35/35,35	12/28,57	7/36,84	0,709
Диуретики, абс./%	17/22,97	29/29,29	13/30,95	6/31,58	0,993
Статины, абс./%	45/60,81	51/51,52	22/52,38	11/57,89	0,880
Антиагреганты, абс./%	4/5,41	11/11,11	8/19,05	5/26,32	0,041

Сокращения: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β-адреноблокаторы.

ности 2х2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение шансов (ОШ), относительный риск (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, сбором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-

сосудистого риска, структуре сопутствующей патологии, антигипертензивной и другой лекарственной терапии, клиническим характеристикам (табл. 1, 2). Группы различались по длительности ГБ и частоте ПОМ (табл. 1, 3).

У всех пациентов, по данным эхокардиографии, была сохраненная фракция выброса ЛЖ без статистически значимых различий между группами. 121 пациент (51,71%) имел признаки ГЛЖ (0% пациентов в 1 группе, 65,66% пациентов во 2 группе, 88,10% в 3 группе и 100,00% в 4 группе). У 5,12% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ без значимых различий между группами.

При оценке состояния артериальной стенки оказалось, что артериальная жесткость, оцененная по индексу CAVI1, была повышена у 22 пациентов (9,40%), при этом у пациентов 1 группы повышение CAVI1 отсутствовало (0%), во 2 группе наблюдалось у 6,06% пациентов, в 3 группе — у 21,43% пациентов, в 4 группе — у 36,84% пациентов.

Таблица 3

Структура поражения органов-мишеней в группах (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
ГЛЖ, абс./%	0/0	65/65,66	37/88,10	19/100,00	p<0,001
ДДЛЖ, абс./%	0/0	6/6,06	4/9,52	3/15,79	0,038
ФВ ЛЖ, %	62,13±7,28	61,12±9,21	60,19±8,65	59,99±9,43	0,606
Повышение цистатина С >1000 пг/мл, абс./%	0/0	14/14,14	12/28,57	19/100,00	p<0,001
CAVI1 >9, абс./%	0/0	6/6,06	9/21,43	7/36,84	p<0,001
КФС >10 м/с, абс./%	0/0	14/14,14	26/61,91	12/63,16	p<0,001

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, КФС — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, CAVI1 — сердечно-лodyжечно-сосудистый индекс.

Таблица 4

Уровень NT-proBNP у пациентов в зависимости от ПОМ (n=234)

Показатель	Пациенты без поражения органов-мишеней (n=74)	Пациенты с поражением 1 органа-мишени (n=99)	Пациенты с поражением 2 органов-мишеней (n=42)	Пациенты с поражением 3 органов-мишеней (n=19)	p _{mg}
Средний уровень NT-proBNP, пг/мл	0,007 [0,004;0,009]	0,009 [0,006;3,640]	31,15 [11,70;75,00]	231,65 [146,35;367,20]	<0,001
Частота встречаемости повышенного уровня NT-proBNP >125, пг/мл, абс./%	3/4,05	15/15,15	8/19,05	5/31,58	0,009

Сокращение: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

PWVcf >10 м/с была выявлена у 52 пациентов (22,22%): в 1 группе не было пациентов с повышением PWVcf, во 2 группе повышение PWVcf было найдено у 14,14% пациентов, в 3 группе — у 61,91% пациентов, в 4 группе — у 63,16% больных.

При оценке состояния почек было выявлено, что нарушение фильтрационной функции почек с уровнем цистатина С >1000 нг/мл наблюдалось у 45 пациентов (19,23%), при этом в 1 группе уровень цистатина С был нормальным, во 2 группе повышение уровня цистатина С наблюдалось у 14,14% пациентов, в 3 группе — у 28,57% пациентов, в 4 группе — у всех 100% пациентов. СКФ у всех пациентов была >60 мл/мин/1,73 м².

Пациенты в группах статистически значимо отличались по среднему значению концентрации NT-proBNP (p<0,001) (табл. 4). По мере увеличения количества ПОМ статистически значимо нарастал NT-proBNP (p<0,001). Также по мере увеличения количества ПОМ было выявлено нарастание частоты встречаемости повышения NT-proBNP >125 пг/мл (p=0,010). Среди пациентов 1 группы без ПОМ частота встречаемости повышенного уровня NT-proBNP составила 4,05%, среди пациентов 2 группы — 15,15%, среди пациентов 3 группы — 19,05%, среди пациентов 4 группы — 31,58%.

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи уровня NT-proBNP с количеством ПОМ (r=0,56; p<0,005), ГЛЖ (r=0,33; p<0,005), концентрацией цистатина С в крови (r=0,31; p<0,005), CAVI1 и PWVcf (r=0,23; p<0,005 и r=0,26; p<0,005, соответственно).

При оценке ОШ и RR развития ХСН были получены следующие данные. Показатели ОШ и RR при сравнении групп без подтвержденного ПОМ и с поражением одного органа-мишени оказались статистически значимыми (p=0,035) и составляли 4,23 и 3,74, соответственно (95% ДИ для ОШ =1,09-19,19; для RR =1,08-16,03). ОШ развития ХСН при наличии поражения двух органов-мишеней по сравнению с группой без ПОМ увеличивалось более чем в 5 раз (ОШ 5,57, 95% ДИ 1,23-28,51), а RR ее развития составлял 4,70 (95% ДИ 1,21-21,84, p=0,021). Повышение уровня NT-proBNP также статистически значимо связано с поражением трех органов-мишеней (p=0,044). При наличии полиорганного поражения шанс развития ХСН увеличивался более чем в 6 раз (ОШ 6,31, 95% ДИ 1,04-40,83), а RR ее развития составлял 5,19 (95% ДИ 1,04-27,95).

Обсуждение

В нашей работе показано, что риск развития ХСН, оцененный по увеличению концентрации

NT-proBNP, у пациентов с ГБ зависит от наличия и структуры субклинического ПОМ.

Было показано, что по мере увеличения количества ПОМ у больных ГБ увеличивается концентрация NT-proBNP как критерий доклинических стадий ХСН.

Полученные данные можно обосновать с физиологической точки зрения. В патогенезе ПОМ большую роль играют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой систем (СНС). На ранних стадиях ГБ BNP действует как компенсирующий агент, уменьшающий активность этих систем [6]. При прогрессировании заболевания активация РААС и СНС увеличивается, происходит дисбаланс системы НУП и, несмотря на высокие уровни, эндогенные НУП становятся резистентными, и больше не способны компенсировать нейрогуморальную активацию. На этой стадии увеличение высвобождения и повышение концентрации BNP и NT-proBNP рассматривается не как компенсаторный механизм, а как нарушение функции измененного органа. Кроме того, высвобождение BNP, больше связанного с положительными и компенсаторными эффектами, находится под генетическим контролем, а при увеличении активности РААС и СНС стимулируется механическим растяжением кардиомиоцитов — миокардиальным стрессом. Поэтому конечная концентрация уровня NT-proBNP и BNP в сыворотке определяется балансом между их продукцией, деградацией и почечным клиренсом. Следовательно, ПОМ может влиять на концентрацию BNP в сыворотке, повышая ее.

ПОМ, а также различные их комбинации, играют важную роль как в прогрессировании самой ХСН, так и в определении риска ее развития.

Так, в литературе хорошо известны исследования, которые показали, что концентрации в крови НУП, в частности NT-proBNP и BNP, напрямую связаны с ГЛЖ [13]. Повышенное высвобождение НУП сердечными миоцитами в кровотоке может быть результатом повышенного напряжения стенки ЛЖ, развития его гипертрофии или перегрузки объемом. Есть также данные о том, что уровень NT-proBNP может быть независимым и прогностическим маркером риска ГЛЖ у пациентов без ХСН, т.к. отражает субклинический патологический процесс, включающий воспаление, фиброз миокарда и впоследствии ремоделирование сердца [14]. В нашем исследовании была получена корреляция между NT-proBNP и ГЛЖ, показан риск развития ХСН в зависимости от данного параметра. Однако вклад ГЛЖ в риск развития ХСН не был оценен в отдельности в структуре ПОМ и требует дальнейшего изучения.

Нами было показано, что частота увеличения $CAV11 >9$ и $PWVcf >10$ м/с были связаны с риском развития бессимптомной ХСН. Известно, что повы-

шение артериальной жесткости приводит к уменьшению эластичности периферических артерий и изменению отраженной волны. При повышении артериальной жесткости отраженная волна возвращается в аорту во время поздней систолы, что приводит к увеличению постнагрузки на сердце и снижению коронарной перфузии. Этот процесс может быть триггером развития диастолической дисфункции сердца и ГЛЖ [15]. При этом растяжение кардиомиоцитов является важным стимулом для продукции НУП [9]. Nah E-H, et al. (2019) было выдвинуто предположение, что более высокий уровень NT-proBNP может быть связан не столько с диастолической дисфункцией ЛЖ, сколько с начальными доклиническими структурными изменениями кардиомиоцитов [16].

В нашем исследовании в качестве поражения почек при ГБ рассматривалось наличие повышения уровня цистатина С в крови. Увеличение цистатина С наблюдалось по мере увеличения уровня NT-proBNP и, соответственно, по мере увеличения количества ПОМ. В литературе описана связь NT-proBNP с ПОМ, в частности почек, в т.ч. и у больных ГБ без симптомов и признаков ХСН [11]. Также, по данным некоторых исследований, увеличение уровня цистатина С коррелирует с концентрическим ремоделированием ЛЖ [17]. Следовательно, у пациентов ГБ при наличии структурной перестройки ЛЖ возрастает риск развития клубочковой дисфункции почек, что, в свою очередь, обуславливает высокое напряжение миокардиального стресса и увеличение риска развития ХСН. Однако механизм повышения уровня NT-proBNP у пациентов с ПОМ, в т.ч. хроническая болезнь почек, представляется более сложным, остается не до конца понятным и требует дальнейшего изучения.

Ограничениями проведенного исследования являются следующие: у больных ГБ диагностическим критерием риска развития ХСН считали концентрацию NT-proBNP >125 пг/мл, при этом не учитывалась “серая” зона данного показателя; для диагностики ПОМ у больных ГБ не использовались показатели, отражающие повышенное коллагенообразование и фиброз; в исследовании не представлен рейтинг каждого ПОМ в отдельности в оценке риска развития ХСН.

Заключение

Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных ГБ риск развития ХСН, определяемый по концентрации NT-proBNP в крови, зависит от наличия и структуры субклинического ПОМ. По мере увеличения количества ПОМ нарастает не только средний уровень NT-proBNP, но и увеличивается частота встречаемости повышения NT-proBNP вы-

ше диагностического значения 125 пг/мл. При поражении одного органа-мишени ОШ и RR развития ХСН составляли 4,23 и 3,74, соответственно (95% ДИ для ОШ =1,09-19,19; для RR =1,08-16,03), при поражении двух органов-мишеней — 5,57 (95% ДИ 1,23-28,51) и 4,70 (95% ДИ 1,21-21,84), соответственно,

при полиорганном поражении — 6,31 (95% ДИ 1,04-40,83) и 5,19 (95% ДИ 1,04-27,95), соответственно.

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

Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines OASN-RSC-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologija. 2018;58(S6):8-164. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОАСН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):215-27. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.039.
- Setti M, Benfari G, Mele D, et al. Discrepancies in Assessing Diastolic Function in Pre-Clinical Heart Failure Using Different Algorithms-A Primary Care Study. Diagnostics (Basel). 2020;10(10):850. doi:10.3390/diagnostics10100850.
- Gaborit FS, Kistorp C, Kümler T, et al. Early Stages of Obesity-related Heart Failure Are Associated with Natriuretic Peptide Deficiency and an Overall Lack of Neurohormonal Activation: The Copenhagen Heart Failure Risk Study. Global Heart. 2020;15(1):25. doi:10.5334/gh.776.
- Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2016;133(7):631-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
- Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, et al. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3581. doi:10.3390/ijms20143581.
- Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russ J Cardiol. 2017;9(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;9(9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
- Iwasaki Y, Tomiyama H, Shiina K, et al. Possible Mechanisms Underlying Elevated Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Healthy Japanese Subjects. Circulation Reports Circ Rep. 2019;1:372-7. doi:10.1253/circrep.CR-19-0057.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Courand P-Y, Harbaoui B, Bécle C, et al. Plasma NT-proBNP mirrors the deleterious cardiovascular and renal continuum in hypertension. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(5):452-9. doi:10.1177/2047487316683070.
- Chernyavina AI. Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3712. (In Russ.) Чернявина А. И. Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3712. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712.
- Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. Circ J. 2015;79(8):1647-55. doi:10.1253/circj.CJ-15-0589.
- Huang L, Huang L, Yu J, et al. An association between N-terminal pro-brain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. Exp Ther Med. 2020;19(5):3259-66. doi:10.3892/etm.2020.8598.
- Li K-J. Arterial Wall Properties in Men and Women: Hemodynamic Analysis and Clinical Implications. Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:291-306. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_19.
- Nah E-H, Kim S-Y, Cho S, et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study. BMJ Open. 2019;9(4):e026030. doi:10.1136/bmjopen-2018-026030.
- Vasilyeva MP, Rudenko TE, Kutyrina IM, et al. Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2015;6:17-22. (In Russ.) Васильева М. П., Руденко Т. Е., Кутырина И. М. и др. Цистатин С — новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2015;6:17-22. doi:10.17116/terarkh201587617-22.

Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.

Цель. Изучение взаимосвязи N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с клинической симптоматикой, структурно-функциональными изменениями сердца у больных с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выявление факторов риска тяжелой недостаточности кровообращения.

Материал и методы. В течение года в стационаре обследовано 150 больных, инфицированных ВИЧ, с наличием типичных симптомов и признаков стабильной ХСН. Среди них ХСН, подтвержденная структурно-функциональными изменениями сердца и увеличением NT-proBNP выше значения 125 пг/мл в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2020), была определена у 83 (55,3%) пациентов. Эти больные были разделены на 3 группы в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови: первая группа составила 54 больных, концентрация NT-proBNP — 125-700 пг/мл, вторая группа — 12 пациентов, концентрация NT-proBNP — 701-1500 пг/мл, третья группа — 17 обследуемых, концентрация NT-proBNP — >1500 пг/мл.

Результаты. По мере увеличения NT-proBNP у больных ХСН и ВИЧ статистически значимо снижалась фракция выброса левого желудочка ($p=0,005$), увеличивалась тяжесть симптомов и функциональный класс ХСН ($p<0,001$), частота хронической болезни почек ($p<0,001$), хронических вирусных гепатитов В и/или С ($p=0,011$), перенесенного инфекционного эндокардита ($p=0,002$), тромбозомболических осложнений ($p=0,007$), хронической обструктивной болезни легких ($p=0,016$), пневмонии ($p=0,002$) и воспалительных заболеваний при госпитализации ($p=0,002$), тяжелой тромбоцитопении ($p=0,032$). Найдены статистически значимые различия между группами по частоте снижения кластера 4 дифференциации антигенов <200 кл/мкл ($p=0,013$).

Заключение. У больных ВИЧ-инфекцией с клиническими симптомами недостаточности кровообращения частота верификация диагноза ХСН в соответствии с Российскими рекомендациями (2020) составила 55,3%. У 62,7% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН была выявлена сохраненная фракция выброса левого желудочка. Среди коморбидной патологии выявлено 9 факторов риска развития тяжелой ХСН у больных ВИЧ при NT-proBNP >1500 пг/мл. При наличии хронической болезни почек и воспалительных заболеваний при госпитализации относительный риск развития тяжелой ХСН у больных ВИЧ-инфекцией увеличен более чем в 6 раз, при наличии тромбозомболических осложнений — в 5,3 раза, инфекционного эндокардита — в 4,4 раза, пневмонии при госпитализации и тяжелой тромбоцитопении — более чем в 3,5 раза, хронической обструктивной болезни легких — в 2,1 раза, хронических вирусных гепатитов В и/или С — в 1,7 раза. По мере утяжеления ВИЧ-инфекции (кла-

стер 4 дифференциации антигенов <200 кл/мкл) риск тяжелой ХСН возрастает в 1,6 раза.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, хроническая сердечная недостаточность, натрийуретический пептид.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Горячева О. Г. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3336-228X, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, CD4 — кластер 4 дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, RR — относительный риск.

Рукопись получена 06.01.2021

Рецензия получена 12.01.2021

Принята к публикации 26.01.2021



Для цитирования: Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4275. doi:10.15829/1560-4071-2021-4275

Risk factors of severe heart failure in HIV-positive patients

Goryacheva O. G., Koziołova N. A.

Aim. To study the relationship of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) with clinical symptoms, structural and functional cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients with heart failure (HF), as well as to identify risk factors for severe HF.

Material and methods. During the year, 150 HIV-positive patients with typical symptoms and signs of stable HF were examined in the hospital. Among them, HF, confirmed by structural and functional cardiac changes and NT-proBNP increase above 125 pg/ml, was identified in 83 (55,3%) patients. These patients were divided into 3 groups depending on the blood concentration of NT-proBNP: group 1 ($n=54$) — patients with NT-proBNP of 125-700 pg/ml; group 2 ($n=12$) — patients

with NT-proBNP of 701-1500 pg/ml; group 3 ($n=17$) — patients with NT-proBNP >1500 pg/ml.

Results. As NT-proBNP increased in HIV-positive patients with HF, the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) significantly decreased ($p=0,005$). Also, the increase in the severity of HF symptoms ($p<0,001$), prevalence of chronic kidney disease (CKD) ($p<0,001$), chronic hepatitis B and/or C ($p=0,011$), prior infective endocarditis ($p=0,002$), thromboembolic events ($p=0,007$), chronic obstructive pulmonary disease ($p=0,016$), pneumonia ($p=0,002$) and inflammatory diseases during hospitalization ($p=0,002$), severe thrombocytopenia ($p=0,032$). We revealed significant differences between

the groups in the frequency of decreased cluster of differentiation antigen 4 (CD4) <200 cells/ μ l ($p=0,013$).

Conclusion. In HIV-positive patients with clinical symptoms of HF, the prevalence of its verification in accordance with Russian guidelines (2020) was 55,3%. In 62,7% of HIV-positive patients with HF, preserved EF was detected. Among the comorbidities, 9 risk factors of severe HF in HIV-positive patients with NT-proBNP >1500 pg/ml were identified. With CKD and inflammatory diseases during hospitalization, the relative risk of severe HF in patients with HIV infection is increased by more than 6 times, while with thromboembolic events — 5,3 times, infective endocarditis — 4,4 times, pneumonia during hospitalization and severe thrombocytopenia — more than 3,5 times, chronic obstructive pulmonary disease — 2,1 times, chronic hepatitis B and/or C — 1,7 times. As HIV infection progresses (CD4 <200 cells/ μ l), the risk of severe HF increases 1,6 times.

Key words: human immunodeficiency virus, heart failure, natriuretic peptide.

Relationships and Activities: none.

E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Goryacheva O. G. ORCID: 0000-0002-3336-228X, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Corresponding author:
nakoziolova@mail.ru

Received: 06.01.2021 **Revision Received:** 12.01.2021 **Accepted:** 26.01.2021

For citation: Goryacheva O. G., Koziolova N. A. Risk factors of severe heart failure in HIV-positive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4275. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4275

У больных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) описано широкое многообразие клинических форм поражения системы кровообращения, которые на заключительном этапе сердечно-сосудистого континуума могут приводить к развитию сердечной недостаточности (СН) [1]. По данным Feinstein MJ, et al. (2018) диагноз хронической СН (ХСН), внесенный в систему страхования США, выявляется более чем в 2 раза чаще у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами, не страдающими этим заболеванием (относительный риск (RR): 2,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38–3,21), и составляет 2,1% среди лиц в данной популяции больных [2]. Имеются сведения о том, что по мере увеличения вирусной нагрузки и снижения количества клеток CD4+, увеличивается риск развития ХСН у больных ВИЧ.

Известно, что у ВИЧ-инфицированных больных при наличии ХСН и по мере увеличения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) статистически значимо возрастает риск общей и сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций, связанных с недостаточностью кровообращения [3].

По мере изменения лечения ВИЧ изменилась и патофизиология ХСН у данной категории больных [4]. На первых этапах при отсутствии контроля над ВИЧ-инфекцией формирование ХСН было связано с быстро развивающейся кардиомиопатией, нередко с перикардальным выпотом, и высоким риском смертельных исходов. С широким распространением эффективной антиретровирусной терапии (АРТ) СН у ВИЧ-инфицированных больных стала хроническим заболеванием, в прогноз которого вносит негативный вклад не только ВИЧ-ассоциированная хроническая иммунная дисрегуляция и воспаление, но и полиморбидность, увеличивающаяся с возрастом, и состояние других органов и систем. Это создает определенные трудности в диагностике ХСН у больных ВИЧ-инфекцией и предопределяет поиск дополнительных факторов риска (ФР) ее развития и прогрессирования, требующих своевременной коррекции.

Кроме этого, есть предположение о том, что у ВИЧ-инфицированных больных при наличии ХСН увеличение или исходно высокие значения NT-proBNP могут быть связаны не только с прогрессированием или тяжелой недостаточностью кровообращения, но и с наличием такой коморбидной патологии, как низкий индекс массы тела, метаболический синдром, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек (ХБП) [5–7].

Таким образом, оценка взаимосвязи концентрации натрийуретических пептидов (НУП) с другими диагностическими критериями ХСН и поиск ФР ее прогрессирования у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной задачей, решение которой позволит обеспечить профилактику, раннее выявление и лечение этого грозного осложнения.

Цель исследования: изучение взаимосвязи NT-proBNP с клинической симптоматикой, структурно-функциональными изменениями сердца у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН и выявление ФР тяжелой недостаточности кровообращения.

Материал и методы

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Было выполнено одномоментное скрининговое пилотное клиническое исследование. В течение года в многопрофильном стационаре в исследование было последовательно включено 150 больных, инфицированных ВИЧ, с наличием типичных симптомов и признаков стабильной ХСН. Среди них ХСН, подтвержденная структурно-функциональными изменениями сердца и увеличением NT-proBNP >125 пг/мл в соответствии с Российскими рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Научно-практическим Советом Минздрава России, была определена лишь у 83 (55,3%) пациентов, причем у 73 (88,0%) — с сохраненной и про-

межуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [8]. С учетом наличия среди больных, включенных в исследование, преимущественно ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ и такой коморбидной патологии, как низкий индекс массы (20,9 [17,8; 22,4]), ХБП (22,9%), фибрилляция предсердий (3,6%), которая может самостоятельно влиять на уровень NT-proBNP, больные были разделены на 3 группы в зависимости от его концентрации в крови [9, 10]. В первую группу было включено 54 больных, концентрация NT-proBNP в крови у которых была в диапазоне 125–700 пг/мл, во вторую группу — 12 пациентов с концентрацией NT-proBNP в крови 701–1500 пг/мл, в третью группу — 17 обследуемых с концентрацией NT-proBNP в крови >1500 пг/мл.

Критериями не включения в исследование были наличие острого коронарного синдрома давностью <3 мес., инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью до 3 мес., острая СН или декомпенсированная ХСН, злокачественные новообразования, психические заболевания, препятствующие подписанию добровольного информированного согласия.

Концентрация NT-proBNP в плазме крови определялась с использованием реактивов “Вектор Бест” (Россия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Клиническую симптоматику ХСН и функциональные классы (ФК) оценивали в соответствии со шкалой оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева (ШОКС) и тестом 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Структурно-функциональное состояние сердца определялось по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ. ФВ ЛЖ определялась методом Simpson. Сниженной считалась ФВ ЛЖ <40%, промежуточной — 40–49%, сохраненной — 50% и выше. Диастолическая дисфункция ЛЖ определялась по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного и импульсно-волнового доплера, а также тканевой доплерографии. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) подтверждалась увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у мужчин >115 г/м², у женщин >95 г/м².

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 13.0. Проведен анализ распределений признаков по Колмогорову-Смирнову и Шапиро-Уилку. При распределении количественных признаков, отличающемся от нормального, показатели были представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [LQ; UQ]). При наличии согласия с нормальным распределением количественных признаков рассчитывались среднеарифметическое значение и среднеквадратичное

отклонение ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты проявления признака и частоты выявления признака в процентах (%). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для сравнения показателей между тремя группами использовались параметрические и непараметрические методы: критерий Ньюмена-Кейлса, Краскела-Уоллиса, χ^2 . При попарном сравнении групп применялись критерий Манна-Уитни и χ^2 , при этом критическое значение уровня статистической значимости принималось <0,017. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Для оценки тесноты связи между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. Для изучения взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и статистически значимо отличающимися показателями между группами были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. При составлении таблиц сопряженности также определены отношения шансов (ОШ), RR, чувствительность, специфичность и 95% ДИ для этих показателей.

Результаты

Сравнение демографических, анамнестических и клинических показателей пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых представлено в таблице 1.

По мере увеличения NT-proBNP у ВИЧ-инфицированных больных статистически значимо увеличивалась частота хронических вирусных гепатитов В и С, перенесенного инфекционного эндокардита, тромбоэмболических осложнений (ТЭО), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии и воспалительных заболеваний. По остальным клинико-анамнестическим и демографическим показателям группы статистически значимо не отличались.

При проведении корреляционного анализа выявлены сильной степени зависимости прямые взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и частотой вирусного гепатита В и С ($r=0,766$; $p<0,001$), а также частотой инфекционного эндокардита в анамнезе ($r=0,589$; $p<0,001$), средней степени зависимости между уровнем NT-proBNP и частотой ТЭО в анамнезе ($r=0,322$; $p=0,024$), а также частотой ХОБЛ ($r=0,322$; $p=0,016$), частотой пневмонии при госпитализации ($r=0,381$; $p=0,004$), частотой воспали-

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатели	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Возраст, лет	36,0 [32,0; 40,0]	35,0 [35,0; 38,0]	38,0 [34,0; 40,0]	0,570	0,724	0,282	0,597
Пол, мужской, n (%)	34 (63,0)	6 (50,0)	9 (52,9)	0,761	0,011	0,875	0,460
Курение, n (%)	34 (63,0)	8 (66,7)	14 (82,4)	0,313	0,809	0,330	0,136
Алкоголизм, n (%)	13 (24,1)	5 (41,7)	7 (41,2)	0,104	0,215	0,978	0,171
Наркопотребление, n (%)	41 (76,0)	10 (83,3)	16 (94,1)	0,219	0,579	0,347	0,100
ИМТ, кг/м ²	20,360 [18,658; 23,505]	21,500 [17,950; 23,390]	20,408 [19,410; 20,980]	0,787	0,674	0,746	0,557
САД офисное, мм рт.ст.	124,88±17,49	126,90±22,56	134,52±28,00	0,320	0,658	0,585	0,122
ДАД, офисное, мм рт.ст.	76,77±13,41	79,40±18,69	84,35±21,95	0,380	0,834	0,471	0,172
ИБС, стенокардия напряжения, n (%)	4 (7,4)	0 (0)	2 (11,8)	0,541	0,330	0,218	0,573
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,588	0,498	-	0,420
КШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,770	0,634	-	0,572
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	9 (16,7)	2 (16,7)	5 (29,4)	0,569	1,000	0,424	0,249
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	2 (11,8)	0,124	0,634	0,218	0,076
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	2 (3,7)	0 (0)	1 (5,9)	0,735	0,498	0,406	0,733
Сахарный диабет, n (%)	5 (9,3)	0 (0)	1 (5,9)	0,532	0,272	0,372	0,662
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	18 (33,4)	3 (25,0)	11 (64,7)	0,124	0,575	0,035	0,021
Хронический вирусный гепатит В и С, n (%)	30 (55,6)	6 (50,0)	16 (94,2)	0,011	0,971	0,022	0,010
Цирроз, n (%)	8 (14,8)	2 (16,7)	7 (41,2)	0,060	0,778	0,319	0,048
Хронический панкреатит, n (%)	14 (25,9)	4 (33,3)	5 (29,4)	0,861	0,871	0,856	0,976
Инфекционный эндокардит в анамнезе, n (%)	5 (9,3)	0 (0)	7 (41,2)	0,002	0,650	0,035	0,008
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	5 (29,4)	0,007	0,945	0,119	0,024
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	18 (33,4)	7 (58,3)	12 (70,6)	0,016	0,199	0,774	0,016
Пневмония при госпитализации, n (%)	8 (14,8)	1 (8,3)	9 (52,9)	0,002	0,900	0,037	0,004
Воспалительные заболевания при госпитализации, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	6 (35,3)	0,002	0,945	0,065	0,006
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	27 (50,0)	6 (50,0)	9 (52,9)	0,790	1,000	0,875	0,832
Прием АРТ, n (%)	7 (13,0)	3 (25,0)	0 (0)	0,070	0,292	0,029	0,117
Анемия, n (%)	35 (64,9)	9 (75,0)	12 (70,6)	0,365	0,498	0,050	0,040
Тромбоцитопения, n (%)	19 (35,2)	5 (41,7)	11 (64,7)	0,160	0,672	0,219	0,031

Сокращения: АРТ — антиретровирусная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

тельных заболеваний при госпитализации ($r=0,381$; $p=0,006$).

Результаты сравнения медикаментозного лечения по группам обследуемых представлены в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой разнице между группами в частоте применения диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. По остальным лекарственным препаратам статистически значимых различий в частоте назначений между группами не было найдено.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней силы прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и частотой применения диуретиков ($r=0,437$; $p=0,002$), а также частотой назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($r=0,346$; $p=0,009$).

Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых, представлены в таблице 3.

Среди больных ВИЧ-инфекцией и ХСН частота сохраненной ФВ ЛЖ составила 62,7%, промежуточной — 25,3%, сниженной — 12,0% ($p_{mg}<0,001$). По мере увеличения NT-proBNP отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ.

Полученные результаты, также свидетельствующие о наличии статистически значимых различий между группами по тяжести ХСН, оцененной по ШОКС, результатам ТШХ, ФК ХСН, а также по ИММЛЖ. Группы статистически значимо не отличались по показателям диастолической функции ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа выявлены средней степени зависимости прямые взаимо-

Таблица 2

**Структура медикаментозного лечения у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатели	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Диуретики, n (%)	3 (5,6)	3 (25,0)	7 (41,2)	0,002	0,039	0,366	0,002
иАПФ, n (%)	14 (26,0)	2 (16,7)	6 (35,3)	0,630	0,223	0,269	0,453
АРА, n (%)	2 (3,7)	1 (8,3)	3 (17,6)	0,175	0,532	0,473	0,050
Бета-блокаторы, n (%)	7 (13,0)	1 (8,3)	4 (23,5)	0,575	0,656	0,286	0,293
АМКР, n (%)	14 (26,0)	3 (25,0)	11 (64,7)	0,011	0,947	0,035	0,003
Антикоагулянты, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (5,9)	0,538	0,631	0,392	0,389
ИПП, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	5 (29,4)	0,210	0,634	0,038	<0,001
Статины, n (%)	0 (0,0)	4 (30,0)	0 (0)	-	<0,001	0,010	-
НПВС, n (%)	23 (42,6)	0 (0)	5 (29,4)	0,392	0,005	0,038	0,332
Антибиотики, n (%)	38 (70,4)	3 (25,0)	12 (70,6)	0,864	0,003	0,015	0,986
Препараты железа, n (%)	10 (18,5)	1 (8,3)	4 (23,5)	0,608	0,392	0,286	0,650
Аспирин, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	2 (11,8)	0,124	0,634	0,218	0,076
НИОТ, n (%)	9 (16,7)	3 (25,0)	1 (5,9)	0,356	0,498	0,141	0,265
ННИОТ, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0,433	0,403	-	0,321
ИП, n (%)	6 (11,2)	3 (25,0)	1 (5,9)	0,278	0,205	0,141	0,528

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИП — ингибиторы протеазы, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, P_{mg} — мультигрупповое.

Таблица 3

**Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатель	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ЧСС покоя, уд./мин	84,69±14,44	88,76±20,19	89,30±18,86	0,460	0,276	0,766	0,294
ТШХ, м	410 [375; 500]	275 [178; 375]	350 [250; 400]	0,010	0,019	0,874	0,014
ШОКС, баллов	5,1 [4,2; 7,4]	7,3 [4,9; 6,8]	8,2 [6,1; 8,9]	0,002	0,016	0,377	<0,001
ФК ХСН	2,2 [1,7; 2,4]	2,8 [2,4; 3,1]	3,0 [2,8; 3,2]	<0,001	<0,001	0,097	<0,001
ФВ ЛЖ, %	56,65±11,41	59,33±9,54	45,81±12,57	0,005	0,490	0,006	0,004
ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	12 (22,3)	1 (8,4)	8 (47,1)	0,057	0,273	0,026	0,047
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	2 (3,7)	1 (8,4)	7 (41,2)	<0,001	0,486	0,051	<0,001
Е/А ЛЖ	1,21 [0,99; 1,72]	1,21 [0,95; 1,52]	0,97 [0,85; 1,24]	0,250	0,503	0,069	0,158
IVRT ЛЖ, мс	87,01±24,39	113,12±34,84	103,50±48,43	0,170	0,132	0,603	0,380
Е/е'	5,82 [5,17; 7,09]	7,09 [5,87; 7,30]	12,30 [6,99; 17,00]	0,264	0,321	0,523	0,171
ИММЛЖ, г/м ²	135 [108; 164]	152 [127; 160]	184 [167; 200]	0,004	0,458	0,081	0,001
ГЛЖ, n (%)	27 (50,0)	7 (58,4)	12 (70,6)	0,120	0,601	0,494	0,136
ИОЛП, мл/м ²	18,98 [14,65; 27,94]	24,42 [18,47; 40,55]	20,90 [17,97; 36,05]	0,264	0,236	0,608	0,335
NT-proBNP, пг/мл	286,41 [180,20; 423,94]	1023,96 [937,99; 1132,90]	2191,70 [2138,00; 2750,12]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, P_{mg} — мультигрупповое.

связи между уровнем NT-proBNP и ШОКС ($r=0,472$; $p<0,001$), а также ИММЛЖ ($r=0,441$; $p<0,001$), средней степени зависимости обратная взаимосвязь с ТШХ ($r=-0,479$; $p=0,016$).

Результаты лабораторных исследований по группам обследуемых представлены в таблице 4.

Получены статистически значимые различия между группами по концентрации в сыворотке крови мочевины, общего билирубина, креатинина, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по частоте снижении кластера 4 дифференциации антигенов (CD4) <200 кл/мкл, частоте снижения тромбоцитов

Таблица 4

**Показатели лабораторных исследований у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатели	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа 3 (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1 [4,3; 6,2]	5,0 [4,7; 5,6]	5,0 [3,8; 6,2]	0,810	0,877	0,779	0,826
Мочевина, ммоль/л	5,0 [3,8; 8,1]	4,2 [3,8; 5,1]	17,8 [9,2; 30,9]	0,006	0,635	0,018	<0,001
АЛТ, ед./л	27,0 [20,4; 39,5]	24,5 [17,0; 52,2]	27,3 [22,4; 63,1]	0,772	0,988	0,859	0,599
АСТ, ед./л	38,4 [23,3; 63,8]	56,2 [40,4; 114,7]	48,2 [32,4; 115,3]	0,164	0,052	0,645	0,145
Na ⁺ , ммоль/л	142 [138; 146]	142 [137; 152]	140 [135; 142]	0,345	0,863	0,767	0,103
K ⁺ , ммоль/л	4,1 [3,7; 4,5]	3,8 [3,1; 4,3]	4,7 [3,5; 4,9]	0,312	0,038	0,101	0,628
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 [10,4; 12,9]	10,5 [9,8; 25,0]	28,3 [13,1; 69,7]	0,001	0,181	0,134	<0,001
Креатинин, ммоль/л	85 [67; 99]	85 [65; 103]	231 [168; 383]	<0,001	0,195	0,009	<0,001
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	96 [77; 113]	100,00 [83,00; 105,00]	22,00 [17,00; 39,00]	<0,001	0,110	0,006	<0,001
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	6 (11,2)	3 (25)	10 (58,9)	<0,001	0,204	0,071	<0,001
СОЭ, мм/ч	40 [20; 60]	42 [20; 60]	56 [24; 67]	0,473	0,895	0,169	0,291
CD4 кл/мкл	150 [50; 300]	122 [16; 260]	90 [21; 230]	0,470	0,579	0,721	0,298
CD4 <200 кл/мкл	31 (57,4)	6 (50,0)	16 (94,1)	0,013	0,884	0,022	0,013
СРБ, мг/л	29 [12; 96]	26 [14; 82]	70 [12; 176]	0,295	0,130	0,459	0,454
СРБ >10 мг/л	15 (27,8)	8 (66,7)	6 (35,3)	0,039	0,027	0,198	0,774
Тромбоциты, тыс./мкл	194 [133; 300]	138 [100; 285]	125 [40; 164]	0,035	0,459	0,185	0,010
Тромбоциты <100 тыс./мкл, n (%)	6 (11,2)	2 (16,7)	7 (41,2)	0,032	0,965	0,319	0,015
Гемоглобин, г/л	96,9±27,7	89,1±18,2	91,0±26,5	0,569	0,390	0,926	0,446

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, CD — кластер дифференциации антигенов, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, P_{mg} — мультигрупповое.

Таблица 5

**ОШ и RR развития тяжелой ХСН (NT-proBNP >1500 пг/мл) у ВИЧ-инфицированных больных
в зависимости от наличия дополнительных ФР (n=71)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	RR	95% ДИ	Чувствительность, 95% ДИ, %	Специфичность, 95% ДИ, %
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	19,2	4,3-95,6	6,4	2,7-14,0	66,7 [4,8; 81,5]	90,7 [83,5; 95,6]
Наличие хронических вирусных гепатитов В и/или С	12,8	1,6-281,2	1,7	1,2-1,9	34,8	96,0
Наличие ИЭ в анамнезе	6,9	1,5-32,4	4,4	1,4-14,3	58,4 [30,8; 81,8]	83,1 [77,5; 87,9]
Наличие ТЭО в анамнезе	7,1	1,2-44,8	5,3	1,2-26,4	62,6 [27,4; 89,3]	81,0 [76,5; 84,4]
ХОБЛ	4,8	1,3-18,8	2,1	1,2-3,2	40,1 [26,7; 50,0]	87,9 [78,1; 95,0]
Пневмонии при госпитализации	6,5	1,7-26,3	3,6	1,5-8,1	53,0 [31,4; 71,9]	85,2 [78,4; 91,2]
Воспалительные заболевания при госпитализации	9,8	1,8-60,3	6,7	1,6-31,9	66,7 [32,9; 90,5]	83,1 [78,4; 86,4]
CD4 <200 кл/мкл	11,9	1,5-260,9	1,6	1,1-1,8	34,1 [26,2; 36,1]	95,9 [80,5; 99,8]
Тромбоциты <100 тыс./мкл	5,6	1,3-24,7	3,7	1,2-10,7	53,9 [28,2; 77,2]	82,8 [77,1; 88,0]

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДИ — доверительный интервал, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, CD4 — кластер дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, RR — относительный риск.

<100 тыс./мкл, концентрации С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и концентрацией мочевины в крови ($r=0,368$; $p=0,011$), а также сильной степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и концентрацией креа-

тинина в сыворотке крови ($r=0,591$; $p=0,037$), а также билирубина ($r=0,589$; $p=0,002$), сильной степени зависимости обратная взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и СКФ ($r=0,600$; $p=0,004$). Кроме этого, выявлена обратная зависимость средней силы между уровнем NT-proBNP и числом клеток CD4 <200 тыс./мкл ($r=-0,331$; $p=0,013$), а также числом тромбоцитов <100 тыс./мкл ($r=-0,295$; $p=0,030$), пря-

мая средней силы взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и СРБ >10 мг/л ($r=0,315$; $p=0,027$).

Рассчитаны ОШ и RR развития тяжелой ХСН при концентрации NT-proBNP >1500 пг/мл у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия дополнительных ФР, статистически значимо отличающихся между группами (табл. 5). Выявлено 9 ФР развития тяжелой ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, включающих наличие хронических вирусных гепатитов В и/или С, ХБП, инфекционного эндокардита и ТЭО в анамнезе, ХОБЛ, пневмонии и воспалительных заболеваний при госпитализации, тромбоцитопении, снижения количества CD4 клеток <200 в 1 мкл.

Обсуждение

Как и у больных ХСН без вирусных заболеваний, нами были подтверждены данные о том, что чем выше концентрация NT-proBNP у больных ВИЧ-инфекцией, в т.ч. при сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, тем тяжелее у них клиническая симптоматика недостаточности кровообращения и ниже толерантность к физической нагрузке [3].

У больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в нашем исследовании статистически чаще регистрировалась сохраненная ФВ ЛЖ, что отражает, по-видимому, вклад такой коморбидной патологии, как ГЛЖ, ХОБЛ, ХБП, частота которых статистически значимо увеличивалась по мере увеличения NT-proBNP. По данным Sinha A, et al. (2020) ВИЧ-инфекция является фактором риском развития ХСН как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ, и может быть связана с применением АРТ [4]. Авторы показали, что частота дисфункции ЛЖ у больных с ВИЧ-инфекцией составила лишь 5%. Вклад ГЛЖ в развитии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у ВИЧ-инфицированных больных показан в обзоре Hsue PY, et al. (2017) [11]. В нашем исследовании у больных ВИЧ ИММЛЖ также статистически значимо увеличивался по мере увеличения НУП, тем не менее статистически значимых различий по частоте встречаемости ГЛЖ между группами не было выявлено. Ассоциация ХБП и ХСН хорошо известна. В настоящее время получены доказательства того, что и у больных ВИЧ-инфекцией по мере снижения СКФ увеличивается риск развития тяжелой ХСН в большей степени с сохраненной ФВ ЛЖ [12]. Каждый десятый больной с ВИЧ-инфекцией страдает ХОБЛ [13]. Хорошо известны данные о том, что ХОБЛ является ФР развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [14]. Информации о том, что ХОБЛ является предиктором тяжелой ХСН у больных ВИЧ в литературе не найдено.

В нашем исследовании частота вирусных гепатитов В и С взаимосвязана с увеличением NT-proBNP у ВИЧ-инфицированных больных ХСН. Ассоциация вирусного гепатита С и фиброза печени была най-

дена у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН с сохраненной, но не со сниженной ФВ ЛЖ, в исследовании So-Armah KA, et al. (2020) [15]. Авторы определили, что среди 108708 мужчин у 4% регистрируется фиброз на фоне ВИЧ-инфекции или вирусного гепатита С, который увеличивает риск ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на 70% (95% ДИ 1,3-2,3). Тем не менее, есть данные о том, что при наблюдении за больными с антителами к вирусному гепатиту С в течение 20 лет у 17% больных отмечается снижение ФВ ЛЖ $<50\%$ и увеличивается риск неблагоприятного прогноза [16].

Мы также предполагаем, что пневмония, выявленная в нашем исследовании при госпитализации у 21,7% больных ВИЧ-инфекцией, может быть ФР развития тяжелой ХСН. Имеются данные о том, что у 7,8% больных с пневмонией во время госпитализации развивается СН, ФР которой являются не только пожилой возраст и наличие заболевания сердца, но и бактериемия и септический шок [17]. По данным проспективного контролируемого исследования в течение 9,9 лет после пневмонии у 11,9% больных развивается ХСН [18]. В сравнении с группой пациентов без пневмонии в анамнезе риск развития ХСН после пневмонии увеличивается на 61% (95% ДИ 1,44-1,81).

У каждого третьего больного в нашем исследовании был выявлен уровень СРБ >10 мг/л, что связано, как мы предполагаем, не только с воспалительными заболеваниями, регистрируемыми при госпитализации, но и с постоянной иммунной активацией и системным воспалением при ВИЧ-инфекции, несмотря на высокую активность АРТ, как считают Savvoulidis P, et al. (2019) [19].

В нашем исследовании у 18,1% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН регистрируется тяжелая тромбоцитопения <100 тыс./мкл. Хорошо известен факт, что у больных с ВИЧ-инфекцией риск тромбоцитопении в 2,7 раза выше, чем у пациентов без данной патологии [20]. Развитие тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции связано как с применением АРТ, так и с подавлением активности костного мозга из-за проникновения инфекционных агентов или злокачественных клеток. Механизмы, обеспечивающие развитие тромбоцитопении при ХСН, изучены недостаточно. Но имеются данные о том, что при наличии тяжелой тромбоцитопении у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ увеличивается риск смерти в течение года на 84% (95% ДИ 1,33-2,56, $p<0,001$) [21].

Взаимосвязь ВИЧ-инфекции и ХСН с высокой частотой развития ТЭО подтверждена в нашем исследовании и согласуется с данными других авторов [22].

В нашем исследовании была найдена зависимость между снижением количества CD4 клеток в 1 мкл и увеличением NT-proBNP. Мы предположили, что

тяжесть ВИЧ-инфекции связана с риском развития тяжелой ХСН. Этот вывод подтверждается данными Schuster C, et al. (2017) [23]. Исследователи показали, что даже у больных без симптомов ХСН при наличии ВИЧ-инфекции без приема АРТ снижение количества клеток CD4 в 1 мкл взаимосвязано с НУП в диапазоне значений, не превышающих диагностический порог ХСН ($r=-0,31$; $P<0,001$). Авторы рассматривают НУП как суррогатные маркеры миокардиальной дисфункции у больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение

У больных ВИЧ-инфекцией с клиническими симптомами недостаточности кровообращения частота верификации диагноза ХСН в соответствии с Российскими рекомендациями (2020) по данным концентрации NT-proBNP и ЭхоКГ-показателям, отражающим структурно-функциональные изменения сердца, составляет 55,3%. У 62,7% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН регистрируется сохраненная ФВ ЛЖ. По мере увеличения NT-proBNP у больных ВИЧ снижается ФВ ЛЖ, нарастает ФК ХСН и частота коморбидной патологии. Среди коморбидных заболеваний и состояний выявлено 9 ФР развития тяжелой ХСН при NT-proBNP >1500 пг/мл. При на-

личии ХБП и воспалительных заболеваний при госпитализации RR развития тяжелой ХСН у больных ВИЧ-инфекцией увеличен более чем в 6 раз, при наличии ТЭО — в 5,3 раза, инфекционного эндокардита — в 4,4 раза, пневмонии при госпитализации и тяжелой тромбоцитопении — более чем в 3,5 раза, ХОБЛ — в 2,1 раза, хронических вирусных гепатитов В и/или С — в 1,7 раза. По мере утяжеления ВИЧ-инфекции (CD4 <200 кл/мкл) риск тяжелой ХСН возрастает в 1,6 раза.

Ограничением проведенного исследования является тот факт, что в работе не оценивались ранние маркеры повреждения миокарда (галектин-3, sST2, микро-рибонуклеиновая кислота-27), которые могли бы подтвердить наличие ХСН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

Определение уровня НУП для диагностики ХСН у больных, инфицированных ВИЧ, с учетом высокой частоты встречаемости среди них ФР, влияющих на увеличение НУП, является перспективным направлением для дальнейшей работы.

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

Литература/References

- Alonso A, Barnes AE, Guest JL, et al. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012241. doi:10.1161/JAHA.119.012241.
- Feinstein MJ, Stevenson AB, Ning H, et al. Adjudicated Heart Failure in HIV-Infected and Uninfected Men and Women. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(21):e009985. doi:10.1161/JAHA.118.009985.
- Alvi RM, Afshar M, Neilan AM, et al. Heart failure and adverse heart failure outcomes among persons living with HIV in a US tertiary medical center. *Am Heart J.* 2019;210:39-48. doi:10.1016/j.ahj.2019.01.002.
- Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(2):134-41. doi:10.1016/j.pcad.2020.01.002.
- Bansal N, Hyre Anderson A, Ning H, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):946-56. doi:10.1681/ASN.2014.010108.
- Ergatoudes C, Schaefelberger M, Andersson B, et al. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(9):1025-33. doi:10.1007/s00392-019-01430-0.
- Murphy CA, Fitch KV, Feldpausch M, et al. Excessive Adiposity and Metabolic Dysfunction Relate to Reduced Natriuretic Peptide During RAAS Activation in HIV. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1558-65. doi:10.1210/je.2017-02198.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, 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). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Cao J, Jin XJ, Zhou J, et al. Prognostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide on all-cause mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2019;47(11):875-81. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.005.
- Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(6):534-9. doi:10.1097/COH.0000000000000409.
- Olalla J, Crespo E, De la Torre J, et al. Factors related to NT-proBNP levels in HIV patients aged over 40 years. *AIDS Res Ther.* 2015;12:17. doi:10.1186/s12981-015-0058-7.
- Risso K, Guillouet-de-Salvador F, Valerio L, et al. COPD in HIV-Infected Patients: CD4 Cell Count Highly Correlated. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169359. doi:10.1371/journal.pone.0169359.
- Eriksson B, Wändell P, Dahlström U, et al. Comorbidities, risk factors and outcomes in patients with heart failure and an ejection fraction of more than or equal to 40% in primary care- and hospital care-based outpatient clinics. *Scand J Prim Health Care.* 2018;36(2):207-15. doi:10.1080/02813432.2018.1459654.
- So-Armah KA, Lim JK, Lo Re V 3rd, et al. FIB-4 stage of liver fibrosis is associated with incident heart failure with preserved, but not reduced, ejection fraction among people with and without HIV or hepatitis C. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(2):184-91. doi:10.1016/j.pcad.2020.02.010.
- Konno R, Tatebe S, Sugimura K, et al. Effects of Hepatitis C Virus Antibody-Positivity on Cardiac Function and Long-Term Prognosis in Patients With Adult Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2018;122(11):1965-71. doi:10.1016/j.amjcard.2018.08.045.
- Rombauts A, Abelenda-Alonso G, Cámara J, et al. Host- and Pathogen-Related Factors for Acute Cardiac Events in Pneumococcal Pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa522. doi:10.1093/ofid/ofaa522.
- Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ.* 2017;356:j413. doi:10.1136/bmj.j413.
- Savvoulidis P, Butler J, Kalogeropoulos A. Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients With HIV Infection. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):299-309. doi:10.1016/j.cjca.2018.10.009.
- Akdag D, Knudsen AD, Thudium RF, et al. Increased Risk of Anemia, Neutropenia, and Thrombocytopenia in People With Human Immunodeficiency Virus and Well-Controlled Viral Replication. *J Infect Dis.* 2019;220(11):1834-42. doi:10.1093/infdis/jiz394.
- Mojadidi MK, Galeas JN, Goodman-Meza D, et al. Thrombocytopenia as a Prognostic Indicator in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Heart Lung Circ.* 2016;25(6):568-75. doi:10.1016/j.hlc.2015.11.010.
- Ueyama H, Takagi H, Briassoulis A, et al. Meta-Analysis of Antithrombotic Strategies in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Sinus Rhythm. *Am J Cardiol.* 2020;127:92-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.04.007.
- Schuster C, Binder C, Strassl R, et al. Impact of HIV infection and antiretroviral treatment on N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide as surrogate of myocardial function. *AIDS.* 2017;31(3):395-400. doi:10.1097/QAD.0000000000001350.

Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах

Бойцов С. А.¹, Голухова Е. З.², Драпкина О. М.³, Зайратьянц О. В.⁴, Самородская И. В.³, Семёнов В. Ю.²

Различия показателей смертности между Москвой и Санкт-Петербургом (СПб) требуют изучения.

Цель. Ранжирование и сравнение смертности населения от причин, входящих в класс болезней системы кровообращения (БСК), в Москве и СПб в 2015 и 2018 гг.

Материал и методы. Данные о численности населения и числе умерших по Краткой номенклатуре причин смерти Росстата (КНПСР). 11 из 35 строк номенклатуры, относящихся к БСК, представлены 4-значными кодами международной классификации болезней (МКБ), остальные представлены группами, включающими разные 3- и/или 4-значные коды. Стандартизованные коэффициенты смертности (КСК) рассчитывали на основе Европейского стандарта. Сравнение разности КСК между Москвой и СПб в 2015 и 2018 гг. выполнено с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты. Доля БСК в КСК от всех причин в обоих городах составляет ~50%. Статистически значимых различий в динамике разности КСК (2018-2015 гг) между Москвой и СПб по 35 наименованиям из класса БСК не выявлено. Первые 3 ранговых места в структуре БСК и в Москве, и в СПб занимали атеросклеротическая болезнь сердца, прочие формы хронической ишемической болезни сердца, инфаркт мозга; в 2015 г их доля составила 58,3% и 48,9%; в 2018 г 52,7% и 58,7%. Другие причины существенно варьировали по уровню КСК и рангам в разные годы, что, вероятно, связано с разными подходами к определению кода первоначальной причины смерти. КСК и вклад от инфаркта миокарда в смертность от БСК снизились, но полученные данные не исключают «перетока смертей» в другие коды причин смерти. Корректный анализ смертности от БСК затрудняет наличие в МКБ недостаточно четких терминологических определений «заболеваний», устаревшая концепция «первоначальной причины смерти» (на фоне мультиморбидной патологии) и объединение в КНПСР строк с несколькими кодами МКБ.

Заключение. Различия в смертности от БСК между Москвой и СПб сохраняются. Для понимания причин смертности населения и разработки эффективных программ по ее снижению необходимо устранение выявленных дефектов.

Ключевые слова: мегаполис, болезни системы кровообращения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, стандартизованный коэффициент смертности.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Голухова Е. З. — д.м.н., профессор, академик РАН, и.о. директора, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Зайратьянц О. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-3606-3823, Самородская И. В. — г.н.с., д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-9320-1503, Семёнов В. Ю.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0278-5652.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
semenov.opora@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АБС — атеросклеротическая болезнь сердца, БСК — болезни системы кровообращения, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ — международная классификация болезней, ППС — первоначальная причина смерти, КСК — стандартизованный коэффициент смертности, СПб — Санкт-Петербург.

Рукопись получена 05.08.2020

Рецензия получена 12.09.2020

Принята к публикации 18.09.2020



Для цитирования: Бойцов С. А., Голухова Е. З., Драпкина О. М., Зайратьянц О. В., Самородская И. В., Семёнов В. Ю. Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4048. doi:10.15829/1560-4071-2021-4048

Cardiovascular mortality rate in Moscow and St. Petersburg in 2015 and 2018

Boytsov S. A.¹, Golukhova E. Z.², Drapkina O. M.³, Zayratyants O. V.⁴, Samorodskaya I. V.³, Semenov V. Yu.²

The differences in mortality rates between Moscow and St. Petersburg require study. **Aim.** Ranking and comparison of cardiovascular mortality in Moscow and St. Petersburg in 2015 and 2018.

Material and methods. Data on the population and mortality rates was assessed according to the Brief nomenclature of causes of death of Federal State Statistic Service. Eleven out of 35 nomenclature lines related to cardiovascular disease (CVD) are represented by 4-digit ICD codes, the rest are represented by groups with 3- and/or 4-digit codes. Standardized mortality rates (SMRs) were calculated based on the European standard. Comparison of SMR differences between Moscow and St. Petersburg in 2015 and 2018 was carried out using the nonparametric Wilcoxon test.

Results. The proportion of CVD in all-cause SMR in both cities is about 50%. There were no significant differences in SMR (2018-2015) between Moscow and

St. Petersburg for 35 CVDs. The first 3 ranking places in the CVD pattern both in Moscow and St. Petersburg were occupied by CAD, different types of chronic CAD, and stroke. In 2015, their proportion was 58,3% and 48,9% and in 2018, 52,7% and 58,7%. Other causes varied significantly in relation to SMR and ranks in different years, which is probably due to different approaches to determining the code of death cause. The SMR and myocardial infarction contribution to cardiovascular mortality decreased.

Conclusion. Differences in cardiovascular mortality between Moscow and St. Petersburg remain. To understand the mortality causes and to develop effective programs to reduce it, it is necessary to eliminate the identified defects.

Key words: metropolis, cardiovascular diseases, cardiovascular mortality, standardized mortality rate.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
semenov.opora@gmail.com

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Zayratyants O. V. ORCID: 0000-0003-3606-3823, Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Semenov V. Yu. * ORCID: 0000-0002-0278-5652.

Received: 05.08.2020 **Revision Received:** 12.09.2020 **Accepted:** 18.09.2020

For citation: Boytsov S. A., Golukhova E. Z., Drapkina O. M., Zayratyants O. V., Samorodskaya I. V., Semenov V. Yu. Cardiovascular mortality rate in Moscow and St. Petersburg in 2015 and 2018. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4048. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4048

Болезни системы кровообращения (БСК) привлекают большое внимание врачей, политиков и граждан. В России реализуются программы, направленные на профилактику развития БСК, их осложнений и повышение эффективности лечения.

Одним из показателей эффективности считается снижение смертности от БСК. Однако существующие проблемы кодирования причин смерти, включая установление первоначальных причин смерти (ППС) при и в результате БСК, препятствуют корректной оценке происходящих процессов [1]. Особое внимание привлекает сопоставление показателей смертности в Москве и Санкт-Петербурге (СПб) [2]. Проведенное сравнение стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) за 2015г [3] выявило значительное превышение СКС в СПб по сравнению с Москвой, что могло быть обусловлено различиями в климате, в уровне жизни граждан, в организации медицинской помощи и рядом других факторов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось ранжирование и сравнение смертности населения от причин, входящих в класс БСК, в Москве и СПб в 2015 и 2018гг.

Материал и методы

Использованы данные Росстата за 2015 и 2018гг о смертности населения по форме С51 “Смерти по полу и однолетним возрастным группам” и о среднегодовой численности населения по одногодичным возрастным группам по полу и возрасту в Москве и СПб. Проанализированы все причины смерти класса БСК, основанные на рекомендациях международной классификации болезней (МКБ) и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. В открытом доступе нет данных по умершим на основании всех 4-значных кодов МКБ. Данные предоставляются на основании Краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР), в соответствии с которой часть кодов МКБ объединены в одну строку. Из 35 строк КНПСР, относящихся к БСК, 11 представлены четырехзначными кодами, остальные включают разные трех- и/или четырехзначные коды. Сравнение смертности проводили на основании СКС, рассчитанных по Европейскому стандарту пря-

мым методом стандартизации, на 100 тыс. населения. Расчёты осуществляли с помощью специальной программы ФГБУ “НМИЦ ТПМ”. По каждой строке КНПСР была определена разность СКС между Москвой и СПб в 2015 и 2018гг. Сравнение разностей СКС выполнено с помощью непараметрического критерия Уилкоксона с оценкой разности медиан по методу Ходжеса-Лемана.

Результаты

Доля БСК в СКС от всех причин составила в Москве в 2015г 48%, в 2018г — 49,4%, в СПб — 53,1% и 52,8%. В целом в СПб суммарный СКС от БСК в 2018г, как и в 2015г, был выше, чем в Москве на 26,4% и 33,0%, соответственно (табл. 1).

В 2015г в Москве по 16 (в 2018г по 17) строкам КНПСР СКС был выше, чем в СПб, по 19 — ниже (в 2018г — по 17, по одной причине различий не было). Статистически значимых различий по разности СКС от БСК в 2015 и 2018гг не было ($p=0,1$; среднее значение разности 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) от -0,105 до -2,55). Наиболее выраженные различия установлены при: “Атеросклеротическая болезнь сердца (АБС)”, “Прочие формы хронической ишемической болезни сердца (ИБС)”, “Другие формы острой ИБС”, “Кардиомиопатия неуточненная”.

Первые 3 ранговых места по СКС от БСК были одинаковы в обоих городах. В структуре СКС от БСК они составили в Москве в 2015г 58,3%, в 2018г — 52,7%, в СПб — 48,9% и 58,7%.

Первое место занимала “АБС”, второе — “Прочие формы хронической ИБС”. В СПб доля АБС возросла в 2018г в 2 раза, составив 40,4%, доля второй причины снизилась почти в 2 раза, составив 9,2% среди всех СКС от БСК. В Москве СКС от АБС снизился почти в 1,5 раза, доля СКС от “Прочих форм хронической ИБС” увеличилась. Эти 2 причины в 2015 и 2018гг в обоих городах составляли 99% от всех хронических форм ИБС.

3-е ранговое место занял инфаркт мозга. Несмотря на различия в величине СКС его доля от всех БСК была примерно одинакова в обоих городах с более значимым снижением в СПб в 2018г.

“Острый инфаркт миокарда (ИМ)” в структуре СКС от БСК занял в Москве в 2015г 7-е, в 2018г 8-е место, в СПб 5-е место оба года. Ещё ниже находился “Повторный ИМ”: 9-е и 12-е места в Москве; 10-е и 12-е в СПб. Доля ИМ в структуре ИБС составила в Москве 12% и 10%, в СПб — 16% и 11,9%, соответственно.

4-е ранговое место в СПб в 2015г занимали “Другие формы острой ИБС” с величиной СКС, почти равной СКС от ИМ и в 10 раз превышающей СКС в Москве, где эта причина в 2015 и 2018гг занимала 12 и 11 место.

В 10 ведущих причинах в Москве место “Повторного ИМ” заняла “Кардиомиопатия неуточненная”, поднявшаяся с 18-го места в 2015г на 6-е в 2018г. В 2015г СКС от данной причины в СПб был выше, чем в Москве, а в 2018г ниже почти в 200 раз (абсолютное число умерших в 2018г составило в Москве 2851, в СПб — 50). В СПб в первую десятку СКС вошла “Дегенерация миокарда” (10-е место в 2018г, 14-е в 2015г), вытеснившая “Повторный ИМ” с 10-го места в 2015г на 12-е в 2018г. В Москве “Дегенерация миокарда” в 2015г занимала 35-е место, в 2018г — 33-е.

Следует отметить, что в КНПСР среди причин смерти от БСК 12 “неопределённых”, т.е. не имеющих каких-либо чётких критериев прижизненного и посмертного диагноза или не рекомендованных МКБ в качестве ППС (например, “АБС”, “Атеросклероз”, “Церебральный атеросклероз”). Ещё 12 — причины, включающие несколько кодов МКБ из разных нозологических подгрупп (например, “Прочие болезни сердца”, “Другие формы острой ИБС”, “Другие болезни артерий, артериол и капилляров”). Кроме того, 16 причин содержат “неопределённые” слова: “другие”, “неуточненные”, “прочие”, “так описанная”, “другие и неуточненные”. Более того, КНПСР предусматривает в качестве причины смерти “Сердечную недостаточность неуточненную”, которую, согласно МКБ и рекомендациям патологоанатомов, устанавливать как ППС нельзя [4].

В число первых 10 мест в 2015г в Москве и СПб вошли 3 СКС от “неопределённых причин”, в 2018г в обоих городах — по 4. Ещё по 3 наименования в обоих городах в оба года составили СКС, включающие как конкретные диагнозы согласно МКБ, так и “неопределённые”.

Таблица 1

Показатели смертности от болезней системы кровообращения в Москве и СПб в 2015 и 2018гг

Коды МКБ	Наименование	Москва 2015			СПб 2015			Москва 2018			СПб 2018		
		СКС	Ранг	% от БСК	СКС	Ранг	% от БСК	СКС	Ранг	% от БСК	СКС	Ранг	% от БСК
I251	Атеросклеротическая болезнь сердца	98,50	1	29,2%	89,71	1	20,0%	68,44	1	21,4%	163,10	1	40,4%
I252-6,8	Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	57,88	2	17,2%	79,12	2	17,6%	67,26	2	21,1%	37,09	2	9,2%
I63	Инфаркт мозга	40,23	3	11,9%	50,56	3	11,3%	32,56	3	10,2%	36,51	3	9,1%
I10	Другие уточненные поражения сосудов мозга	29,82	4	8,8%	2,30	20	0,5%	30,83	4	9,7%	5,58	13	1,4%
I69	Последствия цереброваскулярных болезней	20,42	5	6,1%	18,62	9	4,2%	23,54	5	7,4%	13,07	8	3,2%
I61-I62	Внутричерепные кровоизлияния	16,72	6	5,0%	21,23	8	4,7%	14,43	7	4,5%	16,87	7	4,2%
I21	Острый инфаркт миокарда	14,49	7	4,3%	30,51	5	6,8%	11,84	8	3,7%	22,97	5	5,7%
I30-I41 I420-5,7,8 I43-I45 I460-9 I47-I49 I500-1 I510-4 I516-9	Прочие болезни сердца	10,10	8	3,0%	26,18	7	5,8%	8,50	9	2,7%	33,09	4	8,2%
I22	Повторный инфаркт миокарда	7,60	9	2,3%	10,79	10	2,4%	4,39	12	1,4%	5,92	12	1,5%
I71-I79	Другие болезни артерий, артериол и капилляров	6,52	10	1,9%	5,86	12	1,3%	7,08	10	2,2%	5,35	15	1,3%
I70	Атеросклероз	4,40	11	1,3%	5,61	13	1,3%	3,27	15	1,0%	5,52	14	1,4%
I20 I241-9	Другие формы острой ишемической болезни сердца	4,15	12	1,2%	45,33	4	10,1%	6,17	11	1,9%	13,03	9	3,2%
I13	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	3,97	13	1,2%	1,08	21	0,2%	2,74	17	0,9%	0,57	21	0,1%

Таблица 1. Продолжение

Коды МКБ	Наименование	Москва 2015			СПб 2015			Москва 2018			СПб 2018		
		СКС	Ранг	% от БСК	СКС	Ранг	% от БСК	СКС	Ранг	% от БСК	СКС	Ранг	% от БСК
I672	Церебральный атеросклероз	3,83	14	1,1%	26,87	6	6,0%	3,59	13	1,1%	18,38	6	4,6%
I426	Алкогольная кардиомиопатия	3,27	15	1,0%	10,02	11	2,2%	1,91	18	0,6%	6,56	11	1,6%
I11	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	2,87	16	0,8%	0,74	23	0,2%	3,41	14	1,1%	1,50	18	0,4%
I60	Субарахноидальное кровоизлияние	2,77	17	0,8%	3,14	17	0,7%	3,19	16	1,0%	3,07	17	0,8%
I429	Кардиомиопатия неуточненная	2,03	18	0,6%	3,08	18	0,7%	19,87	6	6,2%	0,80	20	0,2%
I05-I09	Хронические ревматические болезни сердца	1,74	19	0,5%	0,90	22	0,2%	1,37	20	0,4%	1,04	19	0,3%
I80-I82	Флебит и тромбофлебит, тромбозы и эмболии	1,18	20	0,3%	3,51	16	0,8%	1,72	19	0,5%	3,77	16	0,9%
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	0,64	21	0,2%	3,65	15	0,8%	0,15	31	0,0%	0,36	24	0,1%
I259	Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная	0,61	22	0,2%	2,44	19	0,5%	0,31	23	0,1%	0,56	22	0,1%
I674	Гипертензивная энцефалопатия	0,55	23	0,2%	0,18	29	0,0%	0,38	22	0,1%	0,12	30	0,0%
I670-1,3,5-7 I68	Прочие цереброваскулярные болезни	0,52	24	0,2%	0,25	28	0,1%	0,24	25	0,1%	0,23	25	0,1%
I26-I28	Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	0,47	25	0,1%	0,36	26	0,1%	0,53	21	0,2%	0,20	27	0,0%
I678	Другие формы гипертензии	0,39	26	0,1%	0,00	32	0,0%	0,22	26	0,1%	0,14	28	0,0%
I679	Цереброваскулярная болезнь неуточненная	0,38	27	0,1%	0,46	25	0,1%	0,30	24	0,1%	0,54	23	0,1%
I509	Сердечная недостаточность неуточненная	0,37	28	0,1%	0,00	33	0,0%	0,09	32	0,0%	0,01	34	0,0%
I250	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	0,25	29	0,1%	0,26	27	0,1%	0,18	28	0,1%	0,13	29	0,0%
I83-I89	Другие болезни вен и лимфатических сосудов	0,21	30	0,1%	0,48	24	0,1%	0,17	29	0,1%	0,21	26	0,1%
I461	Внезапная смерть так описанная	0,18	31	0,1%	0,05	31	0,0%	0,19	27	0,1%	0,11	31	0,0%
I12	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	0,14	32	0,0%	0,10	30	0,0%	0,16	30	0,1%	0,01	33	0,0%
I00-I02	Острая ревматическая лихорадка	0,02	33	0,0%	0,00	34	0,0%	0,00	34	0,0%	0,03	32	0,0%
I95-I99	Другие и неуточненные болезни системы кровообращения	0,01	34	0,0%	0,00	35	0,0%	0,00	35	0,0%	0,00	35	0,0%
I515	Дегенерация миокарда	0,00	35	0,0%	4,93	14	1,1%	0,09	33	0,0%	6,87	10	1,7%
	Итого	337,19		100%	448,32		100%	319,11		100%	403,31		100%

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, МКБ — международная классификация болезней, СКС — стандартизованный коэффициент смертности, СПб — Санкт-Петербург.

“Неопределённые” СКС суммарно составили в структуре причин смерти от БСК в Москве 48,7% и 47,7%, в СПб 37,5% и 54,8% в 2015 и 2018гг. Не использовались в Москве в 2015г “Дегенерация миокарда”, в 2018г “Острая ревматическая лихорадка”, “Другие и неуточненные болезни системы кровообращения”. В СПб не применялись в 2015г “Другие формы гипертензии”, “Острая ревматическая лихорадка”, “Сердечная недостаточность неуточненная”, “Другие и неуточненные болезни системы кровообращения”, в 2018г только “Другие и неуточненные болезни системы кровообращения”.

В 2015г СКС “Другие уточненные поражения сосудов мозга” в Москве был выше, чем в СПб, в 13 раз, в 2018г СКС “Кардиомиопатия неуточненная” в Москве превосходил показатель СПб в 24,7 раза, “Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек” — в 11,8 раза. В свою очередь, показатель СКС “Другие формы острой ИБС” в 2015г в СПб был выше, чем в Москве, в 10,9 раза, в 2018г

величина СКС “Дегенерация миокарда” в СПб пре-
взошла уровень Москвы в 76,3 раза.

Обсуждение

Снижение смертности от БСК отражает и в значительной степени определяет общую тенденцию снижения смертности населения. Отчасти такая динамика является следствием реализации программ борьбы с БСК, важной составляющей которых являлось создание сети сосудистых центров [5]. Более доступной становится высокотехнологичная медицинская помощь, рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения [6, 7].

Снижение СКС от БСК было более выражено в СПб (на 10,0%), чем в Москве (на 5,4%), где этот показатель в 2015г был ниже, чем в СПб, на 26,4%. Определённую роль могла сыграть лучшая обеспеченность специалистами в СПб по сравнению с Москвой. В 2018г обеспеченность в расчёте на 10 тыс. населения кардиологами в Москве составила 1,14, в СПб 1,44; сердечно-сосудистыми хирургами — 0,33 в Москве и 0,39 в СПб; специалистами по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению — в Москве 0,18, в СПб 0,20. Однако на основании обобщенных данных сделать определенный вывод о влиянии системы здравоохранения на смертность населения и летальность от отдельных причин невозможно.

Обращает на себя внимание, что наиболее распространённой причиной смерти являлась “АБС”, которая не имеет чётких критериев прижизненного и посмертного диагноза. Термин “АБС” в России приравнивался к понятию атеросклеротический (диффузный мелкоочаговый) кардиосклероз, который считался морфологическим субстратом стенокардии или хронических форм ИБС без постинфарктного кардиосклероза. Но пациент не может умереть от диффузного мелкоочагового кардиосклероза (или АБС) и такой нозологической единицы нет в классификации ИБС. Это скорее фактор риска внезапной сердечной смерти (в результате фибрилляции желудочков или остановки сердца) или развития хронической сердечной недостаточности. Начиная с 2016г, в соответствии с рекомендациями патологоанатомов [4], в Москве началась работа по исключению термина “атеросклеротический (диффузный мелкоочаговый) кардиосклероз”. С 2020г такая причина смерти становится редкостью.

Отдельного обсуждения требует тот факт, что смертность от ИМ (один из ключевых показателей оценки эффективности региональных программ) составляла в структуре смерти от БСК в 2015г 6,6% и 9,2% в Москве и СПб, в 2018г ещё меньше — 5,1% и 7,2%. Видимо, нельзя исключить “перетекания” из одной строки причин смерти в другую: например, в Москве СКС от ИМ уменьшился, но возрос от

“Других форм острой ИБС”, в СПб на фоне уменьшения СКС от всех острых форм ИБС увеличился СКС от “Прочих болезней сердца”, “Дегенерации миокарда” и “АБС”.

Аналогичная ситуация с “сосудистыми поражениями головного мозга”. В Москве СКС от “Инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт” более чем в 5 раз ниже, чем в СПб, а от “Других уточненных поражения сосудов мозга” почти в 12 раз выше. В динамике отмечается почти 10-кратное уменьшение СКС от “Инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт” в СПб и 5-кратное в Москве при росте СКС от “Другие уточненные поражения сосудов мозга”, “Последствия цереброваскулярных болезней”. При этом в Москве отмечен рост СКС от болезней Альцгеймера и Паркинсона, что свидетельствует, вероятно, о более точном определении ППС.

Это ещё раз подтверждает, что сохраняются проблемы качественной и достоверной отчётности о причинах смерти [8]. Неверное кодирование и/или ошибочный выбор ППС могут быть связаны с недостаточной профессиональной подготовкой врачей, недостаточными знаниями и навыками работы с МКБ.

Нельзя не сказать о спорных моментах правил определения ППС в соответствии с МКБ. Например, осложнения острого ИМ в статистике смертности не используются в качестве ППС, поскольку именно острый ИМ вызывает “последовательность патологических процессов, непосредственно приводящих к смерти”. В то же время аневризма сердца, являясь осложнением ИМ, может указываться как ППС в том случае, если пациент пережил острый период ИМ и у него сформировалась хроническая аневризма. Другой пример: артериальная гипертензия (АГ) считается фактором риска развития ИБС, ИМ, ишемического инсульта. Однако крайне редко АГ фигурирует как ППС и это соответствует международным и отечественным рекомендациям. Причина в том, что, по правилам МКБ, при наличии ишемических поражений АГ не может быть ППС и в большинстве случаев учитывается только как причина, способствующая смерти. Еще один пример — случаи смерти от “алкогольной кардиомиопатии” (в СПб 11-е ранговое место и СКС значительно выше, чем в Москве). До сих пор нет однозначного мнения среди специалистов о роли алкоголя в критериях смерти от алкогольной кардиомиопатии. При вскрытии можно не выявить специфических признаков “алкоголь-ассоциированной” смерти или алкоголь может выступать как фактор риска, но не как причина смерти. Не все случаи смерти, связанные с алкоголем, указываются как таковые в связи со стигматизацией и социально-экономическим статусом покойного.

Заключение

Имеются значительные различия между мегаполисами по величине и структуре причин СКС от БСК. Ранговые позиции наименований и величина показателей с течением времени изменяются, нередко существенно. Основные причины:

1) нечеткие критерии ряда заболеваний в терминах МКБ;

2) быстро устаревающая концепция “первоначальной причины смерти”, заложенная в правила МКБ, на фоне значительной доли мультиморбидной патологии в популяции всех стран;

3) недостатки КНПСР, объединяющей в одной строке совершенно различные диагнозы заболеваний МКБ.

Это предоставляет специалистам, заполняющим свидетельства о смерти, трактовать эти причины в за-

висимости от научной школы, накопленного опыта и сложившейся практики кодирования.

Требуется пересмотр КНПСР, переход на учет причин смерти, предусмотренных МКБ, с минимизацией применения кодов, не имеющих четких диагностических критериев. Для этого целесообразно издание нормативного акта Минздрава России, направленного на устранение выявленных дефектов, которые препятствуют проведению корректного анализа, пониманию причин смертности населения и разработке эффективных программ по ее снижению.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Comparison of mortality from circulatory system diseases and nervous and mental disorders in Russia in 2013 and 2017. *Profilakticheskaya medicina*. 2019;22(4):7-13. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Сравнение смертности от болезней системы кровообращения, нервных и психических расстройств в России в 2013 и 2017 г. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):7-13. doi:10.17116/profmed2019220417.
2. Kharkova TL, Kvasha EA, Revich BA. Life expectancy and mortality in megapolises. In: *Man in megapolis. Experience of international research*. M.: LENAND. 2018:377-433. (In Russ.) Харькова Т.Л., Кваша Е.А., Ревич Б.А. Продолжительность жизни и смертность в мегаполисах. В кн.: *Человек в мегаполисе. Опыт международного исследования*. М.: ЛЕНАНД. 2018:377-433. ISBN: 978-5-9710-5911-0.
3. Semenov VYu, Samorodskaya IV, Boytsov SA. A comparative analysis of mortality rates in Moscow and Saint Petersburg in 2015. *Profilakticheskaya medicina*. 2017;20(4):19-26. (In Russ.) Семёнов В.Ю., Самородская И.В., Бойцов С.А. Сравнительный анализ смертности населения в Москве и СПб в 2015г. *Профилактическая медицина*. 2017;20(4):19-26. doi:10.17116/profmed201720418-25.
4. Clinical recommendations. Formulation of pathoanatomical diagnosis by the ischemic cardiac disease (Class IX "Diseases of the circulatory system" ICD-10). Moscow. 2015. 36p. (In Russ.) Клинические рекомендации. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX "Болезни системы кровообращения" МКБ-10). М.: 2015. 36с.
5. Zubko AV, Sabgaida TP, Shelekhov PV, et al. Input of regional vascular centers in employable population mortality. *National demographic priorities: new approaches, trends*. ser. "Demographics. Sociology. Economy." M.: Izdatel'stvo "Econ-Inform". 2019;5(4):61-4. (In Russ.) Зубко А.В., Сабгайда Т.П., Шелехов П.В. и др. Вклад региональных сосудистых центров в снижение смертности населения трудоспособного возраста. Национальные демографические приоритеты: новые подходы, тенденции. сер. "Демография. Социология. Экономика." М.: ООО "Изд-во "Экон-Информ". 2019;5(4):61-4. ISBN: 978-5-907057-96-8.
6. Pospeluev NYu, Pirogova TV, Zhukova OV, Filippova SP. Regional practice for the provision of high-tech medical care: financial aspect. *Azimut nauchnykh issledovaniy: ekonomika i upravlenie*. 2019;8(2):298-300. (In Russ.) Поцелуев Н.Ю., Пирогова Т.В., Жукова О.В., Филиппова С.П. Региональная практика оказания высокотехнологичной медицинской помощи: финансовый аспект. *Азимут научных исследований: экономика и управление*. 2019;8(2):298-300. doi:10.26140/anie-2019-0802-0073.
7. Goloshchapov-Aksenov RS, Semenov VYu, Kicha DI. Organizational and clinical bases of roentgen-endovascular methods of diagnostic and treatment of cardiovascular diseases. M.: ООО "Meditsinskie informatsionnoe agentstvo". 2019. 368 p. (In Russ.) Голощапов-Аксёнов Р.С., Семёнов В.Ю., Кича Д.И. Организационные и клинические основы рентгенхирургических методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. М.: ООО "Медицинское информационное агентство". 2019. 368 с. ISBN: 978-5-907098-30-5.
8. Kutchuk SA, Maksimov AV. Problem of forming accurate statistical reporting of causes of death. *Sudebnaya medicina*. 2016;21(3):17-9. (In Russ.) Кучук С.А., Максимов А.В. Проблемы формирования достоверной статистической отчетности причин смерти. *Судебная медицина*. 2016;21(3):17-9. doi:10.19048/2411-8729-2016-2-3-1.

Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий

Полянская Е. А., Козиолова Н. А.

Цель. Определить дополнительные диагностические критерии предсердной кардиомиопатии (ПК) I класса у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведено одномоментное нерандомизированное клиническое исследование. В течение 12 мес. было последовательно включено 170 стабильных пациентов в возрасте до 60 лет, из числа которых были отобраны 99 больных. Критерием включения в первую группу было наличие изолированной ФП при увеличении индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) или правого предсердия по данным эхокардиографии без сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, артериальной гипертензии и диагностических критериев хронической сердечной недостаточности (ХСН). Критерием включения во вторую группу было наличие ФП в сочетании с ХСН. Критерием включения в третью группу было наличие диагностических критериев ХСН (N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) >125 нг/мл) у больных с синусовым ритмом.

У всех больных определяли концентрацию NT-proBNP, растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), а также креатинин и цистатин С с расчетом скорости клубочковой фильтрации, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1), нейтрофил-желатиноза ассоциированный липокалин (NGAL), проводили неинвазивную ангиографию.

Результаты. NT-proBNP, TIMP-1, NGAL как диагностические методы определения ПК I класса у больных с изолированной формой ФП при построении ROC-кривой показали неудовлетворительную клиническую значимость. У пациентов с ПК и ФП вне зависимости от наличия или отсутствия ХСН выявлено наличие прямой средней степени взаимосвязи между sST2 и ИОЛП ($r=0,470$, $p=0,012$) и прямой сильной корреляции между sST2 и NT-proBNP ($r=0,726$, $p=0,004$). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений показателя sST2 с шагом 1 нг/мл было получено его диагностическое значение в диапазоне $\geq 5,0$ нг/мл, но < 16 нг/мл ($AUC=0,98$).

Заключение. Концентрация sST2 в крови в диапазоне от 5 до 16 нг/мл может быть рассмотрена как дополнительный диагностический критерий ПК I класса у больных с изолированной формой ФП с чувствительностью — 98%, специфичностью — 80%.

Ключевые слова: предсердная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Полянская Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПК — предсердная кардиомиопатия, СПВao — скорость пульсовой волны на аорте, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NGAL — нейтрофил-желатиноза ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 25.12.2020

Рецензия получена 14.01.2021

Принята к публикации 18.01.2021



Для цитирования: Полянская Е. А., Козиолова Н. А. Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4258. doi:10.15829/1560-4071-2021-4258

Additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with lone atrial fibrillation

Polyanskaya E. A., Koziołova N. A.

Aim. To determine additional diagnostic criteria for class I atrial cardiomyopathy (ACM) in patients with lone atrial fibrillation (AF).

Material and methods. This cross sectional non-randomized clinical study included 170 stable patients <60 years of age, of which 99 patients were selected. The inclusion criteria in the first group were the presence of lone AF with increased left atrial (LAVI) or right atrial volume index according to echocardiography without cardiovascular and pulmonary diseases, hypertension, and diagnostic criteria for heart failure (HF). The inclusion criterion in the second group was combination of AF and HF. The inclusion criterion in the third group was diagnostic criteria for HF (N-terminal pro-brain natriuretic peptide >125 ng/ml) in patients with sinus rhythm. In all patients, the concentration of NT-proBNP, a soluble stimulating growth factor 2 (sST2), as well as creatinine and cystatin C with calculation of the glomerular filtration rate, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP1), and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) was determined. Non-invasive angiography was performed.

Results. According to ROC analysis, NT-proBNP, TIMP-1, NGAL as markers of class I ACM in patients with lone AF, showed unsatisfactory clinical significance. In patients with ACM and AF, regardless of the presence/absence of HF, direct moderate relationship between sST2 and LAVI ($r=0,470$, $p=0,012$) and direct strong correlation between sST2 and NT-proBNP ($r=0,726$, $p=0,004$). Using ROC curve, for all available sST2 values, its diagnostic significance was obtained in the range from 5 to 16 ng/ml ($AUC=0,98$).

Conclusion. The blood concentration of sST2 in the range from 5 to 16 ng/ml can be considered as an additional diagnostic criterion for class I ACM in patients with lone AF with a sensitivity of 98% and a specificity of 80%.

Key words: atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, soluble stimulating growth factor 2.

Relationships and Activities: none.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 25.12.2020 Revision Received: 14.01.2021 Accepted: 18.01.2021

For citation: Polyanskaya E. A., Koziolova N. A. Additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with lone atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4258. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4258

В 2016г был опубликован Европейский консенсус экспертов по предсердной кардиомиопатии (ПК), который впервые сфокусировал внимание специалистов на проблеме изменений в предсердиях на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, прежде всего, как предиктора неблагоприятного прогноза [1]. При отсутствии хронической сердечной недостаточности (ХСН), определенной как функциональная, структурная, биохимическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), в миокарде предсердий могут определяться любые структурные, гистологические нарушения, а также изменения архитектоники и электрофизиологии, которые рассматриваются, согласно Консенсусу, как ПК. В зависимости от гистологических изменений предсердий и этиологического фактора ПК подразделяется на 4 класса. У больных с изолированной формой фибрилляции предсердий (ФП) или сахарным диабетом выделяют ПК I класса. Критерии изолированной формы ФП впервые были представлены Кореcky SL, et al. (1987), которые включали возраст младше 60 лет, отсутствие артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, связанных с изменениями желудочков сердца.

Данный клинический аспект представляет большой терапевтический и прогностический интерес в отношении больных с ФП, в связи с чем понятие ПК было включено в Европейские рекомендации по диагностике и лечению ФП в 2020г [2].

Отмечается, что диагноз ПК должен быть основан на наличии у пациента структурных, морфологических, функциональных и электрофизиологических изменений предсердий [1, 2]. В последних Европейских рекомендациях по ФП в качестве основного диагностического параметра среди рутинных методов обследования предложено изменение геометрии предсердий (размеры, объем, площадь) [2].

Среди более ранних биомаркеров в качестве потенциальных диагностических инструментов ПК рассматриваются маркеры системы коллагенолиза (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1), матриксные металлопротеиназы 1 и 9) и миокардиального стресса — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1]. Однако эти же лабораторные показатели могут быть диагностическими критериями ХСН, сопровождающейся изменениями желудочков. Так, Goudis CA, et al. (2015) продемонстрировали, что у пациентов с персистирующей ФП аналогич-

ные изменения со стороны коллагенового матрикса предсердий наблюдались как при наличии дилатации и структурных изменений желудочков, так и в их отсутствие [3].

Исследования новых маркеров ПК на сегодняшний день крайне малочисленны, но поиск их является актуальной задачей. Так, в качестве раннего маркера предсердного фиброза у пациентов с ФП предлагаются растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), и галектин-3, которые также рассматриваются как критерии наличия ХСН [4]. Ряд исследований *in vitro* демонстрирует высокую корреляцию sST2 с предсердным натрийуретическим пептидом, что определяет его аффинность к предсердиям и потенциальную диагностическую ценность в отношении ПК [5].

Таким образом, определение новых биомаркеров ПК у больных ФП, которые будут предшествовать структурным и морфологическим изменениям в предсердиях, позволит выявлять данную патологию на ранних этапах с целью предупреждения формирования ХСН и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Цель настоящего исследования — определить дополнительные диагностические критерии ПК I класса у больных с изолированной пароксизмальной и персистирующей формой ФП.

Материал и методы

Проведено одномоментное нерандомизированное клиническое исследование.

В условиях кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения в течение 12 мес. было последовательно включено 170 стабильных пациентов в возрасте до 60 лет, из числа которых были отобраны 99 больных, разделенных на 3 равные группы в соответствии с критериями включения для определенной группы с целью выявления статистически значимых различий между ними, которые могли бы повлиять на концентрацию определяемых в исследовании биомаркеров как потенциальных диагностических критериев ПК I типа. Критерием включения в первую группу было наличие изолированной пароксизмальной или персистирующей формы ФП при увеличении индексируемого объема левого или правого предсердия (ИОЛП и ИОПП) по данным эхокардиографии, без сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, артериальной гипертензии и диагностических крите-

риев ХСН (NT-proBNP <125 пг/мл вне пароксизма). Критерием включения во вторую группу было наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП в сочетании с ХСН (NT-proBNP >400 пг/мл вне пароксизма). Критерием включения в третью группу было наличие диагностических критериев ХСН (NT-proBNP >125 пг/мл) у больных с синусовым ритмом и отсутствие документированной ФП в анамнезе.

В качестве критериев исключения из исследования определены были следующие: наличие острых сердечно-сосудистых событий давностью <3 мес., имплантация искусственного водителя ритма, выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; патология клапанов и их протезирование; острый миокардит, инфекционный эндокардит, гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатии и рестриктивные поражения миокарда, тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

В предыдущей работе нами было установлено, что концентрации sST2 для диагностики ХСН у больных с ФП и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ является более ранним и точным критерием, чем NT-proBNP [6]. В качестве диагностической была определена концентрация sST2 в крови 16 нг/мл и более. Для определения диагностической ценности sST2 в отношении ПК у больных с изолированной пароксизмальной или персистирующей формой без ХСН больные, включенные в исследование (n=99), были разделены вновь на 3 группы с теми же критериями включения и исключения, но в качестве диагностического критерия ХСН рассматривался показатель sST2 >16 нг/мл.

Для диагностики ХСН и ее функционального класса рассчитывали баллы шкалы оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева, выполняли тест 6-минутной ходьбы, проводили эхокардиографию, определяли концентрацию NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови.

Эхокардиография выполнялась с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского общества по эхокардиографии. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, рассчитанную по методу Simpson. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Определяли также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Критериями гипертрофии ЛЖ считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин, либо >50 г/м^{2,7}

у мужчин и >47 г/м^{2,7} у женщин. В качестве диагностического критерия структурных изменений предсердий использовали ИОЛП >22 мл/м² и ИОПП >21 мл/м² в соответствии с рекомендациями Европейского общества по эхокардиографии (2006).

Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов “Biomedica Group” (Австрия). Концентрация NT-proBNP в сыворотке >125,0 пг/мл рассматривалась как диагностический критерий ХСН при отсутствии ФП, при наличии ФП — >400 пг/мл.

Концентрация sST2 определялась в сыворотке крови с использованием реактива “Critical Diagnostics” (США) методом ИФА. Референсные значения sST2 составляли 1,75–3,43 нг/мл.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли сывороточный креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом ИФА с применением реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (CKD-EPIcys). Референсные значения цистатина С составили 1043,1±107,5 нг/мл.

Для оценки нарушения функции канальцев почек определяли концентрацию нейтрофил-желатиназа ассоциированного липокаина (NGAL) в плазме крови методом ИФА с применением реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями NGAL считали 0,9–4,5 нг/мл.

Для оценки состояния коллагенового матрикса и выраженности процессов коллагенообразования в тканях выполнено определение концентрации TIMP-1 в сыворотке крови методом ИФА с помощью реактива “Aviscera Bioscience” (США) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл.

Функциональное состояние артериальной стенки оценивалось при проведении неинвазивной артериографии на приборе ARTERIOGraph™24 (Венгрия) с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВao), индекс аугментации в аорте, центральное артериальное давление.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для всех признаков не было определено наличие согласия с нормальным распределением. Поэтому количественные признаки были представлены в виде

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп (n=99)

Показатель	Первая группа (изолированная ФП без ХСН, NT-proBNP <125 пг/мл), n=33	Вторая группа (ФП+ХСН, NT-proBNP >400 пг/мл), n=33	Третья группа (ХСН без ФП, NT-proBNP >125 пг/мл), n=33	P _{mg}
Возраст, лет	57,0 [48,0; 60,0]	54,0 [46,0; 60,0]	59,0 [51,0; 60,0]	0,119
Женщины, абс./%	19/57,6	19/57,6	22/66,7	0,781
Мужчины, абс./%	14/42,4	14/42,4	11/33,3	0,832
ИМТ, кг/м ²	30,0 [27,6; 31,9]	29,1 [27,6; 31,2]	28,5 [26,5; 31,6]	0,341
ЧСС вне пароксизма при ФП, уд./мин	67,5 [60,0; 79,0]	72,3 [58,0; 84,0]	64,0 [56,0; 70,0]	0,467
САД, мм рт.ст.	123 [104; 135]	134 [126; 142]	139 [128; 159]	0,128
ДАД, мм рт.ст.	79 [76; 84]	85 [81; 89]	82 [74; 92]	0,964
ШОКС, баллы	-	5,8 [5,2; 7,0]	6,2 [5,5; 6,8]	0,394
ТШХ, м	-	256 [202; 378]	288 [217; 389]	0,281
ФК ХСН	-	2,4 [2,2; 2,8]	2,4 [2,1; 2,8]	0,934
Шкала CHA ₂ DS ₂ VASC, балл	0,8 [0,0; 1,3]	2,8 [2,0; 4,3]	-	<0,001
Шкала HASBLED, балл	0,5 [0,0; 1,6]	1,6 [1,5; 3,2]	-	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,6]	4,7 [4,5; 5,5]	4,1 [4,4; 5,5]	0,368
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,4]	3,0 [2,3; 3,2]	2,4 [1,7; 3,4]	0,172
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,0]	5,8 [5,1; 6,1]	5,4 [4,7; 6,4]	0,211
ГБ, абс./%	0/0	30/90,9	33/100	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс./%	0/0	5/15,2	12/36,4	0,005
КШ, абс./%	0/0	2/6,1	5/15,2	0,088
Инсульт в анамнезе, абс./%	0/0	2/6,1	2/6,1	0,353
ХОБЛ, абс./%	0/0	3/9,1	5/15,2	0,076
БА, абс./%	0/0	1/3,0	3/9,1	0,590
СД, абс./%	0/0	4/12,1	5/15,2	0,077
ЖНР, абс./%	2/6,1	4/12,1	7/21,1	0,186
Антиагреганты, абс./%	11/33,3	14/42,4	20/60,6	0,077
Антикоагулянты, абс./%	7/21,2	16/48,8	1/3,0	0,002
иАПФ/АРА, абс./%	0/0	33/100	33/100	<0,001
БАБ, абс./%	17/51,5	11/33,3	13/39,4	0,315
Статины, абс./%	4/12,1	5/15,2	9/27,3	0,241
АМКР, абс./%	0/0	1/3,0	4/12,1	0,065
Антагонисты кальция, абс./%	4/12,1	5/15,2	5/15,2	0,921
Петлевые диуретики, абс./%	0/0	1/3,0	3/9,1	0,162
Антиаритмики, абс./%	8/24,2	8/24,2	2/6,1	0,089
Сердечные гликозиды, абс./%	0/0	1/3,0	0/0	0,368
Сахароснижающие препараты, абс./%	0/0	3/9,1	5/15,2	0,076
Инсулин, абс./%	0/0	2/6,1	1/3,0	0,357
Ингаляционные ГКС, абс./%	0/0	1/3,0	3/9,1	0,164

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БА — бронхиальная астма, БАБ — бета-адреноблокаторы, ГБ — гипертоническая болезнь, ГКС — глюкокортикостероиды, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, P_{mg} — мультигрупповое P.

медианных значений с интерквартильным размахом (нижний 25%, верхний 75%). Для качественных показателей определено абсолютное и процентное значение. При сравнении количественных показателей трех групп использовался критерий Крускал-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2 . Критическое значение уров-

ня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. При попарном сравнении групп применялись критерий Манна-Уитни и χ^2 , при этом критическое значение уровня статистической значимости принималось <0,017. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэф-

Таблица 2

**Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней
по группам обследуемых с учетом концентрации NT-proBNP в крови (n=99)**

Показатель	Первая группа (изолированная ФП без ХСН, NT-proBNP <125 пг/мл), n=33	Вторая группа (ФП+ХСН, NT-proBNP >400 пг/мл), n=33	Третья группа (ХСН без ФП, NT-proBNP >125 пг/мл), n=33	P _{mg}
NT-proBNP, пг/мл	78,6 [11,8; 93,9]	222,4 [167,4; 597,1]	324,5 [258,8; 653,3]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,0 [54,0; 65,0]	57,0 [50,0; 61,0]	61,0 [57,0; 66,0]	0,101
ИММЛЖ, г/м ²	115,0 [98,0; 146,0]	118,0 [100,0; 150,0]	120,0 [105,0; 137,0]	0,964
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	48,8 [42,3; 68,8]	53,2 [47,4; 74,3]	59,4 [49,0; 78,4]	0,658
ИОЛП, мл/м ²	60,0 [57,0; 65,0]	61,0 [58,0; 64,0]	42,0 [38,0; 57,0]	<0,001
ИОПП, мл/м ²	15,2 [12,3; 19,6]	16,7 [11,9; 20,0]	18,7 [14,6; 20,8]	0,459
Е/А	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [0,7; 1,3]	1,0 [1,0; 1,3]	0,016
septale e', м/с	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,5; 8,0]	0,377
laterale e', м/с	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [8,0; 11,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,003
Е/е' среднее	14,0 [9,0; 16,0]	14,0 [9,0; 15,0]	9,0 [8,0; 15,0]	0,163
Креатинин, мкмоль/л	88,5 [70,8; 106,0]	94,0 [76,7; 99,9]	79,2 [68,0; 92,9]	0,175
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	74,0 [49,5; 88,8]	70,6 [52,0; 89,4]	70,1 [58,4; 76,4]	0,952
Цистатин С, нг/мл	2447,0 [1482,0; 2900,0]	2201,0 [1817,0; 3027,0]	2260,0 [1402,0; 3271,0]	0,524
СКФцис, мл/мин/1,73 м ²	34,0 [30,0; 48,0]	30,0 [30,0; 33,0]	30,0 [29,0; 32,0]	0,484
TIMP-1, нг/мл	170,0 [157,0; 178,0]	170,0 [157,0; 178,0]	148,0 [131,0; 158,0]	<0,001
NGAL, нг/мл	10,0 [7,0; 11,0]	11,0 [7,0; 29,0]	8,0 [6,0; 11,0]	0,012
ЦАД в аорте, мм рт.ст.	127,5 [107,0; 137,0]	129,0 [113,0; 137,0]	136,5 [119,5; 151,0]	0,381
СПВ в аорте, м/с	10,9 [8,5; 11,7]	10,4 [8,1; 11,5]	7,1 [6,6; 7,6]	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, СКФкре — скорость клубочковой фильтрации при расчете по креатинину, СКФцис — скорость клубочковой фильтрации при расчете по цистатину С, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное артериальное давление, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NGAL — нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ, P_{mg} — мультигрупповое Р.

фициентов корреляции Спирмена. Для оценки тесноты связи между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А.А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker.

Оценка операционных характеристик метода диагностики ПК I класса у больных с изолированной формой ФП осуществлялась с помощью метода построения ROC-кривой и расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5.

Проведение исследования регулировалось стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика групп больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. В первой группе согласно критери-

ям включения не было зарегистрировано гипертонической болезни и инфаркта миокарда в анамнезе, что привело к статистически значимым различиям между группами (p<0,001 и p=0,005, соответственно). Риск инсульта и кровотечений был статистически значимо выше во второй группе, чем в первой (p<0,001 для обоих показателей). Также между группами выявлены статистически значимые различия по частоте применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину II и антикоагулянтов, которые больные постоянно принимали до включения в исследование (p<0,001 и p=0,002, соответственно). При проведении корреляционного анализа ни один из этих показателей не продемонстрировал статистически значимой взаимосвязи с биомаркерами, рассматриваемыми в качестве потенциальных дополнительных диагностических критериев ПК I класса при изолированной форме ФП (NT-proBNP, TIMP-1, NGAL, sST2).

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых с учетом концентрации NT-proBNP представлены в таблице 2.

Таблица 3

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых с учетом концентрации sST2 в крови (n=99)

Показатель	Первая группа (изолированная ФП без ХСН, sST2 <16 нг/мл), n=29	Вторая группа (ФП + ХСН, sST2 >16 нг/мл), n=37	Третья группа (ХСН без ФП, sST2 >16 нг/мл), n=33	P _{mg}
ST2, нг/мл	5,8 [5,0; 8,8]	21,8 [16,5; 33,3]	18,3 [14,2; 23,3]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	40,6 [34,0; 93,9]	192,5 [178,6; 319,0]	127,7 [38,1; 321,4]	0,004
ФВ ЛЖ, %	60,0 [52,0; 64,0]	59,0 [50,0; 63,0]	62,0 [57,0; 66,0]	0,125
ИММЛЖ, г/м ²	112,0 [90,0; 130,0]	120,0 [98,0; 154,0]	121,0 [103,0; 134,0]	0,719
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	46,5 [32,4; 56,3]	50,1 [46,4; 73,0]	58,2 [47,4; 77,8]	0,341
ИОЛП, мл/мин	61,0 [58,0; 64,0]	60,0 [54,0; 63,0]	43,0 [40,0; 57,0]	<0,001
ИОПП, мл/мин	13,8 [12,0; 18,2]	15,9 [11,8; 21,0]	18,2 [13,3; 21,4]	0,378
Е/А	1,0 [0,7; 1,0]	1,0 [0,7; 1,0]	1,0 [0,8; 1,1]	0,329
septale e' м/с	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,198
laterale e' м/с	8,0 [7,0; 9,0]	8,0 [7,5; 10,0]	7,0 [7,0; 9,0]	0,051
Е/е' среднее	14,5 [10,0; 16,0]	14,0 [9,0; 15,0]	9,0 [7,0; 15,0]	0,005
Креатинин, мкмоль/л	92,0 [70,8; 99,8]	88,5 [70,9; 99,9]	84,0 [72,6; 98,9]	0,879
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	73,0 [46,1; 89,4]	74,0 [52,0; 86,2]	64,9 [56,4; 82,2]	0,989
Цистатин С, нг/мл	2109,0 [1553,0; 2751,0]	2232,0 [1708,0; 2716,0]	1963,0 [1314,0; 3003,0]	0,711
СКФцис, мл/мин/1,73 м ²	30,0 [28,0; 40,0]	30,0 [29,0; 33,0]	30,0 [25,0; 50,0]	0,726
TIMP-1, нг/мл	170,0 [163,0; 178,0]	168,0 [156,0; 178,0]	149,0 [136,0; 158,0]	<0,001
NGAL, нг/мл	7,0 [7,0; 11,0]	11,0 [10,0; 18,0]	10,0 [7,0; 14,0]	0,009
ЦАД в аорте, мм рт.ст.	129,0 [107,0; 137,0]	136,0 [118,0; 143,0]	132,5 [115,0; 144,0]	0,675
СПВ в аорте, м/с	10,6 [8,4; 11,5]	11,0 [7,9; 11,5]	7,4 [7,1; 8,7]	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, СКФкре — скорость клубочковой фильтрации при расчете по креатинину, СКФцис — скорость клубочковой фильтрации при расчете по цистатину С, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное артериальное давление, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NGAL — нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, P_{mg} — мультигрупповое P, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ.

У 78,8% больных в исследовании была выявлена сохраненная ФВ ЛЖ, у остальных — промежуточная.

Статистически значимые различия между группами касались параметров геометрии левого предсердия (ЛП) и диастолической функции ЛЖ (ИОЛП, Е/А, lateral e') при отсутствии различий в структурных (ИММЛЖ) и функциональных (ФВ ЛЖ) характеристиках ЛЖ.

Выявлены также статистически значимые различия между группами по концентрации NT-proBNP, TIMP-1, NGAL, СПВao.

При проведении корреляционного анализа у больных первой группы с ПК I класса были получены следующие данные: выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между ИОЛП и NT-proBNP (r=0,44; p=0,023), TIMP-1 (r=0,61; p=0,012), NGAL (r=0,63; p=0,008). Статистически значимой взаимосвязи между ИОЛП и СПВao не было найдено.

Для NT-proBNP, NGAL, TIMP-1 были построены ROC-кривые с целью определения клинической значимости и операционных характеристик этих биомаркеров для диагностики ПК I класса у больных

с изолированной формой ФП. Все 3 биомаркера как диагностические критерии показали неудовлетворительную клиническую значимость: AUC составила 0,45, 0,39, 0,44, соответственно.

В когорте пациентов с ФП вне зависимости от наличия или отсутствия ХСН (первая и вторая группы) была выявлена прямая средней силы корреляция между sST2 и ИОЛП (r=0,470, p=0,012) и высокой силы корреляция sST2 с NT-proBNP (r=0,726, p=0,004).

Данный корреляционный анализ подтвердил возможность использования sST2 как для диагностики смешанной кардиомиопатии у больных ФП и ХСН, так и для диагностики ПК I класса у больных с изолированной формой ФП.

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых с учетом концентрации sST2 в крови представлены в таблице 3.

Выявлено статистически значимое различие ИОЛП и Е/е' при отсутствии значимых различий по структурным и функциональным параметрам ЛЖ (ИММЛЖ, ФВ ЛЖ). Также выявлены статистически значимые различия по уровням sST2, NT-proBNP, TIMP-1,

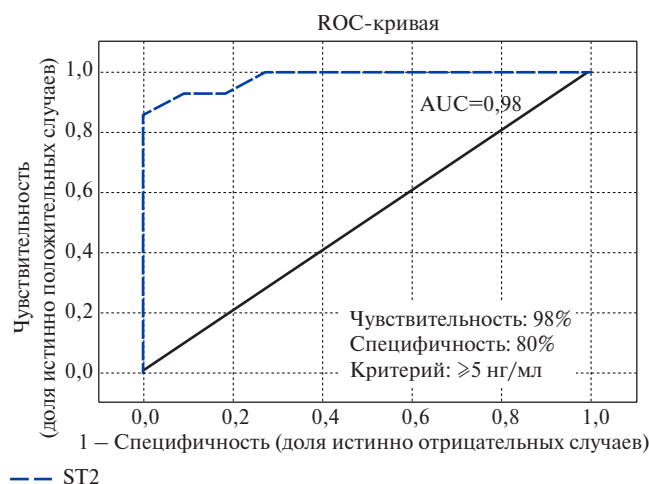


Рис. 1. ROC-кривая для sST2 >5 нг/мл <16 нг/мл в сравнении с ИОЛП как диагностического критерия ПК I класса у больных изолированной формой ФП ($n=33$).

Сокращения: AUC — area under curve, ROC — receiver operating characteristic, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

NGAL. В первой группе корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи только для sST2 с ИОЛП ($r=0,470$, $p=0,012$).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений sST2 до 16 нг/мл (диагностический критерий ХСН) с шагом 1 нг/мл был получен порог отсечения 5,0 нг/мл ($AUC=0,98$) (рис. 1). Следовательно, значение sST2 в диапазоне от 5,0 до 16 нг/мл для верификации ПК I типа у больных с изолированной формой ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 98%, специфичность — 80%.

Обсуждение

Европейские рекомендации по диагностике и лечению ФП 2020г предлагают единственный на сегодня объективный критерий ПК — изменение размеров ЛП [2]. Результаты нашего исследования полностью согласуются с данной диагностической характеристикой, и наибольшие структурные изменения, оцененные по ИОЛП без изменений функций ЛЖ, были выявлены в группе ПК I класса у больных с изолированной формой ФП вне зависимости от диагностического критерия ХСН (NT-proBNP или sST2).

Также в нашей работе отмечается, что при увеличении NT-proBNP в любых группах обследуемых предсердные изменения не изолированы от дисфункции ЛЖ, прежде всего, по показателям трансмитрального потока, отражающим диастолическую функцию ЛЖ. Следовательно, ценность NT-proBNP как биомаркера ПК без ХСН может быть сомнительна, что и было показано в нашем исследовании.

При увеличении sST2 в любых группах больных, включенных в исследование, изменения предсердий носят более изолированный характер и не связаны со структурными и функциональными изменениями ЛЖ. Это может быть объяснено различием механизмов повышения концентраций NT-proBNP и sST2 при дисфункции ЛЖ: sST2 более реактивен в отношении изменяющегося состояния миокарда, чем NT-proBNP. Так, Villacorta H и Maisel A (2016) в своей работе указывают, что у пациентов с рецидивами декомпенсации ХСН (с острой сердечной недостаточностью и ХСН, как указано в выводах) sST2 в динамике дает более репрезентативную характеристику текущего состояния миокарда, чем NT-proBNP, который отражает тотальный уровень миокардиального стресса [7]. Вероятно, тот же механизм можно проецировать на предсердия больных с пароксизмами ФП без ХСН: sST2 может быть более чувствителен к эпизодам ФП.

Существуют также данные научных исследований, которые позволяют еще более аргументированно предполагать роль sST2 как маркера ПК, в т.ч. при изолированной ФП. Так, в исследовании на животных при индуцированной ПК при гистологическом исследовании в кардиомиоцитах предсердий были определены повышенные концентрации sST2 наряду с натрийуретическими пептидами [8]. Необходимость определения sST2 у больных ФП была продемонстрирована в исследовании Okar S, et al. (2018), которые показали прогностическую значимость этого биомаркера для оценки риска рецидива ФП после абляции, выявив его преимущество даже перед такими достоверными факторами риска, как размер и конечный диастолический объем ЛП [9]. При этом авторы отметили, что каждое увеличение уровня sST2 на 10 единиц измерения удваивало риск рецидива ФП после абляции. В нашем исследовании мы установили, что значение sST2 в диапазоне 5–16 нг/мл может служить диагностическим критерием ПК I класса наряду с изменениями размера ЛП у больных с изолированной формой ФП, что, как предполагается, может внести негативный вклад в прогноз данной категории больных.

Авторы Европейского консенсуса указывают на маркеры фиброза (металлопротеиназы и их ингибиторы) как достоверные критерии ПК [1]. В нашем исследовании мы получили значительное преобладание TIMP-1 в группе больных с ПК на фоне изолированной ФП, однако клиническая значимость его по данным построения ROC-кривой была неудовлетворительной. Взаимосвязь NGAL с риском развития ПК, предполагается, может реализоваться за счет того, что данный биомаркер также участвует в формировании фиброза сердца и сосудов, образуя дисульфидную связь с матриксной металлопротеиназой 9, облегчает ее участие в увеличении синте-

за коллагена [10]. Другие исследователи подтвердили, что NGAL, продуцируемая иммунными клетками, играет ключевую роль в повреждении сердца при минералокортикоидном регулировании [11]. Однако в нашем исследовании клиническая значимость TIMP-1 и NGAL по данным построения ROC-кривой была неудовлетворительной. Вероятно, это объясняется тем, что группы пациентов были достаточно разнородны по преимущественной локализации фиброза в миокарде.

В работе определено наличие статистически значимых различий в СПВао между группами, и максимальное её значение отмечено в группе пациентов с ПК и изолированной формой ФП. Исследования последних лет представляют убедительные данные о том, что жесткость артериальной стенки взаимосвязана не только с наличием гипертрофии ЛЖ, но и структурно-функциональными изменениями предсердий [12]. Кроме этого, повышение жесткости артериальной стенки является независимым предиктором развития ФП, что свидетельствует о вкладе механизмов её увеличения, таких как эндотелиальная дисфункция, генетическая предрасположенность, в формирование ПК [13, 14]. В нашем исследовании мы не получили взаимосвязи между ИОЛП и СПВао

у больных с предсердной тахикардией. Мы предполагаем, что это связано с неточным выбором нами показателя, отражающего артериальную жесткость. Вероятно, кардио-лодыжечно-плечевой индекс, определяемый при объемной сфигмоплетизмографии, который не зависит от уровня артериального давления и других гемодинамических показателей, был бы более полезен для его оценки как фактора риска развития ПК.

Заключение

NT-proBNP, TIMP-1, NGAL как диагностические методы определения ПК I класса у больных с изолированной формой ФП при построении ROC-кривой показали неудовлетворительную клиническую значимость: AUC составил 0,45, 0,39, 0,44, соответственно. Концентрация sST2 в крови в диапазоне от 5 до 16 нг/мл может быть рассмотрена как дополнительный диагностический критерий ПК I класса у больных изолированной формой ФП с чувствительностью — 98%, специфичностью — 80%.

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

Литература/References

- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(4):247-78. doi:10.1016/j.joa.2016.05.002.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Goudis CA, Kallergis EM, Kanoupakis EM, et al. Electrophysiological and Electroanatomical Mapping of the Right Atrium in Persistent Atrial Fibrillation: Relation to Collagen Turnover. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(9):1039-48. doi:10.1111/pace.12662.
- Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis G-A, et al. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):873-87. doi:10.2174/0929867324666170830100424.
- Beyhoffer N, Lohr D, Foryst-Ludwig A, et al. Characterization of Myocardial Microstructure and Function in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage. *Hypertension*. 2019;74(2):295-304. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12956.
- Polyanskaya EA, Koziolova NA, Mironova SV. Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3705. (In Russ.) Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3705. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3705.
- Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
- Li L-Y-F, Lou Q, Liu G-Z, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol*. 2020;881:173120. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173120.
- Okar S, Kaypakli O, Sahin DY, Koc M. Fibrosis Marker Soluble ST2 Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon Catheter Ablation of Nonvalvular Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2018;48(10):920-9. doi:10.4070/kcj.2018.0047.
- Leopold JA. The Central Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cardiovascular Fibrosis. *Hypertension*. 2015;66(1):20-2. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05479.
- Buonafina M, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;115:32-8. doi:10.1016/j.yjmcc.2017.12.011.
- Shaikh AY, Wang N, Yin X, et al. Relations of Arterial Stiffness and Brachial Flow-Mediated Dilation With New-Onset Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):590-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07650.
- Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2239-51. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.557.
- Zekavat SM, Roselli C, Hindy G, et al. Genetic Link Between Arterial Stiffness and Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(6):e002453. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002453.

Многофакторный прогноз развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Логачева И. В.¹, Рязанова Т. А.¹, Пономарев С. Б.¹, Макарова В. Р.²

Цель. Разработать модель развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза при висцеральном ожирении у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В работу включены пациенты мужского пола с ИБС, стабильной стенокардией напряжения и АГ — 75 больных (группа наблюдения — ГН), и независимая группа контроля (ГК) — 38 больных. Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное исследование: определялись антропометрические показатели, проводилась визуализация и измерение толщины интраабдоминального жира (ТИЖ) и толщины эпикардального жира (ТЭЖ) методом ультразвукового исследования, выполнялась эхокардиография, состояние печени оценивалось с помощью клинических и функциональных биохимических тестов и ультразвукового исследования, анализировался липидный и углеводный спектр. Методами факторного и корреляционного анализа определялось влияние каждого из исследованных показателей на вероятность развития НАЖБП.

Результаты. Результатом исследования явилась разработка математической модели прогнозирования вероятности развития НАЖБП на стадии стеатоза. После получения значимых переменных (индекс массы тела (ИМТ), ТЭЖ, ТИЖ, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)) с высоким коэффициентом корреляции с функцией отклика (НАЖБП), была построена регрессионная модель. Полученное регрессионное уравнение имело следующий вид: прогностический индекс $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$. Для проверки разработанной модели использовалось двойное слепое рандомизированное исследование на независимой ГК. При $K < 9,37$ риск развития НАЖБП можно рассматривать как низкий, при $K > 15,38$ — как высокий, значения от 9,37 до 15,38 рассматриваются как промежуточные.

Заключение. В ходе исследования была разработана оригинальная модель, позволяющая рассчитать вероятность развития НАЖБП. Полученная модель с оценкой факторов риска у больных ИБС и АГ с висцеральным ожирением может использоваться для планирования стратегии профилактики, направленной на замедление развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Получен Патент на изобретение № 2718325RU от 01.04.2020.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, многофакторное прогнозирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск; ²БУЗ УР Республиканский клинично-диагностический центр Минздрава УР, Ижевск, Россия.

Логачева И. В.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики ФПК и ПП, ORCID: 0000-0002-8544-8423, Рязанова Т. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3567-3972, Пономарев С. Б. — д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-9936-0107, Макарова В. Р. — врач-кардиолог аритмологического отделения, ORCID: 0000-0002-4271-8948.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): logiv@udm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ВО — висцеральное ожирение, ГК — группа контроля, ГН — группа наблюдения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, К — расчетные значения прогностического индекса, ЛЖ — левый желудочек, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТИЖ — толщина интраабдоминального жира, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ЭхоКГ — эхокардиография, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

Рукопись получена 10.07.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 17.08.2020



Для цитирования: Логачева И. В., Рязанова Т. А., Пономарев С. Б., Макарова В. Р. Многофакторный прогноз развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4015. doi:10.15829/1560-4071-2021-4015

Multivariate prognosis of non-alcoholic fatty liver disease development in visceral obesity in patients with coronary artery disease and hypertension

Logacheva I. V.¹, Ryazanova T. A.¹, Ponomarev S. B.¹, Makarova V. R.²

Aim. To create a model for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) development at the steatosis stage in visceral obesity in patients with coronary artery disease (CAD) and hypertension (HTN).

Material and methods. The study included male patients with coronary artery disease, stable angina and hypertension: experimental group — 75 patients, control group — 38 patients. All patients underwent an anthropometric assessment, visualization and measurement of the intraabdominal fat thickness (AIFT) and epicardial fat thickness (EFT) by ultrasound, and echocardiography. The liver state was assessed using clinical and functional biochemical tests and ultrasound. Lipid and carbohydrate metabolism parameters was also evaluated. The influence of each of the studied

indicators on NAFLD development was determined using the factor and correlation analysis.

Results. We created a mathematical model for predicting the NAFLD at the steatosis stage. Using significant variables (body mass index (BMI), EFT, AIFT, left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) value), a regression model was created. There was following resulting regression equation: prognostic index $K = -24,9 + 0,81 \times \text{BMI} + 1,06 \times \text{EFT} + 0,02 \times \text{AIFT} + 0,6 \times \text{LVPWT} - 1,07 \times \text{HOMA-IR}$. To test the developed model, a double-blind randomized study was performed. At $K < 9,37$, the risk of NAFLD can be regarded as low, at $K > 15,38$ — as high. Values from 9,37 to 15,38 are considered intermediate.

Conclusion. During the study, an original model was developed to calculate the likelihood of NAFLD development. The resulting model with the assessment of risk factors in patients with CAN and HTN with visceral obesity can be used to plan a prevention strategy. Patented invention №2718325RU dated 01.04.2020.

Key words: coronary artery disease, hypertension, visceral obesity, multifactorial prediction.

Relationships and Activities: none.

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; ²Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, Russia.

Logacheva I.V.* ORCID: 0000-0002-8544-8423, Ryazanova T.A. ORCID: 0000-0002-3567-3972, Ponomarev S.B. ORCID: 0000-0002-9936-0107, Makarova V.R. ORCID: 0000-0002-4271-8948.

*Corresponding author: logiv@udm.ru

Received: 10.07.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 17.08.2020

For citation: Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Ponomarev S.B., Makarova V.R. Multivariate prognosis of non-alcoholic fatty liver disease development in visceral obesity in patients with coronary artery disease and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4015. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4015

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обуславливают свыше 17,5 млн смертей в год. Основным направлением в предупреждении развития заболеваний и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы считается выявление и коррекция факторов риска (ФР) [1]. Среди основных ФР выделяются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение. Следует подчеркнуть, что АГ ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС) в 87-90% случаев [2]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, выявили ведущие ФР, которые требуют наибольшего внимания со стороны медицинского сообщества. Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в Российской Федерации (РФ) составляет 44%, гиперхолестеринемии — 60%, абдоминального ожирения (АО) — 55% (мужчины/женщины — 44/61,8%) [3]. Согласно представлениям об ожирении как о гетерогенном заболевании, особая роль придается количеству висцеральной жировой ткани — висцеральному ожирению (ВО), тем более, что в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях установлено липотоксическое действие висцерального жира [4, 5]. В национальных клинических рекомендациях по ожирению в качестве ассоциированных с ожирением заболеваний предложено рассматривать АГ, дислипидемию, предиабет и сахарный диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [6]. По результатам российского исследования DIREG 2, НАЖБП была диагностирована у 37,3% больных: неалкогольный стеатоз — у 75,6%, неалкогольный стеатогепатит — у 24,4% больных, при этом 80,5% пациентов имели индекс массы тела (ИМТ) >27 кг/м², АО — 67,2% [7]. Наиболее распространенными ФР в этой популяции оказались АГ — 69,9%, гиперхолестеринемия — 68,8%, дислипидемия — 75,9% пациентов. Другими словами, распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска среди взрослого населения РФ в структурном отношении совпадает по многим параметрам с заболеваниями печени неинфекционной и неалкогольной природы. В этом отношении совершенно справедливо мнение ведущих отечественных интернистов, рассматрива-

ющее НАЖБП (на стадии стеатоза) в качестве заболевания, оказывающего негативное влияние на прогрессирование ССЗ и представляющего собой модифицируемый ФР [8]. В связи с этим прогнозирование развития НАЖБП (на ранней стадии стеатоза) у коморбидных кардиологических больных (ИБС, АГ), очевидно, поможет уменьшить риск возникновения ассоциированной с ней сердечно-сосудистой патологии. Подтверждением сказанному служит недавний метаанализ, включивший 34 тыс. пациентов, показавший сопряженность наличия НАЖБП с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 65% в течение последующих 7 лет наблюдения [9]. Ведущая роль в формировании НАЖБП при ожирении принадлежит инсулинорезистентности, провоцирующей активацию липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот и формированием стеатоза печени. НАЖБП сопровождается структурно-геометрическими и функциональными нарушениями сердца. Тяжесть структурно-функциональных нарушений сердца сопоставима с выраженностью поражения печени [10]. У больных с НАЖБП наблюдалось увеличение толщины эпикардального жира (ТЭЖ), продемонстрирована связь между ТЭЖ и степенью тяжести НАЖБП, выявлена корреляция стеатоза печени с толщиной интраабдоминального жира (ТИЖ) [11].

Таким образом, существующие доказательства указывают на наличие ассоциативных ФР, оказывающих влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии и НАЖБП. В силу наличия двусторонних множественных причинно-следственных связей, вероятно, можно рассматривать НАЖБП в качестве дополнительного фактора кардио-метаболического риска, прогнозирование развития которого на ранней стадии жировой инфильтрации печени предотвратит (замедлит) риск возникновения кардио-метаболических осложнений.

Цель исследования — создать модель развития НАЖБП на стадии стеатоза при ВО у коморбидных пациентов с ИБС и АГ.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good

Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку полученных результатов. В работу включено 75 пациентов мужского пола (группа наблюдения — ГН) и независимая группа контроля (ГК), состоящая из 38 больных, госпитализированных в клинко-диагностический центр Удмуртской Республики с диагностированной ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса и АГ III стадии, 1-3 степени. Средний возраст больных ГН составил $61,1 \pm 1,5$ года, ГК — $57,4 \pm 2,2$ лет. Больные ГН, в зависимости от ИМТ, были распределены на 3 подгруппы: первая (1ГН) — 22 человека с ИМТ до 25 кг/м^2 , вторая (2ГН) — 26 человек с ИМТ от 25 кг/м^2 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ (избыточный вес), третья (3ГН) — 27 человек с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$. Подобным образом были распределены больные ГК (1ГК — 8, 2ГК — 15, 3ГК — 15 пациентов). Из исследования исключались больные с острым коронарным синдромом, симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса, сахарным диабетом, постоянной формой фибрилляции предсердий, хроническими гепатитами.

Для диагностики общего и ВО у всех больным определялись антропометрические показатели: рост, вес, ИМТ, определялась окружность талии/окружность бедер, рассчитывался индекс ВО. Проводилась визуализация и измерение ТИЖ и ТЭЖ методом ультразвукового исследования (УЗИ) (ультразвуковой аппарат Siemens Acuson Antares). Для количественной оценки размеров камер сердца, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ в импульсном и тканевом режиме с расчетом индекса массы миокарда, толщиной задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и объемом левого предсердия. Состояние печени оценивалось с помощью клинических и функциональных биохимических тестов (аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза-аспаргиновая/аланиновая трансаминаза, гамма-глутамилтрансфераза, билирубин и щелочная фосфатаза). В качестве неинвазивных методов диагностики использовалось УЗИ печени с последующей балльной оценкой морфометрических (переднезадний размер и косо-вертикальный размер правой и левой доли печени) и качественных показателей по специально разработанной оригинальной шкале с максимальной выраженностью ультразвуковых симптомов НАЖБП, соответствующих 13 баллам [12]. В ряде случаев для исключения фиброза печени проводилась эластометрия (FibroScan). Таким образом диагностировалась НАЖБП на стадии стеатоза (первая клинко-морфологическая стадия), исклю-

чался стеатогепатит (неалкогольный и алкогольный) и цирроз печени. Кроме того, определялся липидный (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой/высокой плотности, триглицериды) и углеводный (глюкоза плазмы натощак, уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)) профиль.

Статистическую обработку материалов осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics Base 22.0. Оценка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась на основе значений асимметрии и критерия Шапиро-Уилка. Показатели асимметрии и эксцесса соответствовали необходимым критическим значениям для применения многомерных методов исследования (факторного, регрессионного и дискриминантного анализов). При нормальном распределении определялся показатель средней величины (М) с данными ошибки репрезентативности (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). Разработка прогностического индекса осуществлялась по классической схеме планирования эксперимента. Анализ различия дисперсий в двух независимых группах проводили с помощью критерия Фишера (F). Анализ связи между несколькими независимыми переменными проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа. Статистически значимыми считали $p < 0,05$.

Результаты

При разработке математической модели прогнозирования вероятности развития НАЖБП на стадии стеатоза на первом этапе в качестве предикторов (входных сигналов) использованы, указанные выше, антропометрические показатели, параметры ВО (ТЭЖ, ТИЖ, индекс ВО), данные ЭхоКГ, липидного и углеводного спектра. В качестве функции отклика (выходной сигнал) служили данные о наличии НАЖБП (табл. 1).

Применяя методы факторного и корреляционного анализа, было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность формирования НАЖБП. При этом выяснено, что максимальные значения коэффициента корреляции отдельных показателей с функцией отклика присущи следующим параметрам: ИМТ ($r=0,87$; $p<0,001$), ТЭЖ ($r=0,82$; $p<0,001$), НОМА-IR ($r=0,71$; $p<0,01$), ТИЖ ($r=0,80$; $p<0,03$), ТЗСЛЖ ($r=0,64$; $p<0,05$). Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с зависимой переменной (НАЖБП) и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были введены в модель из-за их слабого влияния на вероятность развития НАЖБП. В дальнейшем значимые переменные были использованы нами для пошагового построения регрессионной модели по общепринятой методике. Полученное таким образом регрессионное уравнение имело следу-

ющий вид: $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$. Коэффициент множественной корреляции полученной формулы равнялся $R = 0,909$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,82$, что свидетельствовало о высокой эффективности полученного прогностического индекса (вклад дисперсии полученной формулы в общую дисперсию признака $> 0,5$). Программа Microsoft Office Excel, в которой проводились математические расчеты, дает также возможность определения коэффициента Фишера, который для данной модели равнялся 66,37 с уровнем значимости $p < 0,00001$. Полученные оценки свидетельствуют о высокой информативности предлагаемого прогностического коэффициента.

Для сравнения реальных (балльная оценка наличия НАЖБП) и теоретических (расчет коэффициента К) значений НАЖБП была построена диаграмма, представленная на рисунке 1, где на оси ординат представлены расчетные значения прогностического индекса К, на оси абсцисс — балльная оценка развития НАЖБП у конкретных пациентов группы наблюдения. Как видно из рисунка 1, облако распре-

деления точек, характеризующих зависимость между реальным и прогнозируемым значением НАЖБП, имеет правильную форму с отсутствием явных выбросов, с углом наклона к оси ординат $\sim 45^\circ$. Для определения “переходных точек” между подгруппами 1-3 ГН и более точного определения качества данного прогностического индекса пациентам подгрупп 1-3 ГН были рассчитаны средние величины модельного значения НАЖБП (индекса К). Для первой подгруппы (1ГН) моделируемое значение НАЖБП составило $6,78 \pm 0,29$, для второй (2ГН) — $12,72 \pm 0,38$, для 3ГН — $18,03 \pm 0,51$. Затем по формуле: $Y = X_1 + \frac{X_2 - X_1}{2}$ (Y — значение “переходной точки”; X_1 — меньшее среднее значение параметра К сравниваемой подгруппы; X_2 — большее среднее значение параметра К сравниваемой подгруппы) были определены переходные значения индекса К, маркирующие точку перехода из первой (1ГН) во вторую (2ГН) подгруппу (K_1) и из второй (2ГН) в третью (3ГН) подгруппу (K_2), при этом $K_1 = 9,37$ и $K_2 = 15,38$. Одновременно была рассчитана точность метода прогноза для группы наблюдения по формуле:

$$\text{точность} = 100 - \frac{\text{общее число ошибок}}{\text{общее число наблюдений}} \times 100.$$

Точность прогноза для группы наблюдения оказалась равной 90,7%. Всего было зарегистрировано 7 случаев неправильного прогноза (ошибок прогнозирования), из них — ошибок в сторону завышения прогноза — 3, ошибок в сторону занижения прогноза — 4, максимальное число ошибок наблюдалось в 2 подгруппе ГН (5 ошибок из 27 наблюдений).

Для проверки разработанного способа прогноза на независимой ГК использовалось правило двойного слепого рандомизированного исследования, согласно которому случайным образом была сформирована ГК, состоящая из 38 больных ИБС и АГ. У всех пациентов по независимым переменным (ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗСЛЖ и НОМА-IR) на основании регрессионной модели (изложенной выше) был рассчитан прогностический коэффициент К. В подгруппах было установлено 4 ошибки прогноза: 3 в подгруппе 1ГК (в сторону завышения прогноза)

Таблица 1
Исходная характеристика больных группы наблюдения, n=75 (M±SD)

Показатель	
ИМТ, кг/м ²	29,3±0,5
VAI	2,54±0,20
ТЭЖ, мм	9,1±0,3
ТИЖ, мм	76,6±4,3
НОМА-IR	3,08±0,17
ИММ, г/м ²	114±5,2
ТЗСЛЖ, мм	110±5,2
НАЖБП, баллы	11,4±0,32

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ТИЖ — толщина интраабдоминального жира, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, VAI — индекс висцерального ожирения.

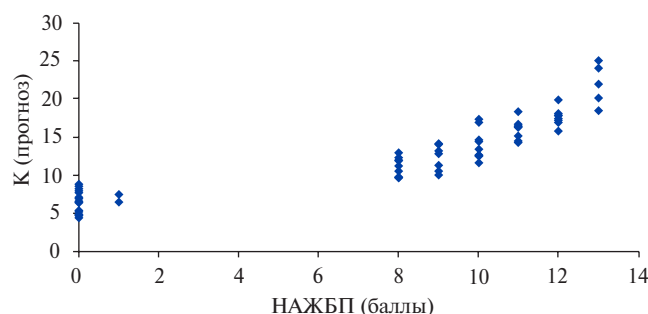


Рис. 1. Отношение между реальными (балльными) и прогнозируемыми значениями (К) НАЖБП в группе наблюдения.

Сокращение: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

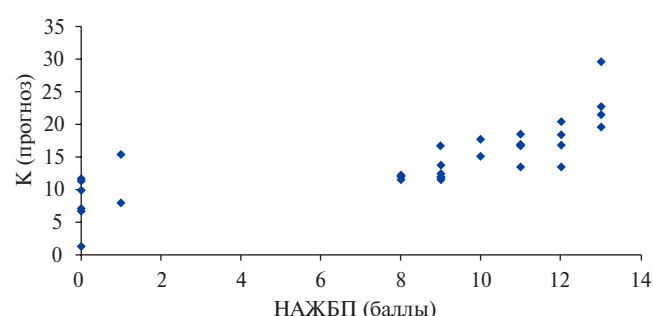


Рис. 2. Отношение между реальными (балльными) и прогнозируемыми значениями (К) НАЖБП в группе контроля.

Сокращение: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

и 1 в подгруппе 2ГК (также в сторону завышения). Точность метода при его проверке в контрольной группе больных составила 89,5%. Дополнительно для определения информативности модели была рассчитана ошибка аппроксимации А (Магнус), которая оказалась равной 9,21%, что является приемлемым результатом для медицинских прогностических систем. Коэффициент корреляции между реальными и прогнозируемыми значениями НАЖБП в контрольной группе составил 0,76. Отношение между реальными и прогнозируемыми значениями НАЖБП в контрольной группе пациентов также было визуализировано в виде диаграммы, представленной на рисунке 2 (на оси ординат — прогнозируемые (расчетные) значения НАЖБП, на оси абсцисс — реальные). При рассмотрении рисунка 2 видно, что распределение точек, характерное для ГК, в целом повторяет картину, наблюдаемую в ГН. Несмотря на некоторую “размытость” облака точек ГК по сравнению с ГН, общая картина оказалась сопоставимой, что подтверждает тезис о том, что случайный выбор пациентов ГК не повлиял на выявленные (в ходе разработки прогностического индекса) закономерности. Таким образом, при $K_1 < 9,37$ риск развития НАЖБП можно расценивать как низкий, при $K_2 > 15,38$ — как высокий, значения от 9,37 до 15,38 рассматриваются как промежуточные.

Обсуждение

Реальная клиническая практика такова, что в настоящее время большинство госпитальных больных имеют серьезную коморбидную патологию. Прежде всего это касается больных сердечно-сосудистого профиля. Кроме того, больные ИБС и АГ имеют традиционные ФР, среди которых выделяется дислипидемия и инсулинорезистентность, а также — ассоциированные сопутствующие заболевания и состояния (сахарный диабет, избыточный вес/ожирение, НАЖБП). Становится очевидным существование между ними многочисленных патогенетических связей,кратно увеличивающих сердечно-сосудистый риск. Первая клинико-морфологическая форма НАЖБП — стеатоз печени (жировая дистрофия) — в 95-100% развивается у лиц с общим ожирением, при этом клинические проявления заболевания, как правило, отсутствуют [13]. Результаты проведенных в последнее время исследований показали, что НАЖБП прямо связана с прогрессированием ССЗ, является не только предиктором, но и их ФР [8, 11]. Продемонстрирована роль НАЖБП в формировании коронарного атеросклероза и атеросклеротического поражения сосудистой стенки у больных с АО и ВО. Получен ранжированный ряд прогностических факторов у больных НАЖБП, в которые входят данные о состоянии каротидных артерий, УЗИ печени, печеночных трансаминаз, показатели

углеводного спектра, которые позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза, а также между степенью ВО и выраженностью коронарного атеросклероза [4, 14]. Поскольку известны двунаправленные связи НАЖБП — избыточного веса/ожирения — АГ, влекущие за собой риск возникновения сердечно-сосудистых последствий, возможность предсказания развития стеатоза печени, очевидно, может предупредить (замедлить) серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, актуальным представляется поиск ФР у больных ИБС и АГ с ВО для прогнозирования развития жировой дистрофии печени.

Основная идея настоящей работы состояла в создании прогностической модели развития стеатоза печени при ВО у больных ИБС и АГ. С этой целью была сформирована группа больных с наличием ВО и НАЖБП (группа наблюдения). Для каждого пациента была определена степень выраженности НАЖБП (от 0 до 13 баллов). С помощью регрессионного анализа была создана модель прогнозирования НАЖБП, в которую включены 5 ФР: ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗСЛЖ, НОМА-IR, выбранные с помощью корреляционного анализа данных. Для регрессионной модели были определены коэффициент множественной корреляции ($R=0,909$), коэффициент детерминации ($R^2=0,82$) и критерий Фишера ($F=66,37$; $p<0,00001$), указывающие на высокую эффективность полученного прогностического индекса (К). С целью качественного определения прогноза ГН была разделена на 3 подгруппы, для которых получены переходные значения индекса, знаменующие точки перехода из зоны низкого риска развития НАЖБП в зону среднего риска развития НАЖБП ($K_1=9,37$), и из зоны среднего риска развития НАЖБП в зону высокого риска развития НАЖБП ($K_2=15,38$). Таким образом, при значении предложенного прогностического индекса $K < 9,37$ единиц вероятен низкий риск развития НАЖБП, при значении К в пределах $9,37 \leq K \leq 15,38$ — средний риск, при значении $K > 15,38$ единиц прогнозируется высокий риск. Рассчитанная точность прогноза составляла 90,66%. Далее, полученный коэффициент, согласно правилу “двойного рандомизированного научного исследования”, был проверен на независимой группе контроля, при этом точность метода составила 89,5%. По результатам работы получен патент № 2718325RU от 01.04.2020.

Заключение

Разработанная модель прогнозирования развития НАЖБП при ВО у больных ИБС и АГ учитывает основные патогенетические механизмы, связывающие развитие НАЖБП, степень ВО и сердечно-сосудистую патологию.

В ходе исследования был разработан прогностический индекс, позволяющий рассчитать прогноз развития НАЖБП на основании использования таких параметров, как ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗСЛЖ и НОМА-IR. Точность метода составила 90,66%, при коэффициенте множественной корреляции $R=0,909$, коэффициенте детерминации $R_2=0,82$, критерии Фишера $F=66,37$ с уровнем значимости $p<0,00001$. Проверка способа прогноза на независимой контрольной группе показала точность, равную 89,5%. Полученное уравнение имело следующий вид:
 $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$.

При значении предложенного прогностического индекса $K < 9,37$ единиц прогнозируется низкий риск

НАЖБП, при значении K в пределах $9,37 \leq K \leq 15,38$ прогнозируется средний риск развития НАЖБП, при значении $K > 15,38$ единиц прогнозируется высокий риск развития НАЖБП.

Выведенная формула с прогнанированной оценкой ФР у больных ИБС и АГ с ВО может использоваться для прогнозирования развития жировой дистрофии печени с целью планирования стратегии профилактики, направленной на замедление развития ССЗ и их осложнений. Получен Патент на изобретение № 2718325RU от 01.04.2020.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):69-82. (In Russ.) Шлякто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Boytsov SA, Pogoseva NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. J Intern Med. 2018;284(5):478-91. doi:10.1111/joim.12728.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. Russian Journal of Cardiology. 2016;4:7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал. 2016;4:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24-42. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Maevskaya MV, Ivashkin VT, Ivashkin KV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. Therapeutic Archive. 2019;91(2):109-17. (In Russ.) Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический архив. 2019;91(2):109-17. doi:10.26442/00403660.2019.02.000122.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A metaanalysis. J Hepatol. 2016;65:589-600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- Baktir AO, Şarl B, Altekin RE, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography. Anatol J Cardiol. 2015;15(15):137-42. doi:10.5152/akd.2014.5212.
- Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6820-34. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6820.
- Logacheva IV, Ryazanova TA, Makarova VR, Surnina OV. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):27-37. (In Russ.) Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Сурнина О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):27-37. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37.
- Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):645-50. (In Russ.) Дранкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):645-50. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650.
- Denisov NL, Grinevich VB, Chernetsova YV, et al. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):62-71. (In Russ.) Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В. и др. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. 2017. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017;27(1):62-71. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71.

Влияние ожирения на ранние послеоперационные результаты после операции “замороженного хобота слона”

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Митряков А. С., Арсеньева Ю. А.

Несмотря на большой интерес к проблеме ожирения у кардиохирургических больных, влияние этого состояния на результаты хирургического лечения заболеваний грудной аорты практически не изучено.

Цель. Оценить влияние ожирения на результаты реконструкции дуги аорты с использованием методики “замороженного хобота слона”.

Материал и методы. В период с марта 2012г по май 2020г последовательно прооперировано 84 пациента с заболеваниями грудной аорты. Всем пациентам была выполнена хирургическая реконструкция дуги аорты с использованием методики “замороженного хобота слона”. Вмешательства проводились в условиях умеренной гипотермии (25-28° C) циркуляторного ареста с унилатеральной перфузией головного мозга через брахиоцефальный ствол. В соответствии с индексом массы тела все пациенты были разделены на 2 группы: с нормальным индексом массы тела (индекс Кетле <30 кг/м²) (1 группа, n=56) и страдающие ожирением (индекс Кетле ≥30 кг/м²) (2 группа, n=28).

Результаты. Частота неврологических осложнений со стороны головного и спинного мозга не различалась между группами. У пациентов с ожирением и нормальной массой тела потребность в продленной вентиляции легких составила 28,5% vs 35,7% (p=0,626), а потребность в диализе — 28,5% vs 17,9% (p=0,273), соответственно. Частота ревизий раны по поводу кровотечения у пациентов с ожирением была выше, однако статистически незначимо (14,3% vs 3,6%, p=0,092). Ранняя летальность пациентов в общей когорте пациентов составила 9,5%, при этом межгрупповое различие по этому показателю не достигло порога статистической значимости.

Заключение. Хирургическая реконструкция дуги аорты по методике “замороженного хобота слона” имеет сопоставимые ранние результаты у пациентов с ожирением и с нормальной массой тела.

Ключевые слова: дуга аорты, “замороженный хобот слона”, ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Лукинову В. Л. за методологическую помощь в представлении данных и оформлении статьи.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Панфилов Д. С.* — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Митряков А. С. — ординатор, ORCID: 0000-0002-6629-0894, Арсеньева Ю. А. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pand2006@yandex.ru

ИМТ — индекс массы тела.

Рукопись получена 02.07.2020

Рецензия получена 18.08.2020

Принята к публикации 25.08.2020



Для цитирования: Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Митряков А. С., Арсеньева Ю. А. Влияние ожирения на ранние послеоперационные результаты после операции “замороженного хобота слона”. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3992. doi:10.15829/1560-4071-2021-3992

Impact of obesity on early postoperative outcomes after frozen elephant trunk procedure

Kozlov B. N., Panfilov D. S., Mitryakov A. S., Arsenyeva Yu. A.

Despite the great interest in the issue of obesity in cardiac surgery patients, its effect on the outcomes surgical treatment of thoracic aortic diseases has hardly been studied.

Aim. To assess the effect of obesity on the results of the aortic arch reconstruction using the frozen elephant trunk (FET) technique.

Material and methods. In the period from March 2012 to May 2020, 84 patients with thoracic aortic diseases were operated on. All patients underwent surgical aortic arch reconstruction using the FET technique. Interventions were performed under moderate hypothermic circulatory arrest (25-28° C) and unilateral cerebral perfusion via innominate artery. In accordance with the body mass index, all patients were divided into 2 groups: <30 kg/m² (group 1, n=56) and >30 kg/m² (group 2, n=28).

Results. Neurological complication rates did not differ between the groups. Respiratory failure requiring tracheostomy and dialysis rate due to acute kidney injury occurred in 28,5% vs 35,7% (p=0,626) and 28,5% vs 17,9% (p=0,273), in patients with obesity and normal body weight, respectively. The reoperation rates due to bleeding was nonsignificantly higher in obese patients (14,3% vs 3,6%, p=0,092). The short-term mortality rate was 9,5% without significant differences in studied groups.

Conclusion. Aortic arch surgery using FET technique has comparable early results in obese and normal body weight patients.

Key words: aortic arch, frozen elephant trunk, obesity.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors are grateful to V.L. Lukinov for methodological assistance in the presentation of data and paper design.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Panfilov D. S.* ORCID: 0000-0003-2201-350X, Mitryakov A. S. ORCID: 0000-0002-6629-0894, Arsenyeva Yu. A. ORCID: none.

*Corresponding author: pand2006@yandex.ru

Received: 02.07.2020 **Revision Received:** 18.08.2020 **Accepted:** 25.08.2020

For citation: Kozlov B. N., Panfilov D. S., Mitryakov A. S., Arsenyeva Yu. A. Impact of obesity on early postoperative outcomes after frozen elephant trunk procedure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3992. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3992

За последнее время распространенность ожирения возросла во всем мире, достигнув масштабов эпидемии [1]. Общеизвестно, что ожирение снижает качество и общую продолжительность жизни. Пациенты с ожирением подвергаются повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, заболеваний желчного пузыря [2]. Кроме того, у этих пациентов возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, часто требующих инвазивных кардиохирургических вмешательств [3].

Большое количество публикаций посвящено оценке роли ожирения у пациентов, подвергшихся вмешательствам на коронарных артериях и клапанах сердца [4-6], в то же время недостаточно работ, анализирующих результаты хирургического лечения заболеваний грудной аорты у тучных пациентов. В связи с этим нами был проведен анализ ранних результатов хирургического лечения заболеваний грудной аорты с использованием методики “замороженный хобот слона” у пациентов, страдающих ожирением.

Материал и методы

В период с марта 2012г по май 2020г последовательно прооперировано 84 пациента с заболеваниями грудной аорты. Всем пациентам была выполнена хирургическая реконструкция дуги аорты с использованием методики “замороженный хобот слона”. В соответствии с индексом массы тела (ИМТ) все пациенты были разделены на 2 группы: с нормальной массой тела (индекс Кетле $<30 \text{ кг/м}^2$) (1 группа, $n=56$) и страдающие ожирением (индекс Кетле $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) (2 группа, $n=28$) (табл. 1). Анализ ранних послеоперационных результатов включал оценку частоты неврологических, дыхательных, геморрагических и почечных осложнений, а также ранней и госпитальной летальности.

Реконструктивное вмешательство на грудной аорте во всех случаях выполняли из срединной стернотомии в условиях циркуляторного ареста нижней половины туловища с умеренной гипотермией ($25-28^\circ \text{C}$) и унилатеральной антеградной перфузией головного мозга, осуществляемой через брахиоцефальный ствол. Технические детали операции описаны нами ранее [7].

При проведении гибридного хирургического вмешательства использовали гибридный стент-графт “E-vita open plus” (Jotec, Германия) диаметром 24-30 мм, длиной 150 мм и “МедИнж-графт” (МедИнж, Россия) диаметром 26-30, длиной 150 мм.

Эмпирические распределения данных испытывали на нормальность по критериям Шапиро-Уилка. Количественные показатели, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$); не подчиняющиеся нормальному закону распределения — с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [$Q_{25}-Q_{75}$]. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число (n) и относительная величина (%). Сравнительный анализ количественных данных проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных величин проводили с использованием теста χ^2 или с помощью точного теста Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистические расчеты проводили в программах Rstudio 1.0.136, (RStudio, Inc., США) на языке R (версии 3.3.1) и Medcalc 14.8.1 (Medcalc Software, Бельгия).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен регионарным этическим комитетом. Все пациенты

Таблица 1

Предоперационные данные

Показатель	Без ожирения ($n=56$)	Ожирение ($n=28$)	Значение p
Возраст, лет	$53,9 \pm 12,3$	$54,7 \pm 8,4$	0,686
Мужской пол, n (%)	41 (73,2%)	21 (75%)	0,877
Индекс массы тела, кг/м^2	$25,4 \pm 2,9$	$33,9 \pm 2,9$	$<0,001$
Площадь поверхности тела, м^2	$1,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$<0,001$
Аневризма аорты, n (%)	10 (17,9%)	6 (21,4%)	0,953
Расслоение аорты, n (%)	46 (82,1%)	22 (78,6%)	0,953
Артериальная гипертензия, n (%)	41 (73,2%)	22 (78,6%)	0,817
ИБС, n (%)	13 (23,2%)	4 (14,3%)	0,088
Креатинин, мкмоль/л	98 [85; 109,8]	94 [80,75; 121,5]	0,963
Сахарный диабет, n (%)	1 (1,8%)	3 (10,7%)	0,111
ХОБЛ, n (%)	4 (7,1%)	2 (7,1%)	0,984
Фракция выброса ЛЖ, %	$60,9 \pm 7$	$62,3 \pm 4,3$	0,722

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Интраоперационные данные

Показатель	Без ожирения (n=56)	Ожирение (n=28)	Значение p
Время ИК, мин	211 [161,25; 251]	210 [185; 241,25]	0,819
Время кардиального ареста, мин	150 [112; 198,75]	152 [104,75; 180,25]	0,651
Время циркуляторного ареста, мин	37,5±14,6	39,8±14,8	0,451
Время антеградной перфузии ГМ, мин	59 [51; 83,75]	62,5 [48,5; 76,5]	0,924
Общее время операции, мин	420 [360; 510]	390 [300; 430]	0,156
Реконструкция супрааортальных сосудов			
Островковая техника, n (%)	25 (44,6%)	9 (32,1%)	0,888
Островковая техника + протезирование ЛПА, n (%)	16 (28,6%)	9 (32,1%)	0,456
Дебринг супрааортальных сосудов, n (%)	15 (26,8%)	10 (35,7%)	0,567
Сочетанные операции			
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	9 (16,1%)	4 (14,3%)	0,899
Протезирование аортального клапана, n (%)	3 (5,4%)	2 (7,1%)	0,098
Процедура Bentall-DeBono, n (%)	6 (10,7%)	2 (7,1%)	0,324

Сокращения: ГМ — головной мозг, ИК — искусственное кровообращение, ЛПА — левая подключичная артерия.

Таблица 3

Послеоперационные данные

Показатель	Без ожирения (n=56)	Ожирение (n=28)	Значение p
Пребывание в палате интенсивной терапии, сут.	5 [3; 15]	5 [3; 13]	0,812
Делирий, n (%)	3 (5,4%)	3 (10,7%)	0,395
Инсульт, n (%)	2 (3,6%)	1 (3,6%)	>0,999
Спинальная ишемия, n (%)	1 (1,8%)	0	>0,999
Продленное ИВЛ (трахеостомия), n (%)	20 (35,7%)	8 (28,5%)	0,626
Диализ, n (%)	10 (17,9%)	8 (28,5%)	0,273
Ревизия (кровотечение), n (%)	2 (3,6%)	4 (14,3%)	0,092
Глубокая стерильная инфекция, n (%)	1 (1,8%)	0	>0,999
Трансфузия эритроцитарной массы, дозы	3 [2; 5]	1,5 [0; 3,5]	0,007
Трансфузия свежемороженой плазмы, дозы	4 [4; 7]	4 [2,5; 6]	0,195
Трансфузия тромбоцитарной массы, дозы	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0,421
30-дневная летальность, n (%)	4 (7,1%)	4 (14,3%)	0,431
Госпитальная летальность, n (%)	8 (14,3%)	4 (14,3%)	>0,999

Сокращение: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку полученных результатов.

Результаты

Интраоперационные характеристики отражены в таблице 2. Сравнительный анализ не выявил достоверных межгрупповых различий по таким показателям, как длительность искусственного кровообращения ($p=0,819$), кардиального ($p=0,651$) и циркуляторного ареста ($p=0,451$), а также времени церебральной перфузии ($p=0,924$).

Восстановление кровотока по супрааортальным артериям осуществляли с использованием островковой техники, частичного и полного дебринга. По способу реконструкции сосудов дуги не было статистически значимых различий между анализируемыми группами.

В раннем послеоперационном периоде частота неврологических осложнений со стороны головного и спинного мозга не имела межгрупповых различий. Потребность в трахеостомии по поводу дыхательной недостаточности и проведению сеансов диализа по поводу острого почечного повреждения также были сопоставимы у пациентов с ожирением и нормальной массой тела (табл. 3).

Частота рестрэнотомий по поводу кровотечения у пациентов с ожирением была выше, но без значимых различий (14,3% vs 3,6%, $p=0,092$). При этом потребность в трансфузии эритроцитарной массы у этих больных была статистически значимо меньше (3 [2; 5] vs 1,5 [0; 3,5], $p=0,007$). В то же время различий в трансфузии свежемороженой плазмы и тромбоцитарной массы между группами не было.

Летальность пациентов в течение первых 30 сут. после операции в общей когорте пациентов состави-

ла 9,5%. При этом межгрупповое различие по этому показателю не достигло порога статистической значимости ($p=0,431$): в группе ожирения этот показатель составил 14,3%, а в группе больных с нормальной массой тела — 7,1%. Наиболее частой причиной смерти был синдром полиорганной недостаточности, который был отмечен в 41,6% случаев.

Обсуждение

Несмотря на ежегодный прирост кардиохирургических вмешательств, выполняемых у тучных пациентов, влияние ожирения на послеоперационные результаты до сих пор не выяснено [6]. С одной стороны, отмечается увеличение смертности и послеоперационных осложнений после вмешательств на коронарных артериях и клапанах сердца при более высоком ИМТ [5, 8]. С другой стороны, имеются данные об отсутствии негативного влияния ожирения на результат операции вследствие так называемого “парадокса ожирения” (“obesity paradox”) [9, 10]. Физиология этого явления до конца не изучена и чаще всего объясняется тем, что у пациентов с ожирением существует больший энергетический резерв [6]. В то же время, согласно данным Hällberg V, et al. [11], отдаленная выживаемость этих пациентов имеет более низкий уровень относительно больных с нормальным ИМТ. Полученные авторами результаты ставят под сомнение тот факт, что ожирение носит защитный эффект.

Аналогично пациентам с ишемической болезнью сердца, риски ранней летальности и неблагоприятных исходов у тучных больных, оперированных по поводу расслоения аорты, не увеличиваются [9]. Однако единичный характер работ о влиянии ожирения на результаты лечения заболеваний грудной аорты не позволяет объективно судить о состоянии проблемы. В связи с этим, нами были проанализированы ранние исходы хирургической реконструкции дуги аорты с использованием методики “замороженного хобота слона” у пациентов с ожирением. Согласно зарубежным и отечественным публикациям эта современная методика позволяет улучшить как ранние, так и отдаленные результаты по сравнению с классическими хирургическими подходами при лечении заболеваний грудной аорты [12, 13].

Послеоперационная летальность у обсуждаемых пациентов составила 9,5% без достоверных различий в анализируемых группах. Основной причиной смерти стала полиорганная недостаточность. Согласно данным литературы, это наиболее частая причина летального исхода после операций такого рода [14]. Стоит отметить, что в ряде исследований, как и в нашей работе, не наблюдалось увеличения уровня ранней летальности у пациентов с ожирением [10, 15, 16]. Таким образом, не находит подтверждения предположение, что пациенты с высоким

ИМТ находятся в зоне повышенного риска ранней летальности.

В то же время представлены разноречивые данные по частоте послеоперационных осложнений. Отмечается, что склонность к развитию послеоперационной дыхательной недостаточности у пациентов с ожирением на 15-59% выше вследствие несоответствия вентиляции/перфузии легочной ткани, высокого внутрибрюшного давления, а также из-за сниженной функциональной остаточной емкости легких [5, 6]. Напротив, у оперированных нами пациентов с ожирением не наблюдалось увеличения продолжительности искусственной вентиляции легких. Схожие данные приводят и другие авторы [4, 15].

По данным литературы, частота развития почечной недостаточности коррелирует с увеличением ИМТ [17, 18]. Наше исследование также показало, что у пациентов с ожирением острое повреждение почек, требующее диализа, увеличивалось в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальным весом. Механизм развития почечной дисфункции после операции у пациентов с ожирением может быть объяснен повышенной метаболической нагрузкой, воспалением и повреждением эндотелия при фиксированном количестве нефронов [6]. Также не исключается вторичное повреждение паренхимы почек вследствие артериальной гипертензии и сахарного диабета [5].

Несмотря на более высокую частоту ревизий послеоперационной раны у пациентов с ожирением, не было получено статистически значимых межгрупповых различий. Стоит отметить, что средний объем кровопотери, заставивший повторно взять пациента в операционную, не превышал 500 мл в каждой из групп. Применяемая нами стратегия проведения реоперации по поводу кровотечения в ранние сроки позволяет снизить общий объем кровопотери, сократить необходимость переливания крови и как следствие положительно повлиять на исход оперированных больных [19]. Несмотря на большее количество рестернотомий у пациентов с ожирением, мы не наблюдали увеличения числа глубокой стерильной инфекции у этой категории больных. Более того, частота инфекционно-раневых осложнений не различалась в обеих группах пациентов. Однако некоторые авторы выявили прямую зависимость между количеством инфекционно-раневых осложнений и ИМТ [17, 18, 20].

При анализе потребности в переливании компонентов крови в послеоперационном периоде была выявлена достоверно меньшая потребность в трансфузии эритроцитарной массы у пациентов с ожирением. Другие авторы наблюдали аналогичную картину [16]. В одном из исследований, при проведении индексирования объема переливаемой крови к расчетному объему крови реципиента, было выявлено, что у пациентов с нормальной массой тела потре-

бывалось замещение 2/3 объема крови и только 1/3 объема крови у пациентов с ожирением. Эта разница может быть одной из причин, объясняющих сопоставимое время искусственной вентиляции легких в обследуемых группах [9].

Заключение

Хирургическая реконструкция дуги аорты по методике “замороженного хобота слона” имеет сопоставимые ранние результаты у пациентов с ожирением и с нормальной массой тела.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Лукинову В.Л. за методологическую помощь в представлении данных и оформлении статьи.

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

Литература/References

- Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular Diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;48:6-17. doi:10.1016/j.ejim.2017.10.020.
- Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011;12(2):131-41. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x.
- Aguiar C, MacLeod J, Yip A, et al. Impact of Obesity on Postoperative Outcomes following cardiac Surgery (The OPOS study): rationale and design of an investigator-initiated prospective study. *BMJ Open.* 2019;9(3):e023418. doi:10.1136/bmjopen-2018-023418.
- Gao M, Sun J, Young N, et al. Impact of body mass index on the outcomes in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1308-16. doi:10.1053/j.jvca.2016.03.002.
- Ghanta RK, LaPar DJ, Zhang Q, et al. Obesity Increases Risk-Adjusted Morbidity, Mortality, and Cost Following Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e003831. doi:10.1161/JAHA.116.003831.
- Vargo PR, Steffen RJ, Bakaeen FG, et al. The impact of obesity on cardiac surgery outcomes. *J Card Surg.* 2018;33(10):588-94. doi:10.1111/jocs.13793.
- Kozlov BN, Panfilov DS, Khodashinsky IA. Five-year results of the application of the “frozen elephant trunk” technique in thoracic aortic dissection. *Angiology and vascular surgery.* 2019;25(2):65-71. (In Russ.) Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Ходашинский И.А. Пятилетние результаты применения методики “замороженный хобот слона” при расслоении грудной аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(2):65-71. doi:10.33529/ANGIO2019205.
- Hussain G, Baig MAR, Ghaffar A, et al. Effect of body mass index on early outcomes of coronary artery bypass grafting. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(4):595-9.
- Kreibich M, Rylski B, Bavaria JE, et al. Outcome after Surgery for Aortic Dissection Type A in Morbidly Obese Patients. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(2):491-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.035.
- Stamou SC, Nussbaum M, Stiegel RM, et al. Effect of Body Mass Index on Outcomes After Cardiac Surgery: Is There an Obesity Paradox? *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):42-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.08.047.
- Hällberg V, Kataja M, Lahtela J, et al. Obesity paradox disappears in coronary artery bypass graft patients during 20-year follow-up. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(8):771-7. doi:10.1177/2048872616633844.
- Inoue Y, Matsuda H, Omura A, et al. Comparative study of the frozen elephant trunk and classical elephant trunk techniques to supplement total arch replacement for acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(3):579-86. doi:10.1093/ejcts/ezz104.
- Charchyan ER, Abugov SA, Khachatryan ZR, et al. Features of the course of the postoperative period in patients with DeBakey type I aortic dissection: criteria for assessing aortic remodeling and risk factors for disease progression. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2019;5:6-17. (In Russ.) Чарчян Э.Р., Абугов С.А., Хачатрян З.Р. и др. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с расслоением аорты I типа по DeBakey: критерии оценки ремоделирования аорты и факторов риска прогрессирования заболевания. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;5:6-17. doi:10.17116/hirurgia20190516.
- Tian DH, Wan B, Bannon PG, et al. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest alone versus with adjunctive selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(3):261-70. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.05.11.
- Borracci RA, Ingino CA, Miranda JM. Association of body mass index with short-term outcomes after cardiac surgery: retrospective study and meta-analysis. *Medicina (B Aires)* 2018;78(3):171-9.
- Johnson AP, Parlow JL, Whitehead M, et al. Body Mass Index, Outcomes, and Mortality Following Cardiac Surgery in Ontario, Canada. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7):e002140. doi:10.1161/JAHA.115.002140.
- Prabhakar G, Haan CK, Peterson ED, et al. The Risks of Moderate and Extreme Obesity for Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes: A Study From The Society of Thoracic Surgeons' Database. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):1125-30; discussion 1130-1. doi:10.1016/s0003-4975(02)03899-7.
- Mariscalco G, Wozniak MJ, Dawson AG, et al. Body Mass Index and Mortality Among Adults Undergoing Cardiac Surgery A Nationwide Study With a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2017;135:850-63. doi:10.1161/circulationaha.116.022840.
- Panfilov DS, Kozlov BN, Zatolokin VV, et al. Prevention of hemorrhagic complications during operations on the thoracic aorta. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(11):70-76. (In Russ.) Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Затолокин В.В. и др. Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(11):70-76. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-70-76.
- Kim J, Hammar N, Jakobsson K, et al. Obesity and the risk of early and late mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2003;146(3):555-60. doi:10.1016/S0002-8703(03)00185-6.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы Teerlink, et al. (2021) сообщают об исследовании GALACTIC-HF, в котором изучалась активность миоина кардиомиоцитов при помощи омекамтива мекарбила (omecamtiv mecarbil). В группы препарата или плацебо были рандомизированы 8,2 тыс. пациентов с фракцией выброса левого желудочка <35%; все пациенты также получали стандартную терапию. Медиана наблюдения — 22 мес. В целом различия между группами не были выраженными в ходе лечения. Показано, что в группе омекамтива мекарбила реже возникала комплексная конечная точка (событие плюс смерть), чем в группе плацебо.

(По данным: NEJM, 2021)

Международная группа авторов изучала анти-тромбоцитарную терапию при инфаркте миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. Bossard, et al. (2021) включили в анализ почти 24 тыс. пациентов с инфарктом миокарда, из которых 6,7% — с исследуемым вариантом инфаркта (MINOCA). Показано, что пациенты с MINOCA моложе, обычно клинически показывают инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, имеют меньше сопутствующих заболеваний. У них реже случаются повторные инфаркты, тяжёлые кровотечения, а также — наблюдается низкая летальность. Более интенсивная анти-тромбоцитарная терапия не продемонстрировала преимуществ по конечным точкам и исходам у данных пациентов, но показала опасность геморрагических эпизодов.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Группа исследователей Polycap Study 3, Yusuf, et al. (2021), изучала политаблетку (polypill) в рандомизированном протоколе. Лекарственная форма включала в себя 40 мг симвастатина, 100 мг ателнолола, 25 мг гидрохлоротиазида, 10 мг рамиприла, либо плацебо. Пациенты также получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг или плацебо, витамин D или плацебо. Включено 5,7 тыс. человек, наблюдение длилось 4,6 лет. Показано, что имелся положительный эффект терапии политаблеткой плюс АСК среди лиц без сердечно-сосудистой патологии и промежуточным риском.

(По данным: NEJM, 2021)

Honigberg, et al. (2021) обратились к вопросу взаимосвязи ранней (до 40 лет) менопаузы и развития “гематопоза неопределённого значения”, состояния, связанного с появлением в крови клеток с лейкоэмическими мутациями (но без развития лейкоэмии), считающегося фактором риска развития атеросклероза. Были включены данные Биобанка Соединённого Королевства, число женщин 11,5 тыс.

в возрасте 40-70 лет, а также 8 тыс. из проекта “Здоровье для женщин” в возрасте 50-79 лет с полным секвенированием генома. Показано, что преждевременная менопауза (особенно естественная) независимо связана с развитием гемопоэза с неизвестным лейкоэмическим потенциалом в периоде постменопаузы. Ранняя менопауза может служить маркером связанных с данной особенностью гемопоэза сердечно-сосудистых заболеваний.

(По данным: Circulation, 2021)

Авторы из Бразилии и Соединённого Королевства, Mallinson, et al. (2021), провели популяционное исследование факторов риска сердечно-сосудистой патологии относительно социально-экономического статуса, а именно — изменения риска вместе с ростом экономики страны. Были включены данные 62,5 млн человек, у которых в период после 2010г случилось 185 тыс. сердечно-сосудистых смертей. Показан значительно более высокий риск смерти при низком образовании у женщин, причём это отношение в пятёрке наиболее развитых областей страны было 3,75, а в пятёрке наименее развитых 2,8. У мужчин — 2,5 и 2,3, соответственно. Авторы указывают на то, что экономический рост не влияет на сердечно-сосудистую смертность: бедные группы населения страдают в любом случае, независимо от состояния экономики.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Американские авторы, Mendez, et al. (2021), изучали последовательно поступающих пациентов с COVID-19, в т.ч. >200 с диагнозом артериальной гипертензии. Обнаружено, что у амбулаторно принимавших дигидропиридиновые антагонисты кальция риск перехода на интубацию и риск смерти был существенно выше, чем у не принимавших. Это объясняется блокадой возможности локальной вазоконстрикции сосудов лёгких с последующим нарушением V/Q ввиду отсутствия выключения из газообмена плохо вентилируемых областей лёгочной ткани.

(По данным: Chest, 2021)

Китайские авторы, Qin, et al. (2021) обратились к фактору риска — потреблению жареной пищи. Они провели метаанализ исследований влияния такой пищи на риск сердечно-сосудистой патологии, а также общей смертности в популяции. Показано, что в дозозависимой манере жареная пища может повышать риск сердечно-сосудистого заболевания. Но нужно обращать внимание на особенности классификаций, на гетерогенность изучаемых факторов в публикуемых исследованиях.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики

Конради А. О.^{1,2}, Виллеваальде С. В.¹, Дупляков Д. В.^{3,4}, Козленок А. В.¹, Мельник О. В.¹, Михайлов Е. Н.¹, Моисеева О. М.¹, Недошивин А. О.¹, Соловьева А. Е.¹, Фокин В. А.¹, Яковлев А. Н.¹, Арутюнов Г. П.⁵, Беленков Ю. Н.⁶, Шляхто Е. В.¹

Одним из наиболее актуальных вопросов пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является ее потенциальное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. COVID-19 может быть ассоциирована с более частым развитием острых сердечно-сосудистых осложнений, а пациенты с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями характеризуются повышенным риском тяжелого течения инфекции и внутрибольничных неблагоприятных исходов. Ввиду масштаба распространения вируса не менее важно понимание отдаленных сердечно-сосудистых последствий COVID-19. Отсутствие достаточных данных об особенностях течения COVID-19 с точки зрения ассоциаций с сердечно-сосудистыми исходами и невозможность экстраполяции зарубежных данных на популяцию в Российской Федерации обусловили инициацию многоцентрового национального исследования (регистра) больных, перенесших COVID-19 с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы. В статье представлены обоснование, дизайн и предполагаемое значение его результатов для клинической практики.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, регистр.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov: NCT04724707.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГАУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО), Санкт-Петербург; ³ФБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ⁴ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара; ⁵ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁶ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия.

Конради А. О.* — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Виллеваальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Козленок А. В. — к.м.н., зав. НИО физиологии кровообращения Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-6259-6039, Мельник О. В. — к.м.н., руководитель Научно-исследовательской группы биобанкирования, с.н.с. научно-исследовательской группы биобанкирования,

руководитель Центра коллективного пользования Биобанк, ORCID: 0000-0001-6727-4231, Михайлов Е. Н. — д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Недошивин А. О. — ученый секретарь, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Фокин В. А. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-7885-9024, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Арутюнов Г. П. — д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ahleague@mail.ru

РКО — Российское кардиологическое общество, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2.

Рукопись получена 15.01.2021

Рецензия получена 17.01.2021

Принята к публикации 27.01.2021



Для цитирования: Конради А. О., Виллеваальде С. В., Дупляков Д. В., Козленок А. В., Мельник О. В., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Недошивин А. О., Соловьева А. Е., Фокин В. А., Яковлев А. Н., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Шляхто Е. В. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287

An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice

Konradi A. O.^{1,2}, Villevalde S. V.¹, Duplyakov D. V.^{3,4}, Kozlenok A. V.¹, Melnik O. V.¹, Mikhaylov E. N.¹, Moiseeva O. M.¹, Nedoshivin A. O.¹, Solovieva A. E.¹, Fokin V. A.¹, Yakovlev A. N.¹, Arutyunov G. P.⁵, Belenkov Yu. N.⁶, Shlyakhto E. V.¹

The potential impact on cardiovascular morbidity and mortality have become one of the most important issues of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. COVID-19 may be associated with more frequent development of acute cardiovascular complications, while patients with established cardiovascular diseases are characterized by a higher risk of severe infection and adverse in-hospital outcomes. Due to the spread scale of the pandemic, understanding the long-term cardiovascular consequences of COVID-19 is of no less importance. Inability to extrapolate available international data to the Russian population has led to the initiation of a national multicenter study (registry) of patients recovered from COVID-19 and with concomitant involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases. The article presents its rationale, design and implications of the results for clinical practice.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, registry.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier NCT04724707.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg State University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University), St. Petersburg; ³Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁴Samara State Medical University, Samara; ⁵Pirogov Russian National

Research Medical University, Moscow; ⁶I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Konradi A. O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Kozlenok A. V. ORCID: 0000-0001-6259-6039, Melnik O. V. ORCID: 0000-0001-6727-4231, Mikhaylov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Fokin V. A. ORCID: 0000-0001-7885-9024, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: ahleague@mail.ru

Received: 15.01.2021 **Revision Received:** 17.01.2021 **Accepted:** 27.01.2021

For citation: Konradi A. O., Villevalde S. V., Duplyakov D. V., Kozlenok A. V., Melnik O. V., Mikhaylov E. N., Moiseeva O. M., Nedoshivin A. O., Solovieva A. E., Fokin V. A., Yakovlev A. N., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Shlyakhto E. V. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4287. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4287

Наряду с масштабом распространения и прямыми социально-экономическими потерями особую обеспокоенность вызывает потенциальное влияние пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Показано, что от 15% до 70% смертельных исходов при COVID-19 регистрируется у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. У пациентов с факторами риска или установленными ССЗ чаще отмечается тяжелое течение COVID-19, выше потребность в пребывании в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, проведении искусственной вентиляции легких, вазопрессорной или механической поддержки кровообращения [2-9]. COVID-19 может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям за счет гипоксии и системных провоспалительных эффектов, но также прямого поражения сердца и эндотелия сосудов [10].

По оперативным данным в 2020 г в Российской Федерации (РФ) пандемия COVID-19, охватив ~3,4 млн населения, унесла >62 тыс. человеческих жизней [11]. Данные об эпидемиологии, особенностях течения и клинических исходах ССЗ при COVID-19 в РФ ограничены. Выводы, полученные на популяциях в других странах, несомненно, отличающихся от РФ

по клинко-демографическим характеристикам населения, эпидемиологии ССЗ и особенностям оказания кардиологической помощи, не могут быть экстраполированы на российскую популяцию. Кроме того, в основном они касаются острых событий, зарегистрированных во время госпитализации пациентов с COVID-19 [9, 12, 13]. Отдаленные сердечно-сосудистые исходы после выписки из стационара остаются малоизученными.

Необходимость оценки и прогнозирования потенциальных медицинских и социально-экономических последствий для популяционного здоровья в РФ, а также важность определения оптимальной тактики ведения и обоснования разработки специализированных программ наблюдения пациентов с сочетанием COVID-19 и ССЗ способствовали инициации выборочного многоцентрового исследования (регистра) больных с поражением сердечно-сосудистой системы (ССС) или на фоне тяжелой патологии СССР.

Цель исследования: определить ближайший и отдаленный прогноз у больных, перенёвших COVID-19 с поражением СССР, и сформировать оптимальную систему наблюдения для таких пациентов, включая длительность наблюдения, кратность и стандарты обследования.

Материал и методы

Исследуемая популяция. Исследование проводится в популяции пациентов, перенесших госпитализацию с COVID-19 и поражением ССС или на фоне тяжелой патологии ССС. Критерии включения и группы, за которыми предполагается установить динамическое наблюдение в рамках протокола, представлены в таблице 1.

Дизайн исследования и источник данных. Исследование (регистр) носит открытый наблюдательный характер и направлено на сбор информации от врачей общей практики, терапевтов и кардиологов о пациентах, выписанных из стационара и соответствующих критериям включения. Предполагается последовательное включение пациентов и проспективное наблюдение в течение как минимум 12 мес. после выписки, с возможностью продления по результатам предварительного анализа полученных данных. При невозможности очного визита будет осуществляться сбор информации по телефону.

Центром-участником исследования становится любая организация в РФ в случае заявленного желания и возможности включить и осуществить наблюдение в течение года не менее чем за 30 пациентами. Включение пациентов возможно либо на этапе выписки из стационара (вариант с проспективным включением), либо на этапе первого амбулаторного визита после выписки (вариант с ретроспективным включением), что позволяет центрам-участникам отбирать пациентов, выживших за время госпитализации, имеющих подтвержденный статус по COVID-19 и верифицированное поражение ССС.

Для каждого пациента, включенного в исследование, вне зависимости от варианта поражения ССС, формируется общая электронная индивидуальная регистрационная карта. Для каждого критерия включения предполагаются дополнительные данные анамнеза и обследований согласно таблице 2. Сбор информации осуществляется только в электронном виде.

Подысследование биомаркеров. В рамках исследования (регистра) проводится дополнительное ис-

следование уровня биомаркеров в образцах плазмы и сыворотки крови и генетическое тестирование в центральной лаборатории.

Подысследование по визуализации. В рамках исследования (регистра) проводится дополнительное подысследование изображений. Видеоизображения предоставляются с идентификационным номером участника исследования (без указания персональных данных пациента) в единый центр обработки изображений. Это позволяет выполнить независимым экспертом исчерпывающий анализ данных по визуализации (структура и функции сердца, поражение коронарных артерий, легочной паренхимы и легочного сосудистого русла).

Конфиденциальность и информированное согласие. Все данные, вносимые в онлайн-формы регистра, а также видеоизображения и биологические образцы, маркируются строго в деперсонализированном виде. Пациенты, включаемые в исследование, подписывают информированное согласие на участие в исследовании, взятие, хранение и передачу третьим лицам видеоизображений и биообразцов без указания их персональных данных. Протокол исследования и форма согласия одобряются этическим комитетом (комитетами) соответствующих центров до начала включения пациентов в исследование.

Организатор исследования. Организатором исследования (регистра) является Российское кардиологическое общество (РКО). 17 сентября 2020г на официальном сайте РКО было размещено объявление о начале исследования (регистра) и протокол [14]. Дополнительно члены РКО были уведомлены по электронной почте. Первичный сбор, обработка и последующий анализ биообразцов и видеоизображений будет осуществлен на базе ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России (Протокол № 09-20-01С от 11 сентября 2020г). Включение новых центров-участников и коммуникацию с врачами-исследователями осуществляет координационная группа.

Таблица 1

Критерии включения и перечень групп, за которыми предполагается установить динамическое наблюдение в рамках исследования (регистра)

1. Госпитализация в стационар с диагнозом COVID-19 с кодом U07.1 или U07.2 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра.
2. Поражение ССС, определяемое как*:
 - 1) доказанный миокардит или подозрение на миокардит;
 - 2) наличие хронической сердечной недостаточности II и более функционального класса до заболевания или появление признаков сердечной недостаточности на фоне COVID-19;
 - 3) сочетание с острым коронарным синдромом или развитие острого коронарного синдрома на фоне инфекции, в т.ч. выполненные эндоваскулярные процедуры;
 - 4) доказанная тромбоэмболия легочной артерии;
 - 5) гемодинамически значимые нарушения ритма (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальные желудочковые нарушения ритма), в т.ч. ассоциированные с удлинением интервала QT.

Примечание: * — пациент может быть включен по одному и более критериям поражения ССС.

Таблица 2

График проведения визитов (телефонных контактов) и перечень необходимых обследований

	Включение	1 мес. * ± 1 нед.	3 мес. ± 1 нед.	6 мес. ± 2 нед.	12 мес. ± 2 нед.
Подробный анализ документации и заполнение полей ИРК	+				
Структурированный анализ жалоб	+	+	+	+	+
Объективные данные	+	+	+	+	+
Информированное согласие	+	при проспективном включении	+	при ретроспективном включении	
ЭхоКГ	+	+	+	+	+
Данные биохимического обследования (специальные обследования по подгруппам)	+		+	+	+
Взятие крови на биобанкирование, включая генетический анализ	+	при проспективном включении	+	при ретроспективном включении	+
Анализ терапии	+		+	+	+
Анализ госпитализаций			+	+	+
Анализ конечных точек			+	+	+
Опросник качества жизни (KCCQ)	+	(при выписке)	+	+	+
MPT сердца с контрастным усилением*	+		+		
Эндомиокардиальная биопсия*	+		+		
Суточное мониторирование ЭКГ*		+	+		
МСКТ-ангиография легочных артерий [#]	+	+	+		
КАГ результаты ^Δ	+	(если выполнялось)			

Примечание: * — только для критерия “доказанный миокардит или подозрение на миокардит”, дополнительный визит 1 мес. — только при тяжелом течении; [#] — только для критерия “доказанная тромбоэмболия легочной артерии”; ^Δ — только для критерия “сочетание с острым коронарным синдромом или развитие острого коронарного синдрома на фоне COVID-19” загружаются все протоколы ЭхоКГ, выполненные в период госпитализации.

Сокращения: ИРК — индивидуальная регистрационная карта, КАГ — коронароангиография, MPT — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

Статистический анализ. При статистической обработке будут оценены клинико-демографические характеристики пациентов, тяжесть COVID-19, частота вариантов поражения ССС, качество жизни включенных в исследование пациентов, траектория течения сердечно-сосудистого поражения в динамике, исходы (построение кривых выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах), в случае подтверждения прогностического влияния — построение многофакторных регрессионных моделей Кокса.

Обсуждение

Увеличение осведомленности и обращаемости населения за медицинской помощью, поддержание ее доступности и качества, но также оценка возможных очевидных и неочевидных последствий инфекции, в т.ч. отдаленных, у реконвалесцентов, приобретает особое значение в популяции пациентов с COVID-19 и ССЗ. Организация систематического наблюдения за пациентами, стандартизированный и координированный сбор данных в масштабе страны и их своевременный анализ могут оказать решающее значение в вопросах стратегического планирования и трансформации кардиологической службы в текущих эпи-

демиологических условиях. Представленное исследование (регистр) позволит получить информацию о спектре сердечно-сосудистых последствий в краткосрочной и отдаленной перспективе у госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19.

Важность изучения взаимосвязей COVID-19 и ССЗ не ограничивается высокой и растущей заболеваемостью и колоссальными социально-экономическими потерями, ставшими вызовом для системы здравоохранения в период распространения COVID-19 и являющимися устойчивой проблемой на протяжении десятилетий в рамках борьбы с бременем хронических неинфекционных заболеваний [15]. Прогрессирование и неблагоприятные последствия COVID-19 и ССЗ имеют общие патофизиологические механизмы — воспаление, активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, повреждение органов-мишеней, их дисфункция и недостаточность [16, 17]. Такие общие характеристики, как пожилой возраст пациентов, факторы риска (курение, ожирение, артериальная гипертензия), высокая частота коморбидных состояний, подчеркивают необходимость изучения особенностей сочетания COVID-19 и ССЗ. В исследовании частоты и исходов при тяже-

лой форме COVID-19 по сравнению с острым респираторным дистресс-синдромом другой этиологии показано, что поправка на возраст, пол и функцию почек снижает предполагаемо более высокий риск повреждения миокарда при COVID-19, а дополнительное включение в многофакторную модель полиорганной дисфункции нивелирует ассоциированный с повреждением миокарда риск летального исхода [18].

Интерпретация повреждения миокарда при COVID-19 неоднозначна. В его генезе, наряду с дестабилизацией атеросклеротических бляшек и развитием острого коронарного синдрома, могут играть роль поражение микроциркуляторного русла, появление или усугубление дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода в условиях острого системного воспаления и цитокинового шторма, развитие стресс-индуцированной кардиомиопатии, тромботические осложнения [10]. Разработка алгоритма тактики принятия решений (в т.ч. решение вопроса о выполнении чрескожного коронарного вмешательства) в каждой конкретной ситуации требует сбора обширных данных и их грамотного анализа. Важность обследования и тщательного длительного наблюдения пациентов с повреждением миокарда на фоне COVID-19 подчеркивается описанными клиническими случаями миокардита и идентификацией вирусных частиц SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах методом электронной микроскопии [19–21]. Особую обеспокоенность вызывает исследование результатов магнитно-резонансной томографии сердца, продемонстрировавшее признаки отдаленных изменений миокарда у пациентов, перенесших COVID-19 [22]. Являются ли данные изменения следствием исходных факторов риска и коморбидных состояний или прямым результатом COVID-19, предстоит выяснить в проспективном наблюдении пациентов, включенных по критериям подтвержденного миокардита или подозрением на миокардит, с последующей интерпретацией изображений независимым экспертом.

Отдельной группой включения в исследование являются пациенты с гемодинамически значимыми нарушениями сердечного ритма. Наряду с увеличением риска аритмий на фоне инфекционного процесса (вне зависимости от наличия структурно-функциональных изменений миокарда), интерес к данным осложнениям продиктован также потенциальной кардиотоксичностью препаратов, широко применяемых эмпирически в качестве терапии COVID-19. В ситуации недостаточности научно-обоснованных данных по ведению пациентов большинство подходов опирается на мнение экспертов. Это также касается выбора препарата и режима дозирования антикоагулянтов у госпитализированных с COVID-19 пациентов. Изучение рутинной клинической практики позволит оценить частоту тромботических и тромбоэмболических осложнений, в первую очередь тромбоэмболии легочной артерии,

а также их исходы, в т.ч. риск геморрагических осложнений, в зависимости от выбранной стратегии лечения.

Поскольку диспансерное наблюдение за больными, перенёсшими COVID-19, пока не регламентировано приказами и порядками оказания помощи, а программы реабилитации в основном предполагают реабилитацию после пневмонии, крайне важно собрать данные о сроках восстановления, возможных отдаленных рисках у пациентов с клинически значимым поражением ССС на фоне COVID-19, а также оценить прогноз больных, которые исходно имели тяжелое поражение сердца, хроническую сердечную недостаточность, у которых перенесённая инфекция могла сказаться на ее дальнейшем течении. Выявленные изменения уровня биомаркеров могут способствовать пониманию патогенеза COVID-19, а также быть дополнительными факторами, которые могут быть использованы в стратификации пациентов по риску поражения ССС или неблагоприятных исходов.

Ограничения исследования. В ситуации сохраняющейся напряженной эпидемиологической обстановки участие в исследовании (регистре) может быть дополнительной нагрузкой на персонал медицинских организаций. Можно ожидать большей готовности участия в наборе пациентов от научно-исследовательских центров и клиник при институтах, нежели городских стационаров, перепрофилированных для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, что потенциально лимитирует репрезентативность выборки. Тем не менее, данные из более чем 30 центров из различных регионов, на текущий момент зарегистрированных в качестве участников, могут представить картину, в большей степени соответствующую реальной практике, нежели данные, полученные в одном учреждении.

Дизайн исследования сохраняет присущие наблюдательным исследованиям ограничения, а для получения более убедительных данных, возможно, потребуется использование результатов регистров и наблюдательных исследований, выполненных в РФ до развития пандемии COVID-19.

Заключение

Благодаря объединенным усилиям специалистов-участников исследования из разных городов РФ ожидается, что полученные данные об особенностях клинических проявлений сочетания COVID-19 и ССЗ, тактике ведения в реальной клинической практике и исходах в перспективе позволят обосновать подходы к профилактике осложнений, внедрение новых методов лечения и определить оптимальную тактику ведения таких пациентов.

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

Литература/References

- Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review. *BMC Med.* 2020;18(1):403. doi:10.1186/s12916-020-01816-2.
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531538.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Núñez-Gil IJJ, Fernández-Ortiz A, Maroud Eid C, et al. Underlying heart diseases and acute COVID-19 outcomes. *Cardiol J.* 2020. doi:10.5603/CJ.a2020.0183.
- Bae S, Kim SR, Kim MN, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2020;heartjnl-2020-317901. doi:10.1136/heartjnl-2020-317901.
- Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain; Members of the Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(50). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2001431.
- Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237131. doi:10.1371/journal.pone.0237131.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4165. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4165.
- Wei ZY, Geng YJ, Huang J, Qian HY. Pathogenesis and management of myocardial injury in coronavirus disease 2019. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1994-2006. doi:10.1002/ehf.1967.
- Official information about the coronavirus in Russia (In Russ.) Официальная информация о коронавирусе в России. <https://stopкоронавирус.рф/> (дата обращения 11.01.2021)
- Blagova OV, Varionchik NV, Zaydenov VA, et al. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4054. (In Russ.) Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А. и др. 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):4054. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4054.
- Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(3):25-36. (In Russ.) Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клин фармакол тер.* 2020;29(3):25-36. doi:10.32756/0869-5490-2020-3-25-36. https://scardio.ru/proekty/registry/registr_covid19, дата обращения 23.12.2020.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. COVID-19 and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA.* 2020;324(15):1499-500. doi:10.1001/jama.2020.17445.
- Inciardi RM, Solomon SD, Ridker PM, Metra M. Coronavirus 2019 Disease (COVID-19), Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e017756. doi:10.1161/JAHA.120.017756.
- Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, et al. Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared to Non-COVID Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation.* 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050543.
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911-5. doi:10.1002/ehf.1828.
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
- Poteshkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(3):277-87. (In Russ.) Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А. и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):277-87. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.

Влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на объемы диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID под эгидой Международного агентства по атомной энергии

Аншелес А. А.¹, Сергиенко В. Б.¹, Сеницын В. Е.², Вахромеева М. Н.³, Коков А. Н.⁴, Завадовский К. В.⁵, Рыжкова Д. В.⁶, Каралкин А. В.⁷, Шурупов И. В.⁸, Поспелов В. А.⁹, Мигунова Е. В.¹⁰, Сайфуллина Г. Б.¹¹, Дарий О. Ю.⁸, Журавлев К. Н.¹², Ицкович И. Э.¹³, Гагарина Н. В.¹⁴, Hirschfeld C.¹⁵, Williams M. C.¹⁶, Shaw L. J.¹⁷, Malkovskiy E.^{15,18,19}, Better N.²⁰, Cerci R.²¹, Dorbala Sh.²², Pascual T. N. B.²³, Raggi P.²⁴, Villines T.²⁵, Vitola J. V.²¹, Pynda Y.²⁶, Dondi M.²⁶, Paez D.²⁶, Einstein A. J.^{15,19,27} от имени группы исследователей INCAPS COVID

Цель. Оценить влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на объемы выполнения диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации.

Материал и методы. В онлайн-опросе, организованном Отделом здоровья человека Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), содержащем вопросы касательно изменений в рабочем процессе диагностических лабораторий и объемов кардиологических процедур в марте-апреле 2020г, приняли участие 15 Российских медицинских центров из 5 городов.

Результаты. Уменьшение амбулаторного потока пациентов на диагностические кардиологические исследования отмечено в 80% клиник. Объем исследований в период с марта 2019г по март 2020г в целом снизился на 9,5%, с марта 2019г по апрель 2020г — на 56,5%. Уменьшение объемов выполнения стресс-электрокардиографии в апреле 2020г составило 38,4%, стресс-эхокардиографии — 72,5%, стресс-однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — 66,9%, компьютерной томографии-ангиографии — 49,7%, магнитно-резонансной томографии — 42,7%, инвазивной коронароангиографии — 40,7%. Уменьшение объема исследований в избранных регионах (Томская, Кемеровская области, Татарстан) было не столь выраженным по сравнению с Москвой и Санкт-Петербургом (-20,7%, -75,2%, -93,8% в апреле 2020г; соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. Первая волна пандемии COVID-19 стала причиной резкого уменьшения числа диагностических кардиологических исследований в России. Это имеет потенциальные долгосрочные последствия для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Понимание этих последствий может помочь в разработке стратегий работы диагностических отделений во время продолжающейся пандемии COVID-19 и минимизировать ущерб от подобных ситуаций в будущем.

Ключевые слова: COVID-19, диагностические исследования в кардиологии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; ³ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний МинОбрНауки России, Кемерово, Россия; ⁵НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия; ⁶ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁷ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ⁸ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия; ⁹ГБУЗ ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ¹¹ГБУЗ МКДЦ, Казань, Россия; ¹²ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ¹³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; ¹⁵Department of Medicine, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; ¹⁶BHF Center for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom;

¹⁷Weill Cornell Medical College and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; ¹⁸Seymour, Paul, and Gloria Milstein Division of Cardiology, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; ¹⁹Columbia College, Columbia University, New York, NY, USA; ²⁰Departments of Nuclear Medicine and Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; ²¹Quanta Diagnostico por Imagem, Curitiba, Brazil; ²²Departments of Medicine and Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ²³Philippines Nuclear Research Institute, Manila, Philippines; ²⁴Division of Cardiology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ²⁵Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA; ²⁶Division of Human Health, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; ²⁷Department of Radiology, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.

Аншелес А. А. * ORCID: 0000-0002-2675-3276, Сергиенко В. Б. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Сеницын В. Е. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Вахромеева М. Н. ORCID: 0000-0002-2268-6969, Коков А. Н. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Завадовский К. В. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Рыжкова Д. В. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Каралкин А. В. ORCID: 0000-0002-7555-6308, Шурупов И. В. ORCID: 0000-0002-2154-474X, Поспелов В. А. ORCID: нет, Мигунова Е. В. ORCID: 0000-0001-7521-487X, Сайфуллина Г. Б. ORCID: 0000-0002-1259-0285, Дарий О. Ю. ORCID: 0000-0003-0140-8166, Журавлев К. Н. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Ицкович И. Э. ORCID: 0000-0001-8352-3955, Гагарина Н. В. ORCID: 0000-0003-4563-3277, Hirschfeld C. ORCID: 0000-0001-6421-548X, Williams M. C. ORCID: 0000-0001-5807-5281, Shaw L. J. ORCID: 0000-0003-1268-1491, Malkovskiy E. ORCID: 0000-0002-9027-7497, Better N. ORCID: нет, Cerci R. ORCID: 0000-0002-3913-7181, Dorbala Sh. ORCID: 0000-0003-1462-1185, Pascual T. N. B. ORCID: нет, Raggi P. ORCID: 0000-0002-5766-1948, Villines T. ORCID: 0000-0003-2674-3702, Vitola J. V. ORCID: нет, Pynda Y. ORCID: нет, Dondi M. ORCID: 0000-0003-2761-1859, Paez D. ORCID: 0000-0001-9268-0979, Einstein A. J. ORCID: 0000-0003-2583-9278.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a.ansheles@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, МАГАТЭ — Международное агентство по атомной энергии, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 15.01.2021

Рецензия получена 22.01.2021

Принята к публикации 28.01.2021



Для цитирования: Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Сеницын В. Е., Вахромеева М. Н., Коков А. Н., Завадовский К. В., Рыжкова Д. В., Каралкин А. В., Шу-

рупова И. В., Поспелов В. А., Мигунова Е. В., Сайфуллина Г. Б., Дарий О. Ю., Журавлев К. Н., Ицкович И. Э., Гагарина Н. В., Hirschfeld C., Williams M. C., Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Pascual T. N. B., Raggi P., Villines T., Vitola J. V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J. Влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на

объемы диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID под эгидой Международного агентства по атомной энергии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4276. doi:10.15829/1560-4071-2021-4276

Impact of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the diagnosis of heart disease in the Russian Federation: results from the Russian segment of the IAEA INCAPS COVID study

Ansheles A. A.¹, Sergienko V. B.¹, Sinitsyn V. E.², Vakhromeeva M. N.³, Kokov A. N.⁴, Zavadovsky K. V.⁵, Ryzhkova D. V.⁶, Karalkin A. V.⁷, Shurupova I. V.⁸, Pospelov V. A.⁹, Migunova E. V.¹⁰, Sayfullina G. B.¹¹, Dariy O. Yu.⁸, Zhuravlev K. N.¹², Itskovich I. E.¹³, Gagarina N. V.¹⁴, Hirschfeld C.¹⁵, Williams M. C.¹⁶, Shaw L. J.¹⁷, Malkovskiy E.^{15,18,19}, Better N.²⁰, Cerci R.²¹, Dorbala Sh.²², Pascual T. N. B.²³, Raggi P.²⁴, Villines T.²⁵, Vitola J. V.²¹, Pynda Y.²⁶, Dondi M.²⁶, Paez D.²⁶, Einstein A. J.^{15,19,27} on behalf of the INCAPS COVID research group

Aim. To assess the impact of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the diagnosis of heart disease in the Russian Federation.

Material and methods. Fifteen Russian medical centers from 5 cities took part in an online survey organized by the Division of Human Health of the International Atomic Energy Agency (IAEA), containing questions regarding alterations in cardiovascular procedure volumes resulting from COVID-19 in March-April 2020.

Results. A number of outpatients undergoing cardiac diagnostic procedures was noted in 80% of clinics. Cardiovascular procedure volumes in the period from March 2019 to March 2020 in general decreased by 9,5%, and from March 2019 to April 2020, by 56,5%. Stress electrocardiography decreased by 38,4%, stress echocardiography by 72,5%, stress single-photon emission computed tomography by 66,9%, computed tomography angiography by 49,7%, magnetic resonance imaging by 42,7%, invasive coronary angiography by 40,7%. The decrease in diagnostic procedure volumes in selected regions (Tomsk Oblast, Kemerovo Oblast, Tatarstan) was not so pronounced compared to Moscow and St. Petersburg (-20,7%, -75,2%, -93,8% in April 2020, respectively, $p < 0,001$).

Conclusion. The first wave of the COVID-19 pandemic caused a sharp decrease in the number of diagnostic cardiac procedures in Russia. This has potential long-term implications for patients with cardiovascular disease. Understanding these implications can help guide diagnostic strategies during the ongoing COVID-19 pandemic and minimize the future losses.

Key words: COVID-19, cardiac diagnostic procedures.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ⁴Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ⁵Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia; ⁶Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ⁷Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia; ⁸Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia; ⁹City Clinical Hospital № 31, St. Petersburg, Russia; ¹⁰Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; ¹¹Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; ¹²I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; ¹³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; ¹⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ¹⁵Department of Medicine, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; ¹⁶BHF Center for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ¹⁷Weill Cornell Medical College and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; ¹⁸Seymour, Paul, and Gloria Milstein Division of Cardiology, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY,

USA; ¹⁹Columbia College, Columbia University, New York, NY, USA; ²⁰Departments of Nuclear Medicine and Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; ²¹Quanta Diagnostico por Imagem, Curitiba, Brazil; ²²Departments of Medicine and Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ²³Philippines Nuclear Research Institute, Manila, Philippines; ²⁴Division of Cardiology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ²⁵Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA; ²⁶Division of Human Health, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; ²⁷Department of Radiology, Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.

Ansheles A. A.* ORCID: 0000-0002-2675-3276, Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Vakhromeeva M. N. ORCID: 0000-0002-2268-6969, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Karalkin A. V. ORCID: 0000-0002-7555-6308, Shurupova I. V. ORCID: 0000-0002-2154-474X, Pospelov V. A. ORCID: none, Migunova E. V. ORCID: 0000-0001-7521-487X, Sayfullina G. B. ORCID: 0000-0002-1259-0285, Dariy O. Yu. ORCID: 0000-0003-0140-8166, Zhuravlev K. N. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Itskovich I. E. ORCID: 0000-0001-8352-3955, Gagarina N. V. ORCID: 0000-0003-4563-3277, Hirschfeld C. ORCID: 0000-0001-6421-548X, Williams M. C. ORCID: 0000-0001-5807-5281, Shaw L. J. ORCID: 0000-0003-1268-1491, Malkovskiy E. ORCID: 0000-0002-9027-7497, Better N. ORCID: none, Cerci R. ORCID: 0000-0002-3913-7181, Dorbala Sh. ORCID: 0000-0003-1462-1185, Pascual T. N. B. ORCID: none, Raggi P. ORCID: 0000-0002-5766-1948, Villines T. ORCID: 0000-0003-2674-3702, Vitola J. V. ORCID: none, Pynda Y. ORCID: none, Dondi M. ORCID: 0000-0003-2761-1859, Paez D. ORCID: 0000-0001-9268-0979, Einstein A. J. ORCID: 0000-0003-2583-9278.

*Corresponding author: a.ansheles@gmail.com

Received: 15.01.2021 **Revision Received:** 22.01.2021 **Accepted:** 28.01.2021

For citation: Ansheles A. A., Sergienko V. B., Sinitsyn V. E., Vakhromeeva M. N., Kokov A. N., Zavadovsky K. V., Ryzhkova D. V., Karalkin A. V., Shurupova I. V., Pospelov V. A., Migunova E. V., Sayfullina G. B., Dariy O. Yu., Zhuravlev K. N., Itskovich I. E., Gagarina N. V., Hirschfeld C., Williams M. C., Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Pascual T. N. B., Raggi P., Villines T., Vitola J. V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J. Impact of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the diagnosis of heart disease in the Russian Federation: results from the Russian segment of the IAEA INCAPS COVID study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4276. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4276

За прошедший год пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала одной из важнейших глобальных проблем, затронувшей все человечество и имеющей далеко идущие социально-

экономические последствия. Однако даже в этот период основной причиной смертности населения остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). За период с января по сентябрь 2020г в мире от

COVID-19 умерло 1,5 млн человек, в то время как от ССЗ — 17 млн. В России за период с марта по сентябрь 2020г от осложнений COVID-19 умерло 7317 человек, еще в 5825 случаях причиной смерти стали различные заболевания у COVID-положительных пациентов. При этом за тот же период времени в России от острого инфаркта умерло 39985 человек, от ишемической болезни сердца (ИБС) в целом — 220719 человек [1, 2].

В отечественных и зарубежных рекомендациях по ведению пациентов с ИБС методам неинвазивной визуализации сердца отведена ведущая роль в диагностике, оценке эффективности терапии и прогноза пациентов с ИБС. Своевременная диагностика ССЗ с помощью таких методов, как эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ), а также коронароангиография (КАГ), имеет решающее значение для прогноза пациента, в то время как откладывание или отказ от выполнения диагностических процедур напрямую влияет на долгосрочный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность [3]. В связи с этим были выпущены многочисленные временные рекомендации по кардиологической визуализации в период пандемии COVID-19 [4-6].

Однако мировая ситуация с COVID-19 привела к серьезному сбою оказания многих медицинских услуг, в т.ч. касательно выполнения диагностических исследований в кардиологии. Одновременно произошло смещение фокуса всей отрасли лучевой диагностики — резко возросли объемы проведения КТ грудной клетки с целью оценки поражения легких при COVID-19 [7], в то время как многие лаборатории и отделы, занимавшиеся в т.ч. кардиологической визуализацией, были временно законсервированы. В связи с этим Отдел здоровья человека Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) инициировал крупное международное исследование INCAPS COVID, включившее данные 909 медицинских центров из 108 стран, посвященное анализу связи между пандемией COVID-19 и состоянием отрасли кардиологической визуализации [8]. В данной статье приводятся результаты субанализа исследования INCAPS COVID, целью которого является оценка влияния первой волны пандемии COVID-19 на объемы выполнения диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации.

Материал и методы

База данных для субанализа была сформирована в рамках исследования INCAPS COVID под эгидой МАГАТЭ. Форма онлайн-опросника была разработана группой специалистов в области кардиологии и визуализации сердечно-сосудистой системы [8].

Опросник включал пункты, касающиеся организации работы в медицинских учреждениях, штата диагностических лабораторий и отделов, наличия средств индивидуальной защиты, стратегических планов после повторного открытия. Фиксировались изменения объемов кардиологических исследований в связи с текущей эпидемиологической ситуацией (в апреле 2020г) по сравнению с мартом 2020г (месяцем, предшествующем началу эпидемии) и аналогичным периодом прошлого года (март 2019г), а именно объем выполненных радионуклидных исследований (ОФЭКТ и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)), и КТ (в т.ч. для оценки коронарного кальция и КТ-коронарографии). Кроме того, были получены некоторые данные о динамике объема выполнения таких исследований, как ЭхоКГ, МРТ сердца, ПЭТ сердца на предмет инфекционных заболеваний, а также инвазивная КАГ. Данные собирались с помощью формы опросника с использованием защищенной программной платформы МАГАТЭ IRIS (<https://iris.iaea.org>). Привлечение Российских центров к участию в исследовании осуществлялось путем приглашений от национальных координаторов при участии Московского отделения Общества ядерной медицины и Российского Общества рентгенологов и радиологов. Участие исследовательских центров было добровольным, никаких персональных и конфиденциальных данных не собиралось, поэтому исследование не требовало заключения этических комитетов.

Статистический анализ проводился с использованием Microsoft Excel 2013 и MedCalc 15.8. Ответы на вопросы анкеты представлены в виде числовых значений и процентов. Сравнение долей проводилось с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса. Поскольку официальные значения о числе госпитализаций пациентов с COVID-19 в России доступны только с 25 апреля 2020г, более ранние значения получены путем построения линии тренда с обратным прогнозом.

Результаты

По Российской Федерации данные представлены анкетами из 15 медицинских центров, в т.ч. 8 из Москвы, 4 из Санкт-Петербурга и по 1 из Томска, Казани и Кемерово. Все включенные центры представляли собой специализированные или многопрофильные стационары, из них 13 — с реализацией образовательных программ, в т.ч. 8 федеральных центров и 7 городских учреждений здравоохранения, мощностью от 165 до 2000 (в среднем 500 (400-970)) коек. Из 15 учреждений 10 имели в составе изотопную лабораторию (в т.ч. 2 имели ПЭТ), 13 имели КТ (в т.ч. в составе гибридных приборов ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ), 13 на постоянной основе выполняли нагрузочные пробы.

Лечебные и диагностические подразделения включенных центров в целом были обеспечены средствами индивидуальной защиты. Генераторами ^{99m}Tc на данный период были обеспечены 90% изотопных лабораторий, радиофармпрепараты ^{18}F -ФДГ и ^{13}N -аммоний для исследований метаболизма и перфузии миокарда были доступны в обоих вклю-

ченных ПЭТ-центрах. Уровни обеспечения расходными средствами и защитными средствами в учреждениях на момент пика первой волны пандемии COVID-19 (май 2020г) приведены в таблице 1.

Уменьшение амбулаторного потока пациентов в Российских клиниках на диагностические кардиологические исследования, как и в Европейских, от-

Таблица 1

Уровни обеспечения расходными средствами и защитными средствами в учреждениях на момент пика первой волны пандемии COVID-19

	Имеется	В настоящее время не имеется, планируются поставки	Не имеется, поставки не планируются
Защитные средства			
Хирургические маски	14 (93%)	1 (7%)	0 (0%)
Маски N95/KN95/KF94/FFP2	8 (53%)	4 (27%)	3 (20%)
Перчатки	14 (93%)	1 (7%)	0 (0%)
Защитные костюмы	13 (87%)	1 (7%)	1 (7%)
Очки/экраны	7 (47%)	6 (40%)	2 (13%)
Расходные средства (только изотопные лаборатории)			
Генераторы ^{99m}Tc	9/10 (90%)	-	-
^{18}F -ФДГ	2/2 (100%)	-	-
^{13}N -аммоний	2/2 (100%)	-	-
Наборы технетрила/тетрофосмина	10/10 (100%)	-	-

Таблица 2

Частоты внедрения различных мер, связанных с изменением рабочего процесса в условиях COVID-19

	Российская Федерация			Европа	
Число центров	15			236	
	Реализовано	Не реализовано, планируется	Не реализовано, не планируется	Реализовано	p
Изменения в структуре рабочего процесса					
Уменьшение приема амбулаторных пациентов	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	201 (85%)	0,86
Отмена приема всех неэкстренных амбулаторных пациентов	9 (60%)	1 (7%)	5 (33%)	189 (80%)	0,13
Отмена приема всех амбулаторных пациентов	7 (47%)	2 (13%)	6 (40%)	103 (44%)	0,97
Поэтапное возобновление деятельности после пика пандемии	5 (33%)	10 (67%)	0	141 (60%)	0,08
Увеличение рабочих часов после пика пандемии	0	6 (40%)	9 (60%)	50 (21%)	0,10
Увеличение выходных часов после пика пандемии	0	3 (20%)	12 (80%)	28 (12%)	0,32
Переход на дистанционные средства для контакта с пациентами	3 (20%)	3 (20%)	9 (60%)	110 (47%)	0,08
Изменения в процедуре приема пациентов					
Переход на дистанционные средства для регистрации пациентов (анкеты, информированные согласия)	3 (20%)	5 (33%)	7 (47%)	100 (42%)	0,15
Изменение в транспортировке пациентов (использование лифтов и т.п.)	5 (33%)	3 (20%)	7 (47%)	166 (70%)	<0,01
Дистанцирование в комнатах ожидания	9 (60%)	5 (33%)	1 (7%)	209 (89%)	<0,01
Отдельные помещения для пациентов с COVID-19	7 (47%)	6 (40%)	2 (13%)	194 (82%)	<0,01
Сокращение времени пребывания пациентов в комнатах ожидания	8 (53%)	4 (27%)	3 (20%)	198 (84%)	<0,01
Ограничение доступа лиц, сопровождающих пациентов	8 (53%)	5 (33%)	2 (13%)	223 (94%)	<0,01
Измерение температуры у всех пациентов и посетителей	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	126 (53%)	0,08
Обязательное заполнение пациентами и посетителями анкеты на предмет симптомов COVID-19	9 (60%)	3 (20%)	3 (20%)	162 (69%)	0,68
Тест на COVID-19 у всех пациентов перед записью на исследование	1 (7%)	4 (27%)	10 (67%)	22 (9%)	0,91
Обязательное ношение масок для всех пациентов и посетителей	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	169 (72%)	0,68
Изменения в протоколе исследований					
Использование по возможности фармакологических нагрузочных проб вместо физических	4/13 (31%)	2/13 (15%)	7/13 (54%)	99 (42%)	0,37

Таблица 2. Продолжение

	Российская Федерация			Европа	
Число центров	15			236	
	Реализовано	Не реализовано, планируется	Не реализовано, не планируется	Реализовано	p
Изменение протоколов ядерной кардиологии (например, увеличение вводимой активности для уменьшения времени сбора данных, использования в качестве первого этап с нагрузочной пробой)	3/10 (23%)	2/10 (15%)	5/10 (38%)	42 (18%)	0,89
Изменение протоколов КТ сердца (например, снижение частоты использования в/в препаратов для урежения ЧСС)	1/13 (8%)	3/13 (23%)	9/13 (69%)	24 (10%)	0,99
Дополнительное время после каждого исследования для санитарной обработки оборудования и помещений	11 (73%)	3 (20%)	1 (7%)	172 (73%)	0,79
Увеличение дистанции между персоналом и пациентами	10 (67%)	3 (20%)	2 (13%)	198 (84%)	0,17
Обязательное использование средств индивидуальной защиты	11 (73%)	3 (20%)	1 (7%)	210 (89%)	0,16
Изменение или исключение протоколов, требующих контакта с пациентом в течение длительного времени	5 (33%)	5 (33%)	5 (33%)	133 (56%)	0,14
Изменения в кадровом процессе					
Ротация рабочих смен	9 (60%)	4 (27%)	2 (13%)	157 (67%)	0,81
Временное увольнение/неоплачиваемый отпуск части штата рентгенологов/радиологов из-за экономического кризиса по причине COVID-19	1 (7%)	0	14 (93%)	19 (8%)	0,76
— для среднего персонала диагностических лабораторий	2 (13%)	0	13 (87%)	18 (8%)	0,76
Уменьшение зарплаты штата рентгенологов/радиологов	5 (33%)	1 (7%)	9 (60%)	10 (4%)	<0,001
— для среднего персонала диагностических лабораторий	5 (33%)	2 (13%)	8 (53%)	10 (4%)	<0,001
Увольнение части штата рентгенологов/радиологов	1 (7%)	1 (7%)	13 (87%)	4 (2%)	0,70
— для среднего персонала диагностических лабораторий	0	1 (7%)	14 (93%)	5 (2%)	0,70

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЧСС — частота сердечных сокращений, в/в — внутривенно.

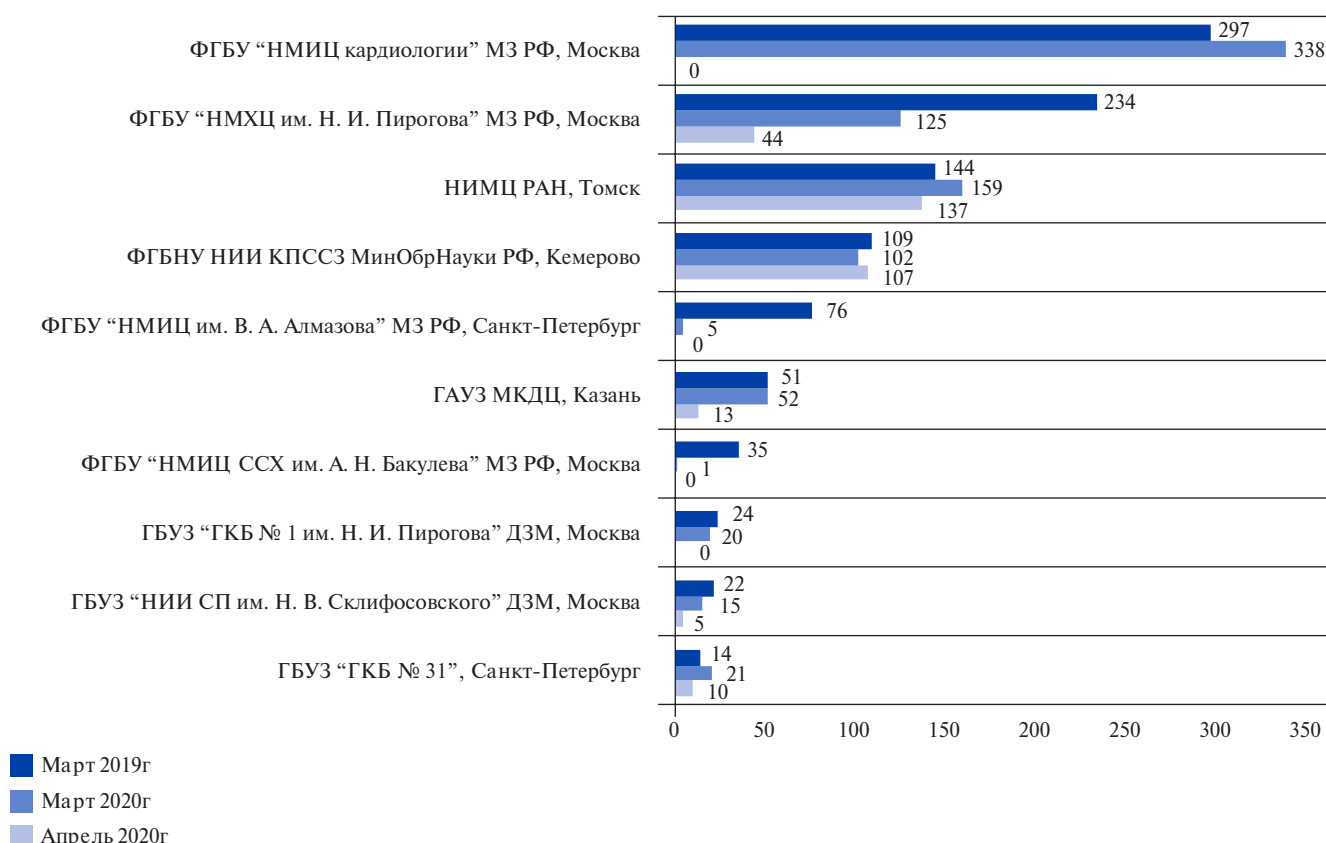


Рис. 1. Динамика объема выполнения радионуклидных исследований миокарда в различных центрах России в марте и апреле 2020г по сравнению с мартом 2019г.

Таблица 3

**Динамика объема выполнения кардиологических исследований в России
в марте и апреле 2020г по сравнению с мартом 2019г**

	Российская Федерация			р	В целом	Европа	р
	Москва	Санкт-Петербург	Регионы*				
Число центров	8	4	3	-	15	251	-
Динамика объема выполнения всех исследований							
03.2019-03.2020	-14,5%	-67,9%	3,2%	<0,001	-9,5%	-45%	<0,001
03.2019-04.2020	-75,2%	-93,8%	-20,7%	<0,001	-56,5%	-69%	<0,001
Динамика объема выполнения перфузионной ОФЭКТ миокарда							
03.2019-03.2020	-16,6%	-51,9%	3,0%	<0,001	-12,4%	-	-
03.2019-04.2020	-91,8%	-81,5%	-15,5%	<0,001	-66,9%	-79%	<0,001

Примечание: * — регионы: Томская область, Кемеровская область, Татарстан.

Сокращение: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

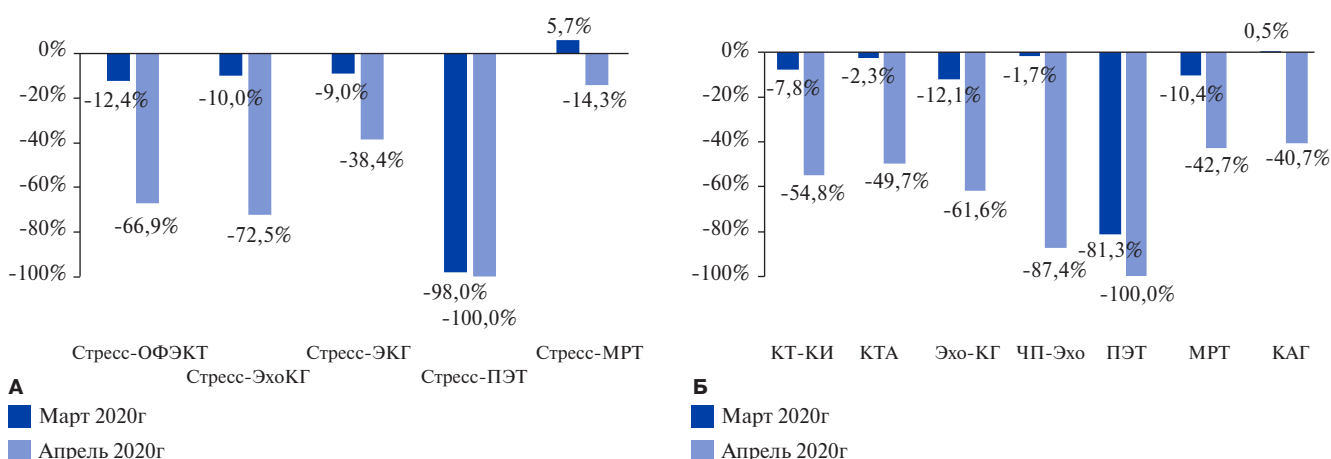


Рис. 2. Изменение числа функциональных (А) и других (Б) кардиологических исследований в марте и апреле 2020г по сравнению с аналогичным периодом 2019г.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КИ — клиническое исследование, КТ — компьютерная томография, КТА — компьютерная томография-ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 4

**Динамика объема выполнения других
кардиологических исследований в апреле 2020г
по сравнению с мартом 2019г**

	Российская Федерация	Европа	р
Стресс-ЭКГ	-38,4%	-83%	<0,001
Стресс-ЭхоКГ	-72,5%	-84%	<0,001
Стресс-ПЭТ	-100%	-42%	<0,001
Стресс-МРТ	-14,3%	-68%	<0,001
КТ-КИ	-54,8%	-78%	<0,001
КТА	-49,7%	-69%	<0,001
ЭхоКГ	-61,6%	-67%	<0,01
ЧП-ЭхоКГ	-87,4%	-74%	0,002
ПЭТ (инфекции)	-100%	-53%	<0,001
МРТ	-42,7%	-72%	<0,001
Инвазивная КАГ	-40,7%	-51%	0,006

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КИ — клиническое исследование, КТ — компьютерная томография, КТА — компьютерная томография-ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

мечено в большинстве (80% vs 85%, $p=0,89$) клиник. По сравнению с Европой, в Российских клиниках в целом реже прибегали к различным изменениям в процедуре приема пациентов. В частности, в России реже переходили на дистанционное общение с пациентами, реже модифицировали принципы транспортировки и логистики потока пациентов в помещениях диагностических отделений. Изменения в структуре рабочего процесса и протоколах исследования внедрялись приблизительно с той же частотой, что и в Европейских клиниках. Сводные данные о частоте внедрения различных мер, связанных с изменением рабочего процесса в связи с работой в условиях COVID-19, приведены в таблице 2.

В целом объем кардиологических диагностических процедур во включенных в исследование Российских центрах в период с марта 2019г по март 2020г снизился на 9,5% (в Европейских центрах — на 45%, $p<0,001$), с марта 2019г по апрель 2020г — на 56,5% (в Европе — на 69%, $p<0,001$). При этом

Таблица 5

**Динамика заражений, госпитализаций, смертей от COVID-19
и объема кардиологических исследований в исследуемых регионах в марте и апреле 2020г**

	Москва		Санкт-Петербург		Регионы	
	Март 2020г	Апрель 2020г	Март 2020г	Апрель 2020г	Март 2020г	Апрель 2020г
Всего заражений	1613	52126	98	3964	25	1015
Заражений на 100 тыс.	12,9	416,8	1,8	74,1	0,3	13,2
Всего госпитализаций*	1452	35378	88	2656	22	680
Госпитализаций на 100 тыс.*	11,6	282,9	1,6	49,6	0,3	8,9
Всего смертей	11	600	2	27	0	4
Смертей на 100 тыс.	0,1	4,8	0,0	0,5	0,0	0,1
Снижение числа кардиологических исследований	-14,5%	-75,2%	-67,9%	-93,8%	3,2%	-20,7%

Примечание: * — данные получены на основании интерполяции официальных сводок после 25 апреля путем построения линии тренда с обратным прогнозом.

в регионах уменьшение объема исследований, в т.ч. перфузионной ОФЭКТ миокарда, было не столь выраженным по сравнению с Москвой и Санкт-Петербургом (все $p < 0,001$) (табл. 3). Изменение числа радионуклидных исследований в абсолютных величинах приведено на рисунке 1. Изменение числа функциональных исследований приведено на рисунке 2 А, других кардиологических исследований, выполняемых в покое — на рисунке 2 Б.

По состоянию на апрель 2020г объем большинства других кардиологических исследований снизился в меньшей мере, чем в Европе (все $p < 0,01$). С другой стороны, число выполняемых ПЭТ-исследований (в т.ч. для оценки миокардиального кровотока и для выявления инфекции), а также чреспищеводной ЭхоКГ уменьшилось в большей мере, чем в Европе (все $p < 0,01$). Данные по изменению объема кардиологических исследований по сравнению с Европейскими данными приведены в таблице 4.

Отмечалась эмпирическая закономерность между характером течения пандемии COVID-19 и снижением объема кардиологических исследований в разных регионах. Так, в Санкт-Петербурге число исследований уже в марте 2020г снизилось на 68% по сравнению с мартом 2019г, несмотря на относительно небольшое число заражений COVID-19. В апреле 2020г в Москве число заражений и госпитализаций было критическим, при этом число кардиологических исследований снизилось на 75%, в то время как в Санкт-Петербурге и регионах — на 94% и 21%, соответственно, при намного более низкой, чем в Москве, частоте заражений, госпитализаций и смертей на 100 тыс. населения (табл. 5).

Обсуждение

Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на отрасль медицинских услуг во всем мире. Результаты инициированного отделом здоровья человека МАГАТЭ крупного международного иссле-

дования INCAPS COVID, включавшего данные 909 медицинских центров из 108 стран, зафиксировали беспрецедентное снижение мирового объема диагностической кардиологической визуализации — на 42% в марте 2020г и на 64% в апреле 2020г по сравнению с данными за март 2019г [8]. В Европе комплекс предпринятых мер, связанных с работой в условиях COVID-19, существенно различался с учетом тяжести ситуации в различных странах и регионах, однако общее количество кардиологических исследований также сократилось — на 45% в марте 2020г и на 69% в апреле 2020г. Сокращение числа исследований и частота внедрения ограничительных мер из Европейских стран были наибольшими в южных регионах, где ущерб от первой волны пандемии был наиболее тяжелым. В марте 2020г местоположение (Южная Европа) и высокая летальность от COVID-19 (на 100 тыс. населения) были независимыми предикторами сокращения объема кардиологических исследований. В апреле 2020г таковыми предикторами являлись местоположение и низкий уровень экономики в стране (выраженный в объеме внутреннего валового продукта) [9]. Эти результаты подчеркивают значительную вариативность реакции здравоохранения разных стран на пандемию и ее роль в дальнейшем увеличении риска для пациентов с ССЗ.

В период первой волны пандемии COVID-19 из 8 включенных федеральных центров России 7 были перепрофилированы в COVID-центры, что в совокупности с другими изменениями правил внутреннего распорядка, связанных с COVID-19, повлекло за собой множество нововведений в рабочем процессе диагностических лабораторий. В большинстве центров уменьшился объем амбулаторных пациентов, в 4 центрах полностью прекратился прием пациентов на радионуклидные исследования (рис. 1), в рамках оставшегося потока был введен ряд ограничительных правил. Также были приняты меры по модификации протоколов записи исследований, мини-

мизирующие потенциальную вероятность заражения пациентов и персонала на рабочих местах. По нашим данным, частота внедрения этих изменений в России в достаточной мере отличается от Европейской практики. По-видимому, это связано с тем, что на момент заполнения анкет (конец мая 2020г) значительная часть диагностических лабораторий была законсервирована, а новые правила были внедрены позже, по мере постепенного возобновления амбулаторного потока. При этом впоследствии во многих центрах России были разграничены потоки амбулаторных и стационарных пациентов (путем организации отдельных входов, выходов и перегородок), что не было отражено в форме Европейского опросника.

По нашим данным, объем кардиологических исследований в России в марте 2020г по сравнению с мартом 2019г снизился на 9,5%, а в апреле 2020г — на 56,5%, в то время как в Европе снижение составило 45% и 69%, соответственно ($p < 0,001$). Основной вклад в снижение объема исследований внесли Москва и Санкт-Петербург, в то время как во включенных региональных центрах снижение объема исследований в апреле составило всего лишь 20,7%. Это можно объяснить динамикой распространения пандемии в России — в марте число заражений даже в Москве (столкнувшейся с COVID-19 раньше других городов России) еще находилось лишь в самом начале возрастающего тренда, в то время как во многих странах Европы в это время уже приближался пик заболеваемости. В свою очередь, резкое увеличение заболеваемости COVID-19 в регионах произошло приблизительно еще на месяц позже. Так, первые летальные случаи от COVID-19 в Москве были зафиксированы 25 марта, в Санкт-Петербурге — 29 марта, в Кемеровской области 18 апреля, в Татарстане 29 апреля, в Томске 1 мая. По этой причине в марте 2020г в регионах еще не было массового снижения числа кардиологических исследований, а к апрелю 2020г это снижение было все еще менее значительным, чем в Москве и Санкт-Петербурге, которое, в свою очередь, было менее значительным, чем в Европе.

К осени 2020г большинство центров, перепрофилированных в COVID-центры во время первой волны COVID-19, вернулись к своей основной деятельности, а диагностические лаборатории в массе своей расконсервированы и продолжают прием пациентов в условиях полноценной второй волны пандемии. Все меры предосторожности, которые были разработаны и внедрены в начале первой волны (табл. 2), но на тот момент соблюдавшиеся не столь тщательно, в настоящее время стали де-факто обязательными к исполнению. Речь идет прежде всего об оптимизации рабочих часов врачебного и среднего медицинского персонала радиологических и рентгенологических отделений, переходе на удаленные

средства контактирования с пациентами (до и после исследований), дистанцировании на всех этапах проведения исследования, дополнительных санитарных мерах, измерении температуры, обязательном ношении масок, сборе COVID-анамнеза, для стационарных пациентов — пребывание в обсервационных отделениях.

Несмотря на изменения в рабочем процессе диагностических отделений, в настоящее время особое внимание необходимо уделить устранению или хотя бы уменьшению последствий первой волны пандемии. Так, значительное уменьшение числа диагностических кардиологических исследований во II квартале 2020г привело к образованию очередей на исследование среди тех, кому на тот момент было отказано из-за закрытия лабораторий. В связи с этим нельзя не затронуть еще одну проблему, связанную с состоянием изотопных лабораторий в стране. В то время как в Европе в исследование INCAPS COVID был включено 251 центров, имеющих в составе изотопные лаборатории, на постоянной основе занимающиеся ядерной кардиологией (т.е. приблизительно 1 на 2,8 млн населения), то в России таких лабораторий в настоящее время по самым оптимистичным подсчетам не более 15, из которых в исследование было включено 10 (т.е. 1 на 14,5 млн населения). При этом учитывая, что подавляющий объем радионуклидных кардиологических исследований в России выполняется в 6 центрах — ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России (Москва), ФГБУ “НМХЦ им. Н. И. Пирогова” Минздрава России (Москва), НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ФГБНУ “НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” МинОбрНауки РФ (Кемерово), ГАУЗ МКДЦ (Казань) и ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России (Санкт-Петербург), то в России число выполняемых кардиологических изотопных исследований на душу населения оказывается как минимум в 10 раз меньшим, чем в Европе. В итоге, по нашим приблизительным данным, очередь на выполнение перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с предполагаемой или установленной ИБС на конец 2020г (даже с учетом возобновления работы) в этих центрах составляет не менее 500-700 человек.

Необходимо подчеркнуть, что визуализация сердца методами лучевой диагностики занимает центральное место в диагностическом алгоритме для многих пациентов как с острыми, так и с хроническими состояниями. В частности, визуализация проходящей ишемии миокарда методом перфузионной сцинтиграфии и ОФЭКТ является ключевым моментом в определении тактики ведения пациентов с ИБС. В частности, метод используется для отбора пациентов на инвазивную КАГ и ЧКВ, снижая число нецелесообразных вмешательств. Поэтому вызванное COVID-19 падение и без того низкого объема

выполняемых кардиологических радионуклидных исследований в России будет иметь серьезные краткосрочные и долгосрочные последствия для всех пациентов с ССЗ, у которых диагностическое исследование было отменено или отложено. Кроме того, известно, что COVID-19 сам по себе ассоциирован с повреждением миокарда, аритмиями, венозным и артериальным тромбозом [10]. Эти последствия будут усугублять повышенный риск неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ после заражения COVID-19 в сочетании с сохраняющимся снижением мощностей кардиологической скорпомощной службы, перенаправленной на прием пациентов с COVID-19 [11]. Так, в Европе в марте 2020г число госпитализаций с острым инфарктом миокарда в неотложные отделения сократилось наполовину, в результате чего произошел пропорциональный рост внебольничных случаев остановки сердца и увеличение сердечно-сосудистой смертности в целом [12-15].

Согласно европейским данным, ответные меры правительств различных стран имели некоторые закономерности. В частности, наиболее значительное уменьшение объема кардиологической диагностики было характерно не только для стран с наиболее высокой смертностью от COVID-19, но и для стран с относительно низким внутренним валовым продуктом [9]. Вероятно, такие попытки предотвратить перегрузку системы здравоохранения имеют краткосрочный эффект, однако будут иметь тяжелые последствия в долгосрочной перспективе.

Заключение

Своевременное решение проблемы перегрузки системы здравоохранения организаторами отечественного здравоохранения является крайне важным, поскольку в настоящее время сроки окончания пандемии COVID-19 не могут быть установлены. В свою очередь, на уровне диагностических подразделений необходимо строго придерживаться принятых защитных мер, модификаций логистики и протоколов обследования пациентов. Это необходимо для поддержания готовности к увеличению потока пациентов и их безопасному обследованию в условиях сохраняющейся пандемии COVID-19.

Приложение

Члены группы исследователей INCAPS COVID

Исполнительный комитет: Andrew J. Einstein (председатель), Diana Paez (Руководитель секции МАГАТЭ), Maurizio Dondi (Руководитель проекта МАГАТЭ); (по алфавиту) Nathan Better, Rodrigo Cerci, Sharmila Dorbala, Thomas N. B. Pascual, Paolo Raggi, Leslee J. Shaw, Todd C. Villines, Joao V. Vitola, Michelle C. Williams.

Комитет информационных технологий и статистики: Yaroslav Pynda (председатель); (по алфавиту): Gerd Hinterleitner, Yao Lu, Olga Morozova, Zhuoran Xu.

Комитет по координации данных: Cole B. Hirschfeld (председатель); (по алфавиту): Yosef Cohen, Benjamin Goebel, Eli Malkovskiy, Michael Randazzo.

Комитет по коммуникациям: Andrew Choi (председатель); (по алфавиту): Juan Lopez-Mattei, Purvi Parwani.

Члены (по алфавиту по стране и фамилии)

Австралия: Scott Beuzeville, Raef Boktor, Patrick Butler, Jennifer Calcott, Loretta Carr, Virgil Chan, Charles Chao, Woon Chong, Mark Dobson, D'Arne Downie, Girish Dwivedi, Barry Elison, Jean Engela, Roslyn Francis, Anand Gaikwad, Ashok Gangasandra Basavaraj, Bruce Goodwin, Robert Greenough, Christian Hamilton-Craig, Victor Hsieh, Subodh Joshi, Karin Lederer, Kenneth Lee, Joseph Lee, John Magnussen, Nghi Mai, Gordon Mander, Fiona Murton, Dee Nandurkar, Johanne Neill, Edward O'Rourke, Patricia O'Sullivan, George Pandos, Kunthi Pathmaraj, Alexander Pitman, Rohan Poulter, Manuja Premaratne, David Prior, Lloyd Ridley, Natalie Rutherford, Hamid Salehi, Connor Saunders, Luke Scarlett, Sujith Seneviratne, Deepa Shetty, Ganesh Shrestha, Jonathan Shulman, Vijay Solanki, Tony Stanton, Murch Stuart, Michael Stubbs, Ian Swainson, Kim Taubman, Andrew Taylor, Paul Thomas, Steven Unger, Anthony Upton, Shankar Vamadevan, William Van Gaal, Johan Verjans, Demetrius Voutnis, Victor Wayne, Peter Wilson, David Wong, Kirby Wong, John Younger; **Австрия:** Gudrun Feuchtnet, Siroos Mirzaei, Konrad Weiss; **Албания:** Artan Goda, Ervina Shirka; **Алжир:** Rabie Benlabga, Salah Bouyoucef, Abdelkader Medjahedi, Qais Nailli; **Аргентина:** Mariela Agolti, Roberto Nicolas Aguero, Maria del Carmen Alak, Lucia Graciela Alberguina, Guillermo Arroñada, Andrea Astesiano, Alfredo Astesiano, Carolina Bas Norton, Pablo Benteo, Juan Blanco, Juan Manuel Bonelli, Jose Javier Bustos, Raul Cabrejas, Jorge Cachero, Roxana Campisi, Alejandro Canderoli, Silvia Carames, Patricia Carrascosa, Ricardo Castro, Oscar Cendoya, Luciano Martin Cognigni, Carlos Collaud, Claudia Cortes, Javier Courtis, Daniel Cragnolino, Mariana Daicz, Alejandro De La Vega, Silvia Teresa De Maria, Horacio Del Riego, Fernando Dettori, Alejandro Deviggiano, Laura Dragonetti, Mario Embon, Ruben Emilio Enriquez, Jorge Ensinas, Fernando Faccio, Adolfo Facello, Diego Garofalo, Ricardo Geronazzo, Natalia Gonza, Lucas Gutierrez, Miguel Angel Guzzo, Miguel Angel Guzzo, Victor Hasbani, Melina Huerin, Victor Jäger, Julio Manuel Lewkowicz, Maria Nieves A López De Munafin, Jose Maria Lotti, Alejandra Marquez, Osvaldo Masoli, Osvaldo Horacio Masoli, Edgardo Mastrovito, Matias Mayoraz, Graciela Eva Melado, Anibal Mele, Maria Fernanda Merani, Alejandro Horacio Meretta, Susana Molteni, Marcos Montecinos, Eduardo Noguera, Carlos Novoa, Claudio Pereyra Sueldo, Sebastian Perez Ascani, Pablo Pollono, Maria Paula Pujol, Alejandro Radzinschi,

Gustavo Raimondi, Marcela Redruello, Marina Rodríguez, Matías Rodríguez, Romina Lorena Romero, Arturo Romero Acuña, Federico Rovalletti, Lucas San Miguel, Lucrecia Solari, Bruno Strada, Sonia Traverso, Sonia Simona Traverso, Maria del Huerto Velazquez Espeche, Juan Sebastian Weihmuller, Juan Wolcan, Susana Zeffiro; **Армения:** Mari Sakanyan; **Афганистан:** Mohammad Nawaz Nasery; **Беларусь:** Наталья Мороз-Водолажская; **Бельгия:** Olivier Gheysens, Filip Homans, Rodrigo Moreno-Reyes, Agnès Pasquet, Veronique Roelants, Caroline M. Van De Heyning; **Болгария:** Marina Garcheva-Tsacheva, Irena Kostadinova; **Боливия:** Raúl Araujo Ríos; **Босния-Герцеговина:** Valentina Soldat-Stankovic, Sinisa Stankovic; **Бразилия:** Maria Helena Albernaz Siqueira, Augusto Almeida, Paulo Henrique Alves Togni, Jose Henrique Andrade, Luciana Andrade, Carlos Anselmi, Roberta Araújo, Guilherme Azevedo, Sabbrina Bezerra, Rodrigo Biancardi, Gabriel Blacher Grossman, Simone Brandão, Diego Bromfman Pianta, Lara Carreira, Bruno Castro, Tien Chang, Fernando Cunali Jr., Roberto Cury, Roberto Dantas, Fernando de Amorim Fernandes, Andrea De Lorenzo, Robson De Macedo Filho, Fernanda Erthal, Fabio Fernandes, Juliano Fernandes, Fabio Fernandes, Thiago Ferreira De Souza, Wilson Furlan Alves, Bruno Ghini, Luiz Goncalves, Ilan Gottlieb, Marcelo Hadlich, Vinícius Kameoka, Ronaldo Lima, Adna Lima, Rafael Willain Lopes, Ricardo Machado e Silva, Tiago Magalhães, Fábio Martins Silva, Luiz Eduardo Mastrocola, Fábio Medeiros, José Claudio Meneghetti, Vania Naue, Danilo Naves, Roberto Nolasco, Cesar Nomura, Joao Bruno Oliveira, Eduardo Paixao, Filipe Penna De Carvalho, Ibraim Pinto, Priscila Possetti, Mayra Quinta, Rodrigo Rizzo Nogueira Ramos, Ricardo Rocha, Alfredo Rodrigues, Carlos Rodrigues, Leila Romantini, Adelina Sanches, Sara Santana, Leonardo Sara da Silva, Paulo Schwartzman, Cristina Sebastião Matushita, Tiago Senra, Afonso Shiozaki, Maria Eduarda Menezes de Siqueira, Cristiano Siqueira, Paola Smanio, Carlos Eduardo Soares, José Soares Junior, Marcio Sommer Bittencourt, Bernardo Spiro, Cláudio Tinoco Mesquita, Jorge Torreao, Rafael Torres, Marly Uellendahl, Guilherme Uripia Monte, Otávia Veríssimo, Estevan Vieira Cabeda, Felipe Villela Pedras, Roberto Waltrick, Marcello Zapparoli; **Бруней Даруссалам:** Hamid Naseer; **Великобритания:** Jill Anderson, Punit Bedi, Thomas Biggans, Anda Bularga, Russell Bull, Rajesh Burgul, John-Paul Carpenter, Duncan Coles, David Cusack, Aparna Deshpande, John Dougan, Timothy Fairbairn, Alexia Farrugia, Deepa Gopalan, Alistair Gummow, Prasad Guntur Ramkumar, Mark Hamilton, Mark Harbinson, Thomas Hartley, Benjamin Hudson, Nikhil Joshi, Michael Kay, Andrew Kelion, Azhar Khokhar, Jamie Kitt, Ken Lee, Chen Low, Sze Mun Mak, Ntouskou Marousa, Jon Martin, Elisa Mcalindon, Leon Menezes, Gareth Morgan-Hughes,

Alastair Moss, Anthony Murray, Edward Nicol, Dilip Patel, Charles Peebles, Francesca Pugliese, Jonathan Carl Luis Rodrigues, Christopher Rofe, Nikant Sabharwal, Rebecca Schofield, Thomas Semple, Naveen Sharma, Peter Strouhal, Deepak Subedi, William Topping, Katharine Tweed, Jonathan Weir-Mccall; **Венгрия:** Klara Buga, Ildiko Garai, Pál Maurovich-Horvat, Erzsébet Schmidt, Balint Szilveszter, Edit Várady; **Вьетнам:** Ha Le Ngoc, Son Hong Mai, Xuan Canh Nguyen; **Гана:** Harold Ayetey; **Гватемала:** Carla Gonzalez, Goleat Gutierrez; **Германия:** Roman P. Schneider; **Гондурас:** Alejandro Maldonado; **Греция:** George Angelidis, Aikaterini Archontaki, Sofia Chatziioannou, Ioannis Datseris, Christina Fragkaki, Panagiotis Georgoulis, Sophia Koukouraki, Maria Koutelou, Eleni Kyrozi, Evangelos Repasos, Petros Stavrou, Pipitsa Valsamaki; **Дания:** Jawdat Abdulla, Morten Bøttcher, Mette Christensen, Lars Christian Gormsen, Philip Hasbak, Søren Hess, Paw Holdgaard, Allan Johansen, Kasper Kyhl, Bjarne Linde Norgaard, Kristian Altern Øvrehus, Niels Peter Rønnow Sand, Rolf Steffensen, Anders Thomassen, Bo Zerahn; **Доминиканская Республика:** Alfredo Perez; **Египет:** Islam Shawky Abdel Aziz, Mahasen Abougabal, Taghreed Ahmed, Adel Allam, Ahmed Asfour, Mona Hassan, Alia Hassan, Ahmed Ibrahim, Sameh Kaffas, Ahmed Kandeel, Mohamed Mandour Ali, Ahmad Mansy, Hany Maurice, Sherif Nabil, Mahmoud Shaaban; **Израиль:** Eed Abu Zaid, Svetlana Agranovich, Yoav Arnson, Rachel Bar-Shalom, Alex Frenkel, Galit Knafo, Rachel Lugassi, Israel Shlomo Maor Moalem, Maya Mor, Noam Muskal, Sara Ranser, Aryeh Shalev; **Индия:** Nilesh Banthia, Jinendra Kumar Bhagat, Rishi Bhargava, Vivek Bhat, Mona Bhatia, Partha Choudhury, Vijay Sai Chowdekar, Aparna Irodi, Shashank Jain, Elizabeth Joseph, Sukriti Kumar, Prof Dr Girijanandan Mahapatra, Deepanjan Mitra, Bhagwant Rai Mittal, Ahmad Ozair, Chetan Patel, Tapan Patel, Ravi Patel, Shivani Patel, Sudhir Saxena, Shantanu Sengupta, Santosh Singh, Bhanupriya Singh, Ashwani Sood, Atul Verma; **Индонезия:** Erwin Affandi, Padma Savenadia Alam, Edison Edison, Gani Gunawan, Habusari Napkido, Basuki Hidayat, Aulia Huda, Anggoro Praja Mukti, Djoko Prawiro, Erwin Affandi Soeriadi, Hilman Syawaluddin; **Иордания:** Mohammad Rawashdeh; **Ирак:** Amjed Albadr; **Исламская Республика Иран:** Majid Assadi, Farshad Emami, Golnaz Houshmand, Majid Maleki, Maryam Tajik Rostami, Seyed Rasoul Zakavi; **Испания:** Santiago Aguadé-Bruix, Isabel Blanco, Antonio Cabrera, Alicia Camarero, Irene Casáns-Tormo, Hug Cuellar-Calabria, Albert Flotats, Maria Eugenia Fuentes Cañamero, María Elia García, Amelia Jimenez-Heffernan, Rubén Leta, Javier Lopez Diaz, Luis Lumbreras, Juan Javier Marquez-Cabeza, Francisco Martin, Anxo Martinez de Alegria, Francisco Medina, Maria Pedrera Canal, Virginia Peiro, Virginia Pubul-Nuñez, Juan Ignacio Rayo Madrid, Cristina Rodríguez

Rey, Ricardo Ruano Perez, Joaquín Ruiz, Gertrudis Sabatel Hernández, Ana Sevilla, Nahla Zeidán; **Италия:** Domenico Albano, Pierpaolo Alongi, Gaspare Arnone, Elisa Bagatin, Sergio Baldari, Matteo Bauckneht, Paolo Bertelli, Francesco Bianco, Rachele Bonfiglioli, Roberto Boni, Andrea Bruno, Isabella Bruno, Elena Busnardo, Elena Califaretti, Luca Camoni, Aldo Carnevale, Roberta Casoni, Armando Ugo Cavallo, Giorgio Cavenaghi, Franca Chierichetti, Marcello Chiocchi, Corrado Cittanti, Mauro Colletta, Umberto Conti, Alberto Cossu, Alberto Cuocolo, Marco Cuzzocrea, Maria Luisa De Rimini, Giuseppe De Vincentis, Eleonora Del Giudice, Alberico Del Torto, Veronica Della Tommasina, Rexhep Durmo, Paola Anna Erba, Laura Evangelista, Riccardo Faletti, Evelina Faragasso, Mohsen Farsad, Paola Ferro, Luigia Florimonte, Viviana Frantellizzi, Fabio Massimo Fringuelli, Marco Gatti, Angela Gaudiano, Alessia Gimelli, Raffaele Giubbini, Francesca Giuffrida, Salvatore Ialuna, Riccardo Laudicella, Lucia Leccisotti, Lucia Leva, Riccardo Liga, Carlo Liguori, Giampiero Longo, Margherita Maffione, Maria Elisabetta Mancini, Claudio Marcassa, Elisa Milan, Barbara Nardi, Sara Pacella, Giovanna Pepe, Gianluca Pontone, Sabina Pulizzi, Natale Quartuccio, Lucia Rampin, Fabrizio Ricci, Pierluigi Rossini, Giuseppe Rubini, Vincenzo Russo, Gian Mauro Sacchetti, Gianmario Sambuceti, Massimo Scarano, Roberto Sciagrà, Massimiliano Sperandio, Antonella Stefanelli, Guido Ventroni, Stefania Zoboli; **Казахстан:** Дауылтай Батырханов, Таирхан Даутов; **Камбоджа:** Youdaline Theng; **Канада:** Gad Abikhzer, Rene Barette, Benjamin Chow, Dominique Dabreo, Matthias Friedrich, Ria Garg, Mohammed Nassoh Hafez, Chris Johnson, Marla Kiess, Jonathon Leipsic, Eugene Leung, Robert Miller, Anastasia Oikonomou, Stephan Probst, Idan Roifman, Gary Small, Vikas Tandon, Adwait Trivedi, James White, Katherine Zukotynski; **Катар:** Ghulam Syed; **Кения:** Khalid Makhdomi, Kevin Ombati; **Кипр:** Christoforos Panagidis, Ioannis Petrou; **Китайская Народная Республика:** Dianbo Cao, Stephen Cheung, Xu Dai, Liangeng Gong, Dan Han, Yang Hou, Caiying Li, Tao Li, Dong Li, Sijin Li, Jinkang Liu, Hui Liu, Bin Lu, Ming Yen Ng, Kai Sun, Gongshun Tang, Jian Wang, Ximing Wang, Zhao-Qian Wang, Yining Wang, Yifan Wang, Jiang Wu, Zhifang Wu, Liming Xia, Jiangxi Xiao, Lei Xu, Youyou Yang, Wu Yin, Jianqun Yu, Li Yuan, Tong Zhang, Longjiang Zhang, Yong-Gao Zhang, Xiaoli Zhang, Li Zhu; **Колумбия:** Pedro Abad, Harold Arturo, Sandra Ayala, Luis Benitez, Alberto Cadena, Carlos Caicedo, Antonio Calderón Moncayo, Antonio Calderón Moncayo, Sharon Gomez, Claudia T. Gutierrez Villamil, Claudia Jaimes, Juan Londoño, Juan Luis Londoño Blair, Luz Pabon, Mauricio Pineda, Juan Carlos Rojas, Diego Ruiz, Manuel Valencia Escobar, Andres Vasquez, Damiana Vergel, Alejandro Zuluaga; **Коста-Рика:** Isabel Berrocal Gamboa, Gabriel Castro, Ulises González; **Куба:** Juan Felipe Batista, Juan Manuel Gómez Lauchy, Yamile Marcos Gutierrez, Yamile Marcos Gutierrez, Rayner Menéndez, Amalia Peix, Luis Rochela; **Кувейт:** Faridah Alkandari, Masoud Garashi; **Лаосская Народно-Демократическая Республика:** Tchoyoson Lim Coie, Sonexay Rajvong; **Латвия:** Artem Kalinin, Marika Kalnina; **Ливан:** Mohamad Haidar; **Литва:** Renata Komiagiene, Giedre Kviecinskiene, Mindaugas Maticunas, Donatas Vajauskas; **Люксембург:** Christian Picard; **Маврикий:** Mohammad Aaftaab Allarakha, Ambedhkar Shantaram Naojee; **Малайзия:** Noor Khairiah A. Karim; **Мальта:** Luise Reichmuth, Anthony Samuel; **Марокко:** Nozha Ben-Rais, Nadia Ismaili Alaoui, Sara Taleb; **Мексика:** Erick Alexanderson-Rosas, Erika Barragan, Alejandro Becerril González-Montecinos, Manuel Cabada, Daniel Calderon Rodriguez, Isabel Carvajal-Juarez, Violeta Cortés, Filiberto Cortés, Erasmo De La Peña, Manlio Gama-Moreno, Luis González, Nelsy Gonzalez Ramírez, Moisés Jiménez-Santos, Luis Matos, Edgar Monroy, Martha Morelos, Mario Ornelas, Jose Alberto Ortga Ramirez, Andrés Preciado-Anaya, Óscar Ulises Preciado-Gutiérrez, Adriana Puente Barragan, Sandra Graciela Rosales Uvera, Sigelinda Sandoval, Miguel Santaularia Tomas, Lilia M. Sierra-Galan, Lilia M. Sierra-Galan, Silvia Siu, Enrique Vallejo, Mario Valles; **Монако:** Marc Faraggi; **Монголия:** Erdenechimeg Sereegotov; **Мьянма:** Khin Pa Pa Myo, Phyo Si Thu; **Народная Республика Бангладеш:** Afroza Akhter; **Непал:** Ram Kumar Ghimire, Bijoy Rajbanshi; **Нидерланды:** Peter Barneveld, Andor Glaudemans, Jesse Habets, Klaas Pieter Koopmans, Jeroen Manders, Stefan Pool, Arthur Scholte, Asbjørn Scholtens, Riemer Slart, Paul Thimister, Erik-Jan Van Asperen, Niels Veltman, Derk Verschure, Nils Wagenaar; **Нигер:** Idrissa Adamou Soli, Djibrillou Moussa Issoufou; **Нигерия:** Tolulope Ayodele, Chibuzo Madu, Yetunde Onimode; **Никарагуа:** Teresa Cuadra, Hector Bladimir Roque Vanegas; **Новая Зеландия:** John Edmond, Chris Ellis, Kerryanne Johnson, Ross Keenan, Shaw Hua (Anthony) Kueh, Christopher Occleshaw, Alexander Sasse, Andrew To, Niels Van Pelt, Calum Young; **Норвегия:** Elen Efros-Monsen, Signe Helene Forsdahl, Jenni-Mari Hildre Dimmen, Arve Jørgensen, Isabel Krohn, Pål Løvhaugen, Anders Tjellaug Bråten; **Объединенные Арабские Эмираты:** Batool Albalooshi, Mohamed Ismail Ahmed Hassan; **Оман:** Humoud Al Dhuhli, Faiza Al Kindi, Naeema Al-Bulushi, Zabab Jawa, Naima Tag; **Пакистан:** Muhammad Shehzad Afzal, Shazia Fatima, Muhammad Numair Younis, Musab Riaz, Mohammad Saadullah; **Панама:** Yariela Herrera; **Папуа-Новая Гвинея:** Dora Lenturut-Katal; **Парагвай:** Manuel Castillo Vázquez, José Ortellado; **Перу:** Ana Alfaro; **Польша:** Magdalena Kostkiewicz, Jolanta Kunikowska; **Португалия:** Nuno Bettencourt, Guilhermina Cantinho, Antonio Ferreira; **Республика Ирландия:** Samer Arnous, Said Atyani, Angela Byrne, Tadhg Gleeson, David Kerins, Conor

Meehan, David Murphy, Mark Murphy, John Murray, Julie O'Brien; **Республика Корея:** Ji-In Bang, Henry Bom, Sang-Geon Cho, Chae Moon Hong, Su Jin Jang, Yong Hyu Jeong, Won Jun Kang, Ji-Young Kim, Jaetae Lee, Chang Kyeong Namgung, Young So, Kyoung Sook Won; **Республика Северная Македония:** Venjamin Majstorov, Marija Vavlukis; **Республика Словения:** Barbara Gužic Salobir, Monika Štalc; **Российская Федерация:** Алексей Аншелес, Наиля Валиуллина, Маргарита Вахромеева, Нина Гагарина, Всеволод Гуляев, Ольга Дарий, Ольга Дроздова, Кирилл Журавлев, Константин Завадовский, Ирина Ицкович, Анатолий Каралкин, Александр Коков, Екатерина Мигунова, Виктор Поспелов, Дарья Рыжкова, Светлана Сазонова, Гузалия Сайфуллина, Владимир Сергиенко, Татьяна Трифонова, Владимир Усов, Ирина Шурупова; **Румыния:** Theodora Benedek, Imre Benedek, Raluca Mititelu, Claudiu Adrian Stan; **Саудовская Аравия:** Mirvat Alasnag, Subhani Okarvi; **Сербия:** Dragana Sobic Saranovic; **Сингапур:** Felix Keng, Jia Hao Jason See, Ramkumar Sekar, Min Sen Yew; **Словацкая Республика:** Andrej Vondrak; **Соединенные Штаты Америки:** Suhny Abbasa, Taimur Abbasi, Brian Abbott, Shady Abohashem, Sandra Abramson, Tarek Al-Abboud, Mouaz Al-Mallah, Omar Almousalli, Karthikeyan Ananthasubramaniam, Mohan Ashok Kumar, Jeffrey Askew, Lea Attanasio, Mallory Balmer-Swain, Richard R. Bayer, Adam Bernheim, Sabha Bhatti, Erik Bieging, Ron Blankstein, Stephen Bloom, Sean Blue, David Bluemke, Andressa Borges, Kelley Branch, Paco Bravo, Jessica Brothers, Matthew Budoff, Renée Bullock-Palmer, Angela Burandt, Floyd W. Burke, Kelvin Bush, Candace Candela, Elizabeth Capasso, Joao Cavalcante, Donald Chang, Saurav Chatterjee, Yiannis Chatzizisis, Michael Cheezum, Tiffany Chen, Jennifer Chen, Marcus Chen, Andrew Choi, James Clarcq, Ayreen Cordero, Matthew Crim, Sorin Danciu, Bruce Decter, Nimish Dhruva, Neil Doherty, Rami Doukky, Anjori Dunbar, William Duvall, Rachael Edwards, Kerry Esquitin, Husam Farah, Emilio Fentanes, Maros Ferencik, Daniel Fisher, Daniel Fitzpatrick, Cameron Foster, Tony Fuisz, Michael Gannon, Lori Gastner, Myron Gerson, Brian Ghoshhajra, Alan Goldberg, Brian Goldner, Jorge Gonzalez, Rosco Gore, Sandra Gracia-López, Fadi Hage, Agha Haider, Sofia Haider, Yasmin Hamirani, Karen Hassen, Mallory Hatfield, Carolyn Hawkins, Katie Hawthorne, Nicholas Heath, Robert Hendel, Phillip Hernandez, Gregory Hill, Stephen Horgan, Jeff Huffman, Lynne Hurwitz, Ami Iskandrian, Rajesh Janardhanan, Christine Jellis, Scott Jerome, Dinesh Kalra, Summanther Kaviratne, Fernando Kay, Faith Kelly, Omar Khaliq, Mona Kinkhabwala, George Kinzfolg III, Jacqueline Kircher, Rachael Kirkbride, Michael Kontos, Anupama Kottam, Joseph Krepp, Jay Layer, Steven H Lee, Jeffrey Leppo, John Lesser, Steve

Leung, Howard Lewin, Diana Litmanovich, Yiyan Liu, Juan Lopez-Mattei, Kathleen Magurany, Jeremy Markowitz, Amanda Marn, Stephen E Matis, Michael Mckenna, Tony Mcrae, Fernando Mendoza, Michael Merhige, David Min, Chanan Moffitt, Karen Moncher, Warren Moore, Shamil Morayati, Michael Morris, Mahmud Mossa-Basha, Zorana Mrcic, Venkatesh Murthy, Prashant Nagpal, Kyle Napier, Jagat Narula, Katarina Nelson, Prabhjot Nijjar, Medhat Osman, Purvi Parwani, Edward Passen, Amit Patel, Pravin Patil, Ryan Paul, Lawrence Phillips, Venkateshwar Polsani, Rajaram Poludasu, Brian Pomerantz, Thomas Porter, Ryan Prentice, Amit Pursnani, Mark Rabbat, Suresh Ramamurti, Florence Rich, Hiram Rivera Luna, Austin Robinson, Kim Robles, Cesar Rodríguez, Mark Rorie, John Rumberger, Raymond Russell, Philip Sabra, Diego Sadler, Mary Schemmer, U. Joseph Schoepf, Samir Shah, Nishant Shah, Sujata Shanbhag, Gaurav Sharma, Steven Shayani, Jamshid Shirani, Pushpa Shivaram, Steven Sigman, Mitch Simon, Ahmad Slim, David Smith, Alexandra Smith, Prem Soman, Aditya Sood, Monvadi Barbara Srichai-Parsia, James Streeter, Albert T, Ahmed Tawakol, Dustin Thomas, Randall Thompson, Tara Torbet, Desiree Trinidad, Shawn Ullery, Samuel Unzek, Seth Uretsky, Srikanth Vallurupalli, Vikas Verma, Alfonso Waller, Ellen Wang, Parker Ward, Gaby Weissman, George Wesbey, Kelly White, David Winchester, David Wolinsky, Sandra Yost, Michael Zgaljardic; **Таиланд:** Benjapa Khiewvan, Teerapon Premprabha, Tanyaluck Thientunyakit; **Тунис:** Ali Sellem; **Турция:** Kemal Metin Kir, Haluk Sayman; **Уганда:** Mugisha Julius Sebikali, Zerida Muyinda; **Узбекистан:** Омоа Djuraev, Gulnora Rozikhodjaeva; **Украина:** Ярослав Кметюк, Павло Корол, Олена Михалченко, Володимир Пляцек, Марина Сатырь; **Уругвай:** Omar Alonso, Mario Beretta, Rodolfo Ferrando, Miguel Kapitan, Fernando Mut; **Филиппины:** Paz Abrihan, Asela Barroso, Eric Cruz, Marie Rhiamar Gomez, Vincent Peter Magboo, John Michael Medina, Jerry Obaldo, Davidson Pastrana, Christian Michael Pawhay, Alvin Quinon, Jeanelle Margareth Tang, Bettina Tecson, Kristine Joy Usan, Mila Uy; **Финляндия:** Juhani Knuuti, Velipekka Kokkonen, Martti Larikka, Valtteri Uusitalo; **Франция:** Matthieu Bailly, Samuel Burg, Jean-François Deux, Vincent Habouzit, Fabien Hyafil, Olivier Lairez, Franck Proffit, Hamza Regaieg, Laure Sarda-Mantel, Vania Tacher; **Хорватия:** Ana Baric, Tonci Batinic, Maja Franceschi, Maja Hrabak Paar, Mladen Jukic, Petar Medakovic, Viktor Persic, Marina Prpic, Ante Punda; **Черногория:** Srdja Ilic; **Чехия:** Vaclav Engelmann, Milan Kaminek, Vladimír Kincl, Otto Lang, Milan Simanek; **Чили:** Jose Canessa, Gabriel Castro Muñoz, Carmen Concha, Pablo Hidalgo, Cesar Lovera, Teresa Massardo, Luis Salazar Vargas; **Швейцария:** Hatem Alkadhi, Ronny Ralf Buechel, Peter Burger, Luca Ceriani, Bart De Boeck, Christoph Gräni, Alix Juillet de Saint Lager Lucas,

Праксбайнд®
идаруцизумаб

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Christel H. Kamani, Nadine Kawel-Boehm, Robert Manka, John O. Prior, Axel Rominger, Jean-Paul Vallée; **Швеция:** Magnus Simonsson; **Шри-Ланка:** Damayanthi Nanayakkara, Chandraguptha Udugama; **Эквадор:** Giovanni Alejandro Escorza Velez, Mayra Sanchez Velez; **Эль Сальвадор:** Ana Camila Flores; **Эстония:** Anne Poksi; **Южная Африка:** Shereen Bejai, George Bennie, Ria Bester, Gerrit Engelbrecht, Osayande Evbuomwan, Harlem Gongxeka, Magritha Jv Vuuren, Mitchell Kaplan, Purbhoo Khushica, Hoosen Lakhi, Lizette Louw, Nico Malan, Katarina Milos, Moshe Modiselle, Stuart More, Mathava Naidoo, Leonie Scholtz, Mboyo Vangu; **Ямайка:** Dainia Baugh, Duane Chambers, Ernest Madu, Felix Nunura; **Япония:** Hiroshi Asano, Chimura Misato, Chimura Shinichiro, Fujimoto Koichiro, Fujisue Tomohisa, Fukunaga Yoshimitsu, Fukushima Kae, Fukuyama Jun, Hashimoto Yasutaka, Ichikawa Nobuo, Iguchi Masamichi, Imai Anri, Inaki Hayato, Ishimura,

Satoshi Isobe, Toshiaki Kadokami, Takao Kato, Takashi Kudo, Shinichiro Kumita, Hirotaka Maruno, Hiroyuki Mataka, Masao Miyagawa, Ryota Morimoto, Masao Moroi, Shigeki Nagamachi, Kenichi Nakajima, Tomoaki Nakata, Ryo Nakazato, Mamoru Nanasato, Masanao Naya, Takashi Norikane, Yasutoshi Ohta, Satoshi Okayama, Atsuta Okizaki, Yoichi Otomi, Hideki Otsuka, Masaki Saito, Sakata Yasushi, Sakata Masayoshi, Sarai Daisuke, Sato Shinya, Shiraishi Yoshinobu, Suwa Kentaro, Takanami Kazuya, Takehana Junichi, Taki Nagara, Tamaki Yasuyo, Taniguchi Hiroki, Teragawa Nobuo, Tomizawa Kenichi, Tsujita Kyoko, Umeji Yasushi, Wakabayashi Shinichiro, Yamada Shinya, Yamazaki Tatsuya, Yoneyama.

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

Литература/References

1. Federal State Statistic Service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru>
2. Official information about the COVID-19 in Russia. (In Russ.) Официальная информация о COVID-19 в России. <https://стопкоронавирус.рф>
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020)
5. Choi AD, Abbara S, Branch KR, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic. Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(2):101-4. doi:10.1016/j.jcct.2020.03.002.
6. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(6):592-8. doi:10.1093/ehjci/jeaa072.
7. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mitkov VV. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) "Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia" (version 2). *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2020;101(2):72-89. (In Russ.) Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митков В.В. Временные согласительные методические рекомендации российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) "Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19" (версия 2). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(2):72-89. doi:10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
8. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld CB, et al. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):173-85. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.054.
9. Williams MC, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al., on behalf of the INCAPS COVID Investigators Group. Impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease in Europe. *The European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2021 (In Press).
10. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al., Societa Italiana di C., the C.C.U.A.i.g. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
11. Li X, Guan B, Su T, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106(15):1142-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-317062.
12. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 2020;396(10248):381-9. doi:10.1016/S0140-6736(20)31356-8.
13. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;383(7):691-3. doi:10.1056/NEJMc2015630.
14. Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart*. 2021;107(2):113-9. doi:10.1136/heartjnl-2020-317912.
15. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-58. doi:10.1038/s41569-020-0413-9.

Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения

Остроумова О. Д.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Остроумова Т. М.²

Одним из наиболее простых и доступных маркеров поражения сосудов при артериальной гипертензии и увеличения их жесткости является повышенное пульсовое артериальное давление (ПД). На сегодняшний день накоплена обширная доказательная база способности ПД вызывать нарушения в центральной нервной системе, вести к повреждению и гибели нейронов и тем самым способствовать возникновению и прогрессированию когнитивных нарушений. Избыточное ПД обуславливает нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, способно интенсифицировать продукцию активных форм кислорода в центральной нервной системе, вести к эндотелиальной дисфункции, микрокровоизлияниям и непосредственно стимулировать образование β -амилоида — субстрата болезни Альцгеймера и деменции при ней. В связи с важной ролью повышенного ПД в нарушении когнитивного функционирования, важным аспектом эффектов антигипертензивных препаратов служит их влияние на ПД и способность снижать его, поскольку это может позволить снизить риск дебюта и усугубления уже имеющихся когнитивных нарушений. Поэтому среди антигипертензивных препаратов особого внимания заслуживает фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард, поскольку она имеет доказательную базу своего мощного потенциала в снижении ПД и у пациентов с артериальной гипертензией, что, в свою очередь, может способствовать повышению качества их жизни.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, пульсовое артериальное давление, амлодипин, индапамид ретард.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Pulse pressure and cognitive impairment

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Ostroumova T. M.²

Elevated pulse pressure (PP) is the one of simplest and most accessible markers of vascular damage and increased arterial stiffness in hypertension (HTN). To date, an extensive body of evidence has been accumulated in terms of the PP effect on central nervous system (CNS), leading to neuronal damage and death, which contribute to the development and progression of cognitive impairment (CI). Elevated PP violate the blood-brain barrier, can intensify the production of reactive oxygen species in the CNS, lead to endothelial dysfunction, microbleeds and directly stimulate the amyloid beta creation, which is a substrate of Alzheimer's disease. Due to the important role of increased PP in CI, an important aspect of antihypertensives' effects is their impact on PP and the ability to reduce it. Among antihypertensives, a single-pill combination of amlodipine/indapamide sustained release deserves special attention, since it has a body of evidence for reducing PP and thereby improving cognitive functioning in patients with HTN, which in turn will improve their quality of life.

Key words: cognitive impairment, hypertension, pulse pressure, amlodipine, indapamide sustained release.

Остроумова О. Д.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Кочетков А. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Остроумова Т. М. — к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4258-1889.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ostroumova.olga@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КН — когнитивные нарушения, КФ — когнитивная функция, КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ФР — фактор риска, ЦНС — центральная нервная система, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 18.01.2021

Рецензия получена 25.01.2021

Принята к публикации 27.01.2021



Для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4317. doi:10.15829/1560-4071-2021-4317

Relationships and Activities: none.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow;
²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Ostroumova O. D.* ORCID: 0000-0002-0795-8225, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Ostroumova T. M. ORCID: 0000-0003-4258-1889.

*Corresponding author:
ostroumova.olga@mail.ru

Received: 18.01.2021 **Revision Received:** 25.01.2021 **Accepted:** 27.01.2021

For citation: Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4317. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4317

Когнитивные нарушения (КН) входят в число наиболее значимых проблем современного здравоохранения. С одной стороны, это связано с тем, что в своем финале они трансформируются в деменцию, состояние, сопровождающееся утратой сразу комплекса когнитивных функций, что оказывает значительное негативное влияние на повседневную жизнь пациента, ведет к частичной или полной утрате им своей независимости и самостоятельности, а в некоторых случаях диктует необходимость в постороннем уходе [1]. С другой стороны, значимость КН обусловлена их высокой распространенностью, причем в последние десятилетия наблюдается тренд увеличения встречаемости КН. Так, за период с 1990 по 2016гг зафиксирован рост численности пациентов с деменцией на 117% [2]. Согласно эпидемиологическим данным по состоянию на 2010г, число пациентов с деменцией во всем мире находилось на отметке 35,6 млн человек, а по прогнозам к 2040г эта цифра может увеличиться более чем в 2 раза, достигнув 81 млн [1].

Когнитивные нарушения имеют множество факторов риска (ФР) развития, среди которых изменение уровня системного артериального давления (АД), дисфункция эндотелия, ремоделирование и повышение жесткости сосудов, особенности образа жизни пациента (в т.ч. курение и употребление алкоголя), собственно изменение метаболизма нервной ткани с накоплением тех или иных субстанций (например, β -амилоида и тау-белка при болезни Альцгеймера), оказывающих негативное влияние на нейрональные трофико-функциональные процессы, системные метаболические расстройства (в частности, сахарный диабет и дислипидемии), нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) [3].

Одним из важнейших ФР КН является артериальная гипертензия (АГ), что подчеркивается в действующих Европейских [4] и Российских [5] клинических рекомендациях по АГ. Эксперты обращают внимание на то, что КН представляют собой одно из клинических проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ [4]. Во Фрамингемском исследовании было показано, что повышение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст. ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания [6]. КН обнаруживаются у 73% пациентов как среднего, так и пожилого возраста, с длительностью АГ >5 лет, а деменцию рассматривают как осложнение АГ [7]. На сегодняшний день АГ входит в число ФР как сосудистых, так и нейродегенеративных и смешанных КН и рассматривается как важнейший модифицируемый фактор КН [4, 5]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что рациональная антигипертензивная терапия (АГТ), обеспечивающая достижение и поддержание АД на целевом уровне, позволяет уменьшить выраженность по-

вреждения сосудов головного мозга и даже вызвать регресс подобных изменений, что, в свою очередь, способствует снижению риска развития и прогрессирования КН [8].

На сегодняшний день выделены маркеры поражения сосудов как органа-мишени АГ, среди них наиболее простым, доступным и воспроизводимым является повышенное пульсовое АД (ПД) [4, 5]. Согласно действующим рекомендациям ПД ≥ 60 мм рт.ст. представляет собой маркер поражения сосудов у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с АГ [4, 5]. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем данных, свидетельствующий о взаимосвязи ПД с КН. Исходя из этого далее нам бы хотелось рассмотреть механизмы ассоциированности ПД с КН и представить возможности антигипертензивных препаратов (АГП) в снижении ПД.

Патофизиологические механизмы развития поражения головного мозга на фоне повышенного ПД

ПД в артериальной системе непосредственно формируется за счёт работы левого желудочка и пульсовых колебаний гидростатического давления крови [9]. ПД (разница между САД и диастолическим АД (ДАД)) в нормальных условиях демпфируется за счет эластических свойств магистральных артерий (прежде всего корня и восходящего отдела аорты), когда в систолу часть кинетической энергии кровотока переходит в потенциальную энергию стенок артерий, которая, в свою очередь, в диастолу вновь трансформируется в кинетическую энергию крови, за счёт чего и достигается непрерывность кровотока. Однако в некоторых случаях ПД может повышаться; особенно чётко это прослеживается по мере старения [10]. В основе увеличения ПД лежат 2 ведущих механизма: прогрессирующее увеличение жесткости магистральных артерий, возникающее на фоне дисфункции эндотелия и непосредственно изменения структуры стенок сосудов [9], и избыточное отражение пульсовых волн от периферических сосудов с высоким сопротивлением, что аналогичным образом отчасти связано с повышением ригидности последних [11]. В такой ситуации происходит аугментация САД за счёт более быстрого возвращения отраженной пульсовой волны к сердцу в связи с увеличенной жесткостью артерий, и эта волна накладывается на систолическую фазу давления в сосуде, повышая его, в то время как ДАД не изменяется либо несколько снижается [10]. Такое изменение гемодинамики имеет ряд важных последствий: во-первых, возрастает постнагрузка на левый желудочек, и повышенное САД начинает оказывать повреждающее действие в периферических органах и тканях, в т.ч. в веществе головного мозга, поскольку его сосудистая сеть имеет низкое сопротивление, что делает ее уязвимой к повышенному гидростатическому давлению крови, во-вторых, в диастолу создаются предпо-

сылки к возникновению эпизодов ишемии на уровне периферических тканей, включая центральную нервную систему (ЦНС) [9]. В конечном счёте такая перестройка гемодинамики и увеличенное ПД создает предпосылки для органических изменений, что со стороны головного мозга клинически может проявляться в виде КН [9].

Церебральные микрососуды имеют особенности строения, заключающиеся в отсутствии наружной эластической пластинки, что делает их более хрупкими по сравнению с сосудами других отделов сосудистого русла [12]. Кровеносные сосуды в головном мозге участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — структуры, которая обеспечивает избирательный селективный транспорт молекул и клеточных элементов из системного кровотока в вещество головного мозга, благодаря чему обеспечивается химический гомеостаз ЦНС, который, в свою очередь, необходим для нормальной работы нейронов и трансдукции нервных импульсов между ними [9]. ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток, соединенных плотными контактами, перicyтов и ножек астроцитов, которые окружают микрососуды [13]. Плотные контакты блокируют проникновение компонентов крови в головной мозг через пространства между отдельными церебральными эндотелиальными клетками; перicyты регулируют экспрессию генов эндотелиальных клеток и поляризуют концевые ножки астроцитов; а астроциты выделяют факторы, которые регулируют и поддерживают клеточные взаимодействия внутри ГЭБ, между ГЭБ и нейронами [14]. Широко распространено мнение, что нарушение структуры ГЭБ вызывает ряд нейродегенеративных заболеваний, включая деменцию при болезни Альцгеймера [9].

Появляется всё больше данных о том, что повышенное ПД является потенциальным ключевым фактором нарушения целостности ГЭБ и развития КН [15, 16]. Наличие повышенного ПД коррелирует с повреждением микрососудистой системы головного мозга, а также со структурными нарушениями в белом веществе головного мозга, характерными для пациентов пожилого возраста [17]. Так, ценность повышенного ПД как независимого предиктора развития и прогрессирования КН выявлена в ряде крупных популяционных исследований [18–20]. В исследовании 2019г Chiesa ST, et al. [21] обнаружили взаимосвязь между прогрессированием КН и скоростью пульсовой волны на уровне каротидных артерий, которая представляет собой маркер повышенной артериальной жесткости. Было доказано, что у пациентов среднего возраста со значениями скорости пульсовой волны из верхнего квартиля на 50% выше риск развития КН. В дополнение к этому в другой работе [22] на модели грызунов показано, что высокое ПД у мышей дикого типа и мышей с индуци-

рованной болезнью Альцгеймера увеличивает риск микрокровоизлияний в ЦНС. Следует отметить, что предрасположенность к церебральным микрокровоизлияниям является характерной чертой болезни Альцгеймера и деменции, ассоциированной с ней [9]. Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод о важной роли ПД как нового патогенетического фактора возникновения и прогрессирования КН.

ПД может вызывать повреждение клеток эндотелия церебральных сосудов [9]. ПД оказывает регуляторные эффекты как на уровне отдельных эндотелиоцитов, так и в масштабах всего микроциркуляторного русла головного мозга. В частности, известно, что при повышении ПД >70 мм рт.ст. возникает циклическое патологическое растяжение сосудов на 15–20%, тогда как при нормальном ПД (30–50 мм рт.ст.) растяжение кровеносных сосудов достигает уровня только в 5% и носит физиологический характер [23, 24]. Физиологическое растяжение необходимо для поддержания должной экспрессии генов эндотелиоцитов и функционирования последних, в частности для передачи сигналов между клетками, сбалансированной генерации активных форм кислорода и обеспечения постоянства клеточного гомеостаза эндотелия. И наоборот, патологическое растяжение несет за собой прямо противоположные последствия: окислительный стресс, воспаление и апоптоз эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, может негативным образом сказываться не только на состоянии эндотелия мозговых сосудов, но и может нарушать целостность ГЭБ [24].

Патологическое растяжение мозговых сосудов потенцирует продукцию активных форм кислорода и воспалительных цитокинов эндотелиальными клетками. Повышение содержания супероксид-аниона ведет к окислительному повреждению тканей головного мозга и увеличивает образование пероксида водорода, который, в свою очередь, активирует воспалительный путь с участием ядерного фактора-κВ. Воспалительные цитокины, образующиеся на фоне окислительного стресса, включая VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1, сосудистая молекула клеточной адгезии типа 1), ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, молекула межклеточной адгезии типа 1), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкины 6 и 8, служат дополнительными триггерами интенсификации воспаления в кровеносных сосудах и активации сигнального пути с участием ядерного фактора-κВ [24]. Следует отметить, что косвенным подтверждением важной роли провоспалительных цитокинов в развитии КН является факт наличия повышенной концентрации VCAM-1, ФНО-α и интерлейкина-6 в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми лицами [25]. Хроническое воспаление в пределах ГЭБ может

вести к апоптозу эндотелиоцитов, астроцитов и перicyтов [9]. Утрата этих клеток ассоциируется со стойким нарушением интегративной целостности ГЭБ, поскольку активация сигнального пути ядерного фактора-κВ и индукция хронического воспаления в сочетании с окислительным стрессом также вызывают дисфункцию стволовых клеток и клеток-предшественниц, а это напрямую угнетает регенеративный потенциал ГЭБ и создает условия для стойкого персистирования возникших в нем нарушений структурной целостности [9]. Более того, сигнальный путь ядерного фактора-κВ активирует амилоидогенез [26].

Сходным образом и само повышенное ПД через механизмы растяжения эндотелия может стимулировать синтез β-амилоида. Это было доказано в исследовании Gangoda SV, et al. [27], в котором в ответ на патологическое растяжение непосредственно в эндотелии отмечалась повышенная экспрессия β-секретазы-1 и продукция белка-предшественника амилоида, а также увеличение образования β-амилоида. В свою очередь, β-амилоида, помимо своей центральной роли в патогенезе болезни Альцгеймера и деменции при болезни Альцгеймера, также обуславливает снижение количества белков плотных контактов в веществе головного мозга, увеличивает уровень интерлейкина-6 и активирует матричные металлопротеиназы, которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс [9]. Аналогично и ФНО-α на фоне патологического растяжения сосудов при повышенном ПД также усиливает экспрессию матриксной металлопротеиназы в эндотелиальных клетках и тем самым создает предпосылки для повышения проницаемости ГЭБ [28]. Таким образом, патологическое растяжение сосудистого русла в веществе головного мозга модулирует активность множества сигнальных молекул, что в конечном счёте приводит к хроническому окислительному стрессу, воспалению, амилоидогенезу и повреждению ГЭБ и тем самым может способствовать нарушению когнитивного функционирования, поскольку, как уже указывалось выше, КН являются результатом взаимодействия множества факторов, среди которых одно из важнейших значений имеют сосудистые нарушения.

Патологическое растяжение сосудов при повышенном ПД также может оказывать влияние на целостность ГЭБ с помощью других механизмов. Так, избыточное растяжение сосудистого русла может стимулировать интегрин β3 и угнетать активность белка титина в церебральных эндотелиоцитах, результатом чего является снижение эластичности клеточных элементов ГЭБ и, таким образом, способствует нарушению его структурной целостности [9]. Более того, подавление эукариотического фактора инициации трансляции-4-гамма-3 в мозговых эндотелиальных клетках при чрезмерном растяжении при

повышенном ПД подавляет общий белковый синтез и тем самым снижает репаративный потенциал сосудов [29]. Еще одним белком, активность которого угнетается в эндотелиальных клетках головного мозга при повышенном растяжении, является сортирующий нексин-1 (sorting nexin-1) — белок, обеспечивающий рециркуляцию рецепторов на поверхности клеток [30]. Хотя специфическое взаимодействие между сортирующим нексином-1 и рецепторами церебральных эндотелиальных клеток требует дальнейшего изучения, известно, что нарушение регуляции сортирующих нексинов часто приводит к аномальной экспрессии рецепторов и патологической перестройке трансдукции межклеточных сигналов, что нарушает гомеостаз [31]. Например, при угнетении активности сортировочных нексинов снижается экспрессия поверхностного рецептора эндотелиальных клеток FEEL-1/стабилин-1, а это, в свою очередь, уменьшает интенсивность межклеточных взаимодействий в эндотелии и подавляет ангиогенез [32]. Таким образом, снижение активности сортировочного нексина-1 при патологическом растяжении мозговых сосудов может вести к дисрегуляции ключевых рецепторов эндотелиальных клеток и тем самым усугублять микрососудистое повреждение головного мозга.

Нарушение целостности ГЭБ на фоне повышенного ПД может вести к микрокровоизлияниям в веществе головного мозга. Их причинами в этом случае, с одной стороны, является ассоциированное с ПД кумулятивное повреждение клеточных элементов сосудов ЦНС, а с другой стороны — прямое воздействие механической силы пульсовых колебаний [9]. В экспериментальном исследовании de Montgolfier O, et al. [22] на фоне хирургического сужения аорты у грызунов, достигалось увеличение ПД только в правой половине головного мозга, в то время как в левой половине ПД оставалось нормальным. Авторы обнаружили, что рост ПД сопровождался увеличением количества микрокровоизлияний, а также способствовал дисфункции ГЭБ, снижению плотности микрососудистой сети головного мозга и его гипоперфузии. Примечательно, что в группе грызунов с исходно индуцированной болезнью Альцгеймера в правом полушарии, которое подвергалось воздействию высокого ПД, также отмечался больший объём депозитов β-амилоида в сравнении с левым полушарием, где ПД находилось на нормальном уровне.

Воздействие повышенного ПД на головной мозг не ограничивается только нарушением структуры ГЭБ, оно скорее служит инициирующим фактором в каскаде дальнейших патофизиологических процессов, ведущих к усугублению повреждения ЦНС. Так, активные формы кислорода, воспалительные цитокины, β-амилоид и компоненты крови проникают

в нервную ткань через поврежденный ГЭБ, вызывая дисфункцию и гибель нейронов, что может являться морфологическим субстратом в развитии различных видов деменции [9]. Окислительный стресс и воспаление в веществе головного мозга, ассоциированные с повреждением ГЭБ, также могут стимулировать выработку β -амилоида мозга [9]. Это повышение уровня продукции β -амилоида непосредственно в самом веществе головного мозга в сочетании с повышенной секрецией данного белка в церебральном эндотелии, испытывающем избыточные пульсовые колебания на фоне повышенного ПД, ускоряют образование бляшек β -амилоида, нарушают работу синаптических структур и разрывают межнейронные контакты и еще больше усугубляют и/или потенцируют нейровоспаление, апоптоз и свободнорадикальное окисление [33]. Дополнительным фактором, ведущим к кумуляции β -амилоида в головном мозге, является гибель перicytes на фоне воспалительных изменений в ГЭБ, поскольку именно перicytes способны элиминировать β -амилоид из ЦНС [34].

Микрокровоизлияния, происходящие на фоне повышенного ПД, в условиях нарушенной структуры ГЭБ ведут к проникновению компонентов крови в нервную ткань. Так, например, гемоглобин, попадая в вещество головного мозга, способен повреждать его [9]. Распад гемоглобина в головном мозге приводит к высвобождению железа, обладающего окислительно-восстановительным потенциалом, способствует образованию активных форм кислорода, что в конечном счете вызывает повреждение ЦНС [35]. Гемовые депозиты, как правило, локализуются совместно с бляшками β -амилоида, и это указывает на роль микрокровоизлияний в формировании последнего [36]. Другой белок крови — фибриноген, при выходе из сосудистого русла превращается в фибрин, который также может повреждать нервную ткань. Следует отметить, что у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается избыточное отложение в веществе головного мозга фибриногена, что потенциально указывает на его роль в нейродегенеративных процессах [9]. Это может быть обусловлено тем, что образующийся из фибриногена фибрин ассоциируется с нейровоспалением, дисфункцией нейронов, а также с нарушением целостности ГЭБ [9]. В дополнение к этому фибрин может связываться с β -амилоидом, в результате чего блокируется как его элиминация из ЦНС через ГЭБ, так и непосредственно деградация в веществе мозга, а это, в свою очередь, еще больше способствует прогрессированию нейродегенеративных процессов [37]. В результате микрокровоизлияний создаются условия для таксиса циркулирующих иммунных клеток в головной мозг, что влечет за собой активацию микроглии и стимуляцию астроцитов, оказывающих нейротоксические и нейродегенеративные влияния [9].

Как уже отмечалось выше, к числу факторов, ведущих к росту ПД и повреждению ткани головного мозга, относится повышенная жесткость магистральных артерий. Так, например, увеличение ригидности сонных артерий может вести к развитию церебральных осложнений посредством множества механизмов. С одной стороны, она непосредственно способствует увеличению ПД и повышению нагрузки на сосудистую систему головного мозга [38, 39], которая оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, т.к. обладает низким сопротивлением, позволяющим повышенному гидростатическому давлению крови напрямую воздействовать на микроциркуляторное русло, что в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Кроме того, возрастающее ПД ведет к компенсаторному на начальных этапах ремоделированию стенки церебральных артерий, их гипертрофии для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления в микроциркуляторном звене ЦНС [38]. С течением времени этот защитный механизм трансформируется в патологический, способствует нарушению сосудистой реактивности, возникновению гипоперфузии и хронической ишемии. С другой стороны, повышение жесткости артерий эластического типа ведет к избыточной вариабельности АД [40], что увеличивает чувствительность органов с высоким удельным кровотоком, в т.ч. головного мозга, к флуктуациям АД на фоне измененной реактивности микроциркуляторного русла и потенцирует образование склонных к разрывам атеросклеротических бляшек [38].

Таким образом, как представлено выше, избыточное ПД обуславливает нарушение целостности ГЭБ, на фоне чего происходит инфильтрация вещества головного мозга компонентами крови и иммунокомпетентными клетками. ПД способно интенсифицировать продукцию активных форм кислорода в ЦНС, вести к эндотелиальной дисфункции, микрокровоизлияниям и непосредственно стимулировать образование β -амилоида — субстрата болезни Альцгеймера и деменции при ней. Эти события в конечном счете вызывают повреждение ЦНС и гибель нейронов через различные механизмы, результатом чего является возникновение сосудистых и нейродегенеративных нарушений, клинически выражающихся в виде снижения когнитивного функционирования.

Результаты клинических исследований, в которых изучалась связь ПД и КН

Возраст-зависимая взаимосвязь уровня офисного ПД и риска развития КН была продемонстрирована в ряде работ [18, 41–44]. Так, в Балтиморском исследовании старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging) [18] ($n=1749$, 53,3% — мужчины, средний возраст: $57,1 \pm 17,2$ лет, 22,1% получали антигипертензив-

ную терапию) с увеличением уровня ПД отмечалось прогрессирующее ухудшение когнитивных функций (КФ) ($p < 0,05$).

В китайском ретроспективном когортном исследовании [41] изучалась связь офисного ПД и распространенности КН ($n=1925$, возраст ≥ 65 лет, АГ на базовом визите имела место у 64,4%, без инсульта или деменции). Оценка КФ проводилась исходно и далее ежегодно с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста запоминания трёх слов, клинической рейтинговой шкалы деменции. Первичной конечной точкой являлась распространенность выраженных КН, которые определялись по баллам КШОПС (≤ 18 баллов для неграмотных участников, ≤ 20 баллов для участников, имевших 1-2 класса образования, ≤ 22 балла для участников, получивших образование в течение > 2 лет) и клинической рейтинговой шкалы деменции (1-3 балла). Период наблюдения составил 6 лет. В конце периода наблюдения выраженные КН были выявлены у 8,4% участников ($n=161$), которые на базовом визите были статистически значимо старше (средний возраст 75 и 73 года, соответственно, $p < 0,001$), а также имели более высокий уровень офисного ПД (70 и 60 мм рт.ст., соответственно, $p = 0,03$) по сравнению с лицами, не имевшими КН. При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами по распространенности сахарного диабета, дислипидемии, АГ, ожирения, заболеваний сердца, депрессии, количеству курильщиков и лиц, употребляющих алкоголь еженедельно, а также уровням офисного САД и ДАД. Среди всех участников исследования в модели множественной логистической регрессии только возраст был статистически значимо связан с развитием КН (отношение шансов (ОШ): 1,07, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,04-1,11, $p < 0,001$). Для изучения влияния возраста на риск КН авторы разделили пациентов на подгруппы: ≥ 70 лет, ≥ 75 лет и ≥ 80 лет, после чего было выявлено, что офисное ПД ассоциировано с повышенным риском КН лишь у пациентов в возрастной группе 70-74 года (ОШ: 1,02, 95% ДИ: 1,00-1,05, $p = 0,03$), в то время как возраст являлся ФР КН лишь в подгруппах ≥ 75 лет и ≥ 80 лет ($p < 0,001$).

Похожие результаты были получены в проспективном исследовании с периодом наблюдения 9 лет — Women's Health and Aging Study II [42], в которое были включены 336 женщин в возрасте 70-80 лет, без деменции на исходном визите. Оценка КФ проводилась с использованием КШОПС, части А и В теста построения маршрута (англ. — Trail Making Test, TMT), теста вербального научения Хопкинса (англ. — Hopkins Verbal Learning Test-Revised, HVLT-R). Участниц исследования разделили на 3 группы в зависимости от наличия у них АГ: группа контроля ($n=103$, средний возраст: $73,5 \pm 2,9$ лет), па-

циентки с АГ I ст. ($n=124$, средний возраст: $73,7 \pm 2,8$ лет) и пациентки с АГ II ст. ($n=109$, средний возраст: $74,1 \pm 2,7$). Авторы выявили, что у участниц в возрастной группе 70-75 лет и ПД ≥ 71 мм рт.ст. как минимум в 2 раза выше риск развития нарушения памяти по сравнению с лицами с ПД < 68 мм рт.ст. (отношение рисков (ОР): 2,44, 95% ДИ: 1,11-5,39), а у участниц в возрасте 76-80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт.ст. и ПД ≥ 84 мм рт.ст. в 5 раз увеличен риск развития нарушения управляющих функций, которые оценивались с помощью части В теста построения маршрута, по сравнению с группой контроля (ОР: 5,05, 95% ДИ: 1,42-18,04 и ОР: 5,12, 95% ДИ: 1,11-23,62, соответственно). Подобная связь уровня ПД и САД с риском нарушения памяти и управляющих функций также была продемонстрирована в итальянском когортном исследовании [43].

Кроме того, имеются данные о связи КН с уровнем ПД в течение суток и по данным суточного мониторингирования артериального давления. В работу Riba-Llena I, et al. [45] были включены 699 участников (50,1% женщины, средний возраст: $62,8 \pm 5,3$ лет, средняя длительность АГ: $8 \pm 5,12$ лет) проспективного наблюдательного исследования ISSYS (Investigating Silent Strokes in hYpersensitive individuals, a magnetic resonance imaging Study) без инсульта и/или деменции. Для скрининга деменции на базовом визите использовалась шкала оценки деменции (англ. — dementia rating scale-2, DRS-2), после чего пациентам проводилось развернутое нейропсихологическое тестирование, включавшее тест Рея на слухоречевое заучивание (англ. — rey auditory verbal learning test, RAVLT), тест рисования часов, тест Струпа, части А и В теста построения маршрута, субтест “конструирование блоков” теста Векслера, субтест “визуальное воспроизведение” шкалы памяти Векслера, тест вербальных ассоциаций, субшкалы “имитация жестов” и “последовательности и имитация поз” теста Барселона (англ. — Barcelona test) [46]. Критериям диагноза умеренных КН соответствовал 71 человек (56,3% женщины, средний возраст: $63,2 \pm 5,5$ лет), остальные участники исследования были отнесены в группу нормальных возрастных изменений КФ ($n=628$, 49,2% женщины, средний возраст: $62,7 \pm 5,3$ лет). Кроме того, всем участникам исследования проводилось суточное мониторирование артериального давления и магнитно-резонансная томография головного мозга (оценивалось наличие лакунарных инфарктов и состояния белого вещества по шкале Фазекас).

Среди всех участников исследования только среднесуточное ПД являлось независимым предиктором нарушения концентрации внимания (бета=0,22, 95% ДИ: 0,41-0,03) после корректировки по полу, возрасту, уровню образования, классу АГП, приему статинов и антиагрегантов, а также по выраженности по-

ражения белого вещества головного мозга. Кроме того, среднесуточное ПД ($p < 0,001$), а также среднесуточное ($p < 0,05$) и средненочное ($p < 0,05$) ПД было статистически значимо выше у пациентов с умеренными КН по сравнению с группой нормальных возрастных изменений КФ, при этом результаты офисного ПД в данных группах не различались. При анализе взаимосвязи ПД и умеренных КН статистически значимый результат был получен только для средненочного ПД (ОШ на каждое увеличение стандартного отклонения ПД: 2,552, 95% ДИ: 1,137-5,728) после корректировки по полу, возрасту, уровню образования, приему антиагрегантов, уровню САД и другим сосудистым ФР. Умеренные КН были также независимо ассоциированы с наличием глубоких гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга (ОШ: 1,903, 95% ДИ: 1,096-3,306).

ПД как основная цель терапии для предотвращения развития и прогрессирования КН

Как уже было упомянуто выше, повышенное ПД может инициировать каскады оксидативного стресса, воспаления, амилоидогенеза, нарушения целостности ГЭБ и нейродегенеративные процессы, приводя, таким образом, к развитию КН. Соответственно, необходимо обращать особое внимание на то, как антигипертензивные препараты влияют именно на уровень ПД, поскольку это потенциально позволит предотвратить развитие и прогрессирование КН и деменции. На сегодняшний день в Российской Федерации доступна фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард (препарат Арифам, Сервье, Франция), которая имеет собственную доказательную базу способности снижать повышенное ПД.

Возможности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид ретард в снижении ПД изучались в многоцентровой проспективной наблюдательной программе АРБАЛЕТ [47], представлявшей собой исследование реальной клинической практики среди амбулаторных пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше. В число критериев включения входила недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (уровень офисного САД 140-179 мм рт.ст.), а также значение ПД ≥ 60 мм рт.ст. В программу не включались больные с офисным АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне применения ранее АГП или с уровнем офисного АД $\geq 200/110$ мм рт.ст. на фоне отсутствия ранее АГТ. Основными критериями исключения также служила резистентная АГ, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA; инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия в течение 6 мес., предшествующих визиту включения. Фиксированная комбинация Арифам назначалась в стандартных дозировках амлодипин 5 мг+индапамид ретард 1,5 мг или амлодипин 10 мг+индапамид ретард 1,5 мг. Решение

о назначении препарата Арифам принимал лечащий врач. Препарат мог быть назначен не только больным с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей АГТ, но и тем, у кого лечащий доктор решал заменить эффективную свободную комбинацию амлодипина и индапамида ретард на фиксированную. Период наблюдения составлял 3 мес., в течение которых пациент совершал 4 визита — визит включения и контрольные визиты через 2 нед. и 1 и 3 мес. В рамках программы АРБАЛЕТ анализировалось офисное АД, измеренное на приеме у врача, а также АД по данным дневника его самоконтроля пациентом. Кроме того, в число критериев эффективности терапии входила динамика ПД. Всего в исследование было включено 2217 пациентов (средний возраст $64,2 \pm 7,4$ лет; 43,2% пациентов старше 65 лет; 31% участников — мужчины). Абдоминальное ожирение имели 51,78% участников, гипертрофию миокарда левого желудочка — 70,6%, ишемическую болезнь сердца — 29%. Средняя длительность АГ составила $10,2 \pm 7,3$ лет, у 49,3% длительность АГ превышала 10 лет. Исходно до включения в программу 67,5% пациентов получали АГТ, при этом доля комбинированной АГТ составляла 57,2%. В конце периода наблюдения препарат Арифам в дозе 5/1,5 мг получали 60,67%, в дозе 10/1,5 мг — 39,28% больных. Исходно доля пациентов с ПД < 60 мм рт.ст. составляла лишь 7,75%, через 2 нед. после перевода на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид ретард (Арифам) она возросла до 47,3%, через 1 мес. составила 69,06%, а в конце периода наблюдения достигла 81,97%, что подтверждает высокую эффективность препарата Арифам в снижении и контроле уровня ПД. Кроме того, в конце периода наблюдения продемонстрировано статистически значимое ($p < 0,01$) снижение офисного АД с уровня $161,7 \pm 10,3/90,7 \pm 9,7$ мм рт.ст. до $127,3 \pm 8,0/76,4 \pm 6,5$ мм рт.ст. В дополнение к этому, терапия фиксированной комбинации Арифам отличалась хорошим профилем безопасности и переносимости.

Опубликованы данные о том, что амлодипин и индапамид, входящие в состав Арифам, обладают способностью улучшать когнитивное функционирование. Так, имеются данные, что амлодипин способен улучшать КФ у пациентов с АГ. Так, в исследовании Зуева И. Б. и др. [48] (78 пациентов с АГ и ожирением, средний возраст $46,8 \pm 5,5$ лет, период наблюдения 12 мес.) на фоне монотерапии амлодипином отмечалось более значимое улучшение КФ: увеличился средний балл по КШОПС, увеличилось количество слов в тесте категориальных ассоциаций, уменьшилось время выполнения теста Шульте. Похожие результаты были получены в работе Илова Н. Н. и др. [49], в которой на фоне терапии амлодипином выявлялось увеличение суммарного

балла КШОПС, а также баллов КШОПС по шкалам “Внимание” и “Память”. В экспериментальных работах было показано, что с возрастом увеличивается активность потенциал-зависимых кальциевых каналов в коре головного мозга и гиппокампе [50, 51]. За счет этого увеличивается внутриклеточное содержание кальция, что приводит к повышенной уязвимости нейронов и может привести к развитию нейродегенеративных заболеваний и КН [52]. Амлодипин является липофильным антагонистом кальция, что позволяет ему проникать через ГЭБ, что, потенциально, может предотвратить развитие КН.

Также имеется ряд исследований о том, что тиазидоподобный диуретик индапамид способен предотвращать КН и обладает церебропротективными свойствами. В экспериментальном исследовании [53] индапамид ингибировал продукцию бета-амилоида и, потенциально, может замедлять темпы прогрессирования болезни Альцгеймера. В другой работе была показана способность индапамида улучшать микроструктуру мозговых артериол [54]. Кроме того, индапамид снижает повышенную про-

ницаемость ГЭБ [55] и улучшает церебральную перфузию [56].

Таким образом, как было представлено выше, избыточное ПД через многообразные механизмы негативным образом влияет на ЦНС, повреждает ГЭБ, вызывает гиперпродукцию активных форм кислорода, кумуляцию β -амилоида в веществе головного мозга, потенцирует развитие микрокровоизлияния и эндотелиальной дисфункции в церебральном сосудистом ложе. Всё это приводит к повреждению и гибели нейронов, предрасполагает к возникновению и прогрессированию КН. Можно ожидать, что назначение антигипертензивных препаратов, способных снижать и стабилизировать ПД, позволит уменьшить риск возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений, тем самым повысив качество жизни больных и сохранив их функциональную независимость и социальную активность.

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

Литература/References

- Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, et al. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):171-81. doi:10.1177/0091217416636579.
- Silva RMFLD, Miranda CM, Liu T, et al. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci*. 2019;13:18. doi:10.3389/fnins.2019.00018.
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353-64. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116868.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274(23):1846-51. doi:10.1001/jama.1995.03530230032026.
- Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al.; on behalf of the ESH WG on Hypertension and Brain. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *Scientific Newsletter*. Update on Hypertension Management. 2019;20(73). https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2020/01/Newsletter-ESH-73_antihypertensive-treatment_rev3_OK.pdf.
- Levin RA, Carnegie MH, Celermajer DS. Pulse Pressure: An Emerging Therapeutic Target for Dementia. *Front Neurosci*. 2020;14:669. doi:10.3389/fnins.2020.00669.
- Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J*. 2007;83(976):109-14. doi:10.1136/pgmj.2006.048371.
- Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(1):13-24. doi:10.1177/1753944707086652.
- Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther*. 1995;66(1):149-73. doi:10.1016/0163-7258(94)00071-a.
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis*. 2004;16(1):1-13. doi:10.1016/j.nbd.2003.12.016.
- Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*. 2010;468(7323):557-61. doi:10.1038/nature09522.
- Stone J, Johnstone DM, Mitrofanis J, et al. The mechanical cause of age-related dementia (Alzheimer's disease): the brain is destroyed by the pulse. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(2):355-73. doi:10.3233/JAD-141884.
- Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):H1214-H1224. doi:10.1152/ajpheart.00637.2017.
- Tarumi T, Ayaz Khan M, Liu J, et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility [published correction appears in *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jul;34(7):1255. Tseng, Benjamin M [corrected to Tseng, Benjamin Y]]. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(6):971-8. doi:10.1038/jcbfm.2014.44.
- Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51(1):99-104. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
- Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility — Reykjavik study. *Brain*. 2011;134(Pt 11):3398-407. doi:10.1093/brain/awr253.
- Meyer ML, Palta P, Tanaka H, et al. Association of Central Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility with Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):195-204. doi:10.3233/JAD-161041.
- Chiesa ST, Masi S, Shipley MJ, et al. Carotid artery wave intensity in mid- to late-life predicts cognitive decline: the Whitehall II study. *Eur Heart J*. 2019;40(28):2300-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz189.
- de Montgolfier O, Pinçon A, Pouliot P, et al. High Systolic Blood Pressure Induces Cerebral Microvascular Endothelial Dysfunction, Neurovascular Unit Damage, and Cognitive Decline in Mice. *Hypertension*. 2019;73(1):217-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12048.
- Gao J, Huang T, Zhou LJ, et al. Preconditioning effects of physiological cyclic stretch on pathologically mechanical stretch-induced alveolar epithelial cell apoptosis and barrier dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;448(3):342-8. doi:10.1016/j.bbrc.2014.03.063.
- Jufri NF, Mohamedali A, Avolio A, et al. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc Cell*. 2015;7:8. doi:10.1186/s13221-015-0033-z.
- Swardfager W, Lancôt K, Rothenburg L, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930-41. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
- Ju Hwang C, Choi DY, Park MH, et al. NF- κ B as a Key Mediator of Brain Inflammation in Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(1):3-10. doi:10.2174/1875127316666170807130011.

27. Gangoda SVS, Avadhanam B, Jufri NF, et al. Pulsatile stretch as a novel modulator of amyloid precursor protein processing and associated inflammatory markers in human cerebral endothelial cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):1689. doi:10.1038/s41598-018-20117-6.
28. Wang BW, Chang H, Lin S, et al. Induction of matrix metalloproteinases-14 and -2 by cyclical mechanical stretch is mediated by tumor necrosis factor- α in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2003;59(2):460-9. doi:10.1016/s0008-6363(03)00428-0.
29. Jufri NF, Mohamedali A, Ahn SB, et al. Effects of acute and chronic biomechanical strain on human cerebral endothelial cells in altering their proteome profile. *Current Proteomics*. 2017;14(3):214-23. doi:10.2174/1570164614666170213141932.
30. Haft CR, de la Luz Sierra M, Barr VA, et al. Identification of a family of sorting nexin molecules and characterization of their association with receptors. *Mol Cell Biol*. 1998;18(12):7278-87. doi:10.1128/mcb.18.12.7278.
31. Zhao Y, Wang Y, Yang J, et al. Sorting nexin 12 interacts with BACE1 and regulates BACE1-mediated APP processing. *Mol Neurodegener*. 2012;7:30. doi:10.1186/1750-1326-7-30.
32. Adachi H, Tsujimoto M. FEEL-1, a novel scavenger receptor with in vitro bacteria-binding and angiogenesis-modulating activities. *J Biol Chem*. 2002;277(37):34264-70. doi:10.1074/jbc.M204277200.
33. Miranda S, Opazo C, Larrondo LF, et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2000;62(6):633-48. doi:10.1016/s0301-0082(00)00015-0.
34. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun*. 2013;4:2932. doi:10.1038/ncomms3932.
35. Robinson SR, Dang TN, Dringen R, et al. Hemin toxicity: a preventable source of brain damage following hemorrhagic stroke. *Redox Rep*. 2009;14(6):228-35. doi:10.1179/135100009X12525712409931.
36. Cullen KM, Kócsi Z, Stone J. Microvascular pathology in the aging human brain: evidence that senile plaques are sites of microhaemorrhages. *Neurobiol Aging*. 2006;27(12):1786-96. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.016.
37. Cortes-Canteli M, Zamolodchikov D, Ahn HJ, et al. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):599-608. doi:10.3233/JAD-2012-120820.
38. van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)*. 2016;4(1):24-7. doi:10.1159/000445354.
39. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008;105:1652-60. doi:10.1152/jappphysiol.90549.2008.
40. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938-48. doi:10.1016/S0140-6736(10)60309-1.
41. Lee AT, Chan WC, Chiu HF, et al. Widened pulse pressure is a potential risk factor for significant cognitive impairment among community-dwelling Chinese younger old people. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(4):687-96. doi:10.3233/JAD-122116.
42. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, et al. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6(12):e27976. doi:10.1371/journal.pone.0027976.
43. Giordano N, Tikhonoff V, Palatini P, et al. Cognitive functions and cognitive reserve in relation to blood pressure components in a population-based cohort aged 53 to 94 years. *Int J Hypertens*. 2012;2012:274851. doi:10.1155/2012/274851.
44. McDade E, Sun Z, Lee CW, et al. The association between pulse pressure change and cognition in late life: Age and where you start matters. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:56-66. doi:10.1016/j.dadm.2016.03.008.
45. Riba-Llena I, Nafria C, Filomena J, et al. High daytime and nighttime ambulatory pulse pressure predict poor cognitive function and mild cognitive impairment in hypertensive individuals. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):253-63. doi:10.1038/jcbfm.2015.90.
46. Riba I, Jarca CI, Mundet X, et al. Cognitive assessment protocol design in the ISSYS (Investigating Silent Strokes in hYpertensives: a magnetic resonance imaging Study). *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):79-81. doi:10.1016/j.jns.2012.06.015.
47. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Bagmanova NK, et al. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. и др. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;12(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
48. Zueva IB, Vanaeva KI, Sanes EL, et al. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in hypertensive patients with obesity. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2012;18(4):325-33. (In Russ.) Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(4):325-33. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-4-325-333.
49. Il'ov NN, Shvarts RN, Panova TN. Cognitive-mnemonic functions in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension in amlodipine treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):313-8. (In Russ.) Илов Н.Н., Шварц Р.Н., Панова Т.Н. Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(3):313-8. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-3-313-318.
50. Thibault O, Landfield PW. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Science*. 1996;272(5264):1017-20. doi:10.1126/science.272.5264.1017.
51. Thibault O, Gant JC, Landfield PW. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell*. 2007;6(3):307-17. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00295.x.
52. Berridge MJ. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2011;36(7):1149-56. doi:10.1007/s11064-010-0371-4.
53. Lu M, Ma L, Wang X. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(4):5922-30.
54. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004;43(5):1092-7. doi:10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81.
55. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, et al. Protective action of indapamide, a thiazide-like diuretic, on ischemia-induced injury and barrier dysfunction in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(3):323-7. doi:10.1254/jphs.sc0060222.
56. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014;32(4):938-47. doi:10.1097/HJH.0000000000000086.

Раннее прекращение двойной антитромбоцитарной терапии за счет отмены ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как удачный подход к обеспечению геморрагической безопасности леченияАверков О. В.^{1,2}

Ранние чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и достаточно длительное агрессивное антитромботическое лечение, основой которого является двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), являются важнейшими элементами лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Наиболее изучено и традиционно рекомендуется при ОКС годичное применение ДАТТ в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Геморрагические осложнения ДАТТ после ОКС и после ЧКВ, особенно заметные при использовании мощных блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, заставили искать подходы, направленные на снижение риска таких осложнений. Одним из недавно обозначенных решений проблемы высокого риска кровотечений при ЧКВ и ОКС оказалась достаточно ранняя (через 1-3 мес. от начала лечения) отмена АСК с продолжением приема одного антиагреганта — блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. В аналитической статье приводятся факты и доводы, оправдывающие этот подход к изменению ДАТТ у больных с ОКС и/или ЧКВ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия, риск кровотечений, отмена ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, тикагрелор, prasugrel.

Отношения и деятельность: нет.

¹Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва; ²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Аверков О. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 имени П. Е. Лукомского лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3010-755X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oleg.averkov@gmail.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СВЛ — стент выделяющий лекарства, ТС — тромбоз стента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Рукопись получена 15.01.2021

Рецензия получена 22.01.2021

Принята к публикации 26.01.2021



Для цитирования: Аверков О. В. Раннее прекращение двойной антитромбоцитарной терапии за счет отмены ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как удачный подход к обеспечению геморрагической безопасности лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4305. doi:10.15829/1560-4071-2021-4305

Early discontinuation of dual antiplatelet therapy via acetylsalicylic acid cessation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions to reduce the bleeding riskАверков О. В.^{1,2}

Early percutaneous coronary intervention (PCI) and long-term aggressive antithrombotic treatment based on dual antiplatelet therapy (DAPT) are the most important elements in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS). The most studied and recommended for ACS is the 12-month DAPT (combination of acetylsalicylic acid (ASA) and P2Y₁₂ receptor antagonist). Bleeding events due to DAPT after ACS and after PCI forced the search for approaches aimed at reducing the risk of such complications, especially noticeable when using a powerful blocker of the P2Y₁₂ receptor of platelets. One of the recently identified solutions turned out to be early (1-3 months after the therapy initiation) discontinuation of ASA with continued administration of one antiplatelet agent (P2Y₁₂ receptor antagonist). The article provides arguments in favor of this approach.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy, bleeding risk, acetylsalicylic acid discontinuation, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

Relationships and Activities: none.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Averkov O. V. ORCID: 0000-0002-3010-755X.

Corresponding author: oleg.averkov@gmail.com

Received: 15.01.2021 **Revision Received:** 22.01.2021 **Accepted:** 26.01.2021

For citation: Averkov O. V. Early discontinuation of dual antiplatelet therapy via acetylsalicylic acid cessation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions to reduce the bleeding risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4305. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4305

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, прасугрела, тикагрелора) — ключевой элемент в современном лечении больных острым коронарным синдромом (ОКС), имеющий доказательства улучшения прогноза у этой категории пациентов [1], в т.ч. в случае замены клопидогрела на более мощные блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прасугрел [2] и тикагрелор [3]. Риск кровотечений при использовании ДАТТ после ОКС привел к появлению различных подходов, имеющих целью уменьшение этого риска. Среди наиболее обнадеживающих подходов, обозначенных в последние годы — достаточно ранний переход с ДАТТ на применение одного антиагреганта (блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов с отменой АСК).

Предлагаемые подходы к изменению длительности ДАТТ при ОКС/чрескожном коронарном вмешательстве

Из замысла основных исследований, лежащих в основе целесообразности ДАТТ при ОКС [1-3], вытекает рекомендуемая большинством документов длительность ДАТТ — 12 мес. [4, 5]. Действующие рекомендации допускают индивидуальное сокращение и увеличение длительности ДАТТ, ориентируясь на переносимость, риски геморрагических и ишемических событий. При этом в качестве единственной изменяемой составляющей продолжительности ДАТТ как правило рассматривается длительность применения блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Именно прием препаратов этого класса предлагается прерывать или продлевать, отклоняясь от рекомендуемых 12 мес.

Обсуждая оправданность длительной ДАТТ, следует признать, что ее основное предназначение при ОКС — снижение вероятности тромботических событий, в т.ч. связанных с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Однако активное подавление тромбоцитарного звена гемостаза неизбежно увеличивает риск кровотечений, в т.ч. крупных. Кровотечения, в свою очередь, могут угрожать жиз-

ни больного (напрямую или увеличивая риск развития фатальных ишемических/тромботических событий). Поиск оптимального соотношения анти-тромботической эффективности и геморрагической безопасности у ДАТТ при ОКС и/или ЧКВ привел к попыткам переоценки длительности сочетанного применения антиагрегантов. Важнейшей предпосылкой к пересмотру “оптимальной” продолжительности ДАТТ при ОКС и/или ЧКВ стала неравномерность распределения ишемических/тромботических событий после индексного события, ставшего поводом для начала ДАТТ. Частота этих событий особенно высока в первые дни (недели) госпитализации/после ЧКВ. Она постепенно снижается и выходит на плато через 2-3 мес. после ОКС/ЧКВ. Достаточно внятной проблема с различиями в острой и отсроченной эффективности длительной ДАТТ при ОКС была обозначено фактически при рождении ДАТТ в результатах исследования CURE, представленных 20 лет назад [1]. С формальной точки зрения, раздельный анализ “острого” и “хронического” действий клопидогрела в исследовании CURE показал, что снижение риска, отмеченное в течение первого месяца применения препарата, было сопоставимо со снижением, которого удастся добиться при продолжении применения клопидогрела в течение последующих 2-11 мес. [1]. Однако детальное рассмотрение частоты событий на отдельных этапах “хронического” применения клопидогрела (табл. 1) заставляет сомневаться в оправданности столь длительной ДАТТ. Из представленной таблицы видно, что подавляющее большинство (92%) предотвращенных неблагоприятных ишемических событий приходится на первые 3 мес. применения клопидогрела. При этом более половины из этих исходов удалось предотвратить в течение первых 30 дней лечения. Продолжение использования клопидогрела после 3 мес. у тысяч больных для предотвращения единичных событий (см. правый столбец в таблице 1), учитывая сохраняющийся риск геморрагических осложнений, представляется достаточно спорным.

Таблица 1

Исследование CURE. Анализ по времени развития основных событий (смерть, ИМ, инсульт)
[S. Yusuf, устное выступление на Европейском конгрессе кардиологов, август 2001г]

Периоды от начала ДАТТ (дни)	Число больных	Число событий в группах (смерть, ИМ, инсульт)		Разница
		Плацебо, N (%)	Клопидогрел, N (%)	
0-30	12562	343 (5,4%)	270 (4,3%)	-73
31-90	11935	162 (2,7%)	108 (1,8%)	-53
91-180	11642	104 (1,8%)	102 (1,7%)	-2
181-270	9438	64 (1,3%)	61 (1,3%)	-3
271-365	7228	46 (1,3%)	40 (1,1%)	-6
Всего	12562	719 (11,4%)	582 (9,3%)	-137

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда.

Схематично проблема соотношения ожидаемых эффективности и безопасности при длительной ДАТТ у больных с ОКС представлена на рисунке 1, где представлены кривые, отражающие условную частоту ишемических и геморрагических событий в ходе длительного наблюдения за больными с ОКС/ЧКВ. Очевидная целесообразность агрессивного подавления тромбоцитов в первые недели заболевания (и/или после ЧКВ) при высоком риске тромботических событий сменяется сомнениями в оправданности сочетанного применения двух антиагрегантов после 1-3 мес. активного лечения. Частота ишемических/тромботических событий на более поздних этапах уже не так высока, а значит и снижение ее в абсолютных цифрах будет малозаметным. Риск ишемических/тромботических событий оказывается сопоставимым с неизбежным дополнительным риском кровотечений.

Достаточно долгое время интерес к длительной ДАТТ у больных с ОКС и ЧКВ всерьез подогревался угрозой отсроченного тромбоза стентов (ТС). Эта угроза была особенно актуальна для стентов, выделяющих лекарства (СВЛ) (первого поколения) и отчасти для голометаллических стентов. Так, метаанализ 10 рандомизированных исследований с вовлечением 32135 больных, подвергнутых ЧКВ, показал, что краткосрочное применение блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в составе ДАТТ (в дополнение к АСК) при сравнении с длительным связано с повышенной частотой ТС (относительный риск (RR) 1,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,26-2,32, $p=0,001$); однако этот проигрыш был очевиден только у больных, получивших СВЛ, относящиеся к первому поколению [6]. Совершенствование навыков интервенционных кардиологов, снижение тромбогенного потенциала новых стентов (прежде всего СВЛ второго и последующих поколений), уменьшение риска ишемических/тромботических событий за счет эффектов неантитромботического лечения, в основном гиполипидемического, привели к улучшению долгосрочного прогноза у больных с ОКС/ЧКВ и к сомнениям в оправданности длительной ДАТТ у этих категорий больных. В настоящее время в современном инвазивном лечении ОКС практически не используются голометаллические стенты и СВЛ первого поколения. Поэтому интерес представляет оценка целесообразности длительной ДАТТ у больных, в т.ч. больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ с использованием СВЛ, относимых ко второму и более поздним поколениям.

Вполне ожидаемо, что планируемое поголовное сокращение длительности ДАТТ при ОКС и после ЧКВ не подразумевает “досрочной” отмены обоих компонентов этой терапии. Уже второе десятилетие предпринимаются попытки сравнить различную длительность использования блокатора P2Y₁₂ рецеп-

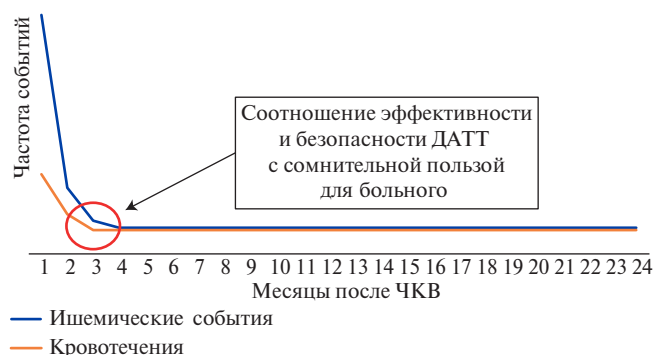


Рис. 1. Условное распределение во времени риска ишемических и геморрагических событий у больных с ОКС и ЧКВ.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

торов тромбоцитов в составе ДАТТ, оставляя АСК как фоновый препарат для многолетнего (фактически — пожизненного) применения. Множество исследований, посвященных подобным сравнениям в эру современных стентов, объединены в так называемые метаанализы [7-9], основные выводы из которых можно свести к следующему: 1) длительная ДАТТ при сравнении с краткосрочной снижает частоту инфаркта миокарда (ИМ) и ТС, но увеличивает риск кровотечений; 2) смертность при длительной ДАТТ может быть выше, чем при краткосрочной, в основном за счет увеличения частоты случаев смерти от несердечных причин (это увеличение, к сожалению, не уравновешивается снижением частоты смертельных исходов от сердечных причин). В рамках еще одного метаанализа по сравнению длительности ДАТТ у больных, получивших современные стенты, кровотечения оказались значимо связаны со смертностью от несердечных причин, тогда как ТС, ради предотвращения которого во многом и затевается ДАТТ, не увеличивал риск сердечной смерти и риск смерти от всех причин [10]. В итоге модификация ДАТТ при ОКС/ЧКВ за счет сокращения длительности применения блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов оказалась малопривлекательной.

В последние годы обозначен еще один подход к обеспечению безопасности длительной ДАТТ, названный ее де-эскалацией и предлагаемый как раз для больных с ОКС и ЧКВ. Суть этого подхода сводится к краткосрочному (1 неделя — 1 месяц) использованию мощного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, тикагрелора или прасугрела, с последующим переходом на клопидогрел (поголовно или ориентируясь на результаты лабораторных тестов) у больных, фоновно получающих АСК [11-13]. Несмотря на обозначенное в этих исследованиях снижение риска кровотечений фактически без потери эффективности, данный подход не общепризнан, в основном из-за методических особенностей исследований (открытое сравнение, небольшое число

Таблица 2

Классификация кровотечений BARC

Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Кровотечение, не требующее активных действий и не приведшее к дополнительным внеплановым исследованиями, госпитализации или лечению с участием медицинского работника; может включать эпизоды кровотечения, приводящие к самостоятельному прекращению больным медикаментозного лечения без консультации с врачом.
Тип 2	Любые явные, требующие действий, признаки кровотечения (например, более сильное кровотечение, чем можно было бы ожидать при имеющихся клинических обстоятельствах, включая кровотечение, обнаруженное исключительно с помощью визуализации), которые не соответствуют критериям для типов 3, 4 или 5, но соответствует по крайней мере одному из следующих критериев: (1) необходимость нехирургического медицинского вмешательства с участием медицинского работника, (2) необходимость в госпитализации или повышении уровня оказываемой помощи, (3) вынуждающее к обследованию.
Тип 3a	— Явное кровотечение с падением гемоглобина от 3 до 5 г/дл* (при условии, что падение гемоглобина связано с кровотечением). — Любая трансфузия, выполненная при явном кровотечении.
Тип 3b	— Очевидное кровотечение плюс падение гемоглобина ≥ 5 г/дл* (при условии, что падение гемоглобина связано с кровотечением). — Тампонада сердца. — Кровотечение, требующее для его контроля хирургического вмешательства (за исключением стоматологического/носового/кожного/геморроидального кровотечений). — Кровотечение, требующее внутривенного введения вазоактивных средств.
Тип 3c	— Внутрочерепные кровотечения (исключая микрокровоизлияния; но включая интраспинальные кровоизлияния). Среди подтипов: подтвержденные аутопсией, инструментальной визуализацией, результатами люмбальной пункции. — Внутриглазное кровотечение, приведшее к нарушению зрения.
Тип 4 (связанные с операцией коронарного шунтирования)	— Периоперационное внутрочерепное кровотечение (в пределах 48 ч). — Повторная операция, потребовавшая для контроля кровотечения рестернотомии. — Переливание >5 доз цельной крови или эритроцитов в пределах 48 ч†. — Выделение по дренажу, установленному в грудной клетке, ≥ 2 л крови за 24 ч.
Тип 5 (фатальные)	Тип 5a (возможное фатальное кровотечение): клиническое подозрение, не подтвержденное аутопсией или инструментальной визуализацией. Тип 5b (определенное фатальное кровотечение): очевидное кровотечение или кровотечение, подтвержденное аутопсией, или кровотечение, подтвержденное визуализацией.

Примечания: переливания тромбоцитов следует регистрировать и сообщать о них, но не включать в эти определения до тех пор, пока не будет получена дополнительная информация о связи с исходами. Если кровотечение, связанное с коронарным шунтированием, не рассматривается как подпадающее под критерии тяжести 3 типа, его следует классифицировать как отсутствие кровотечения. Если кровотечение имеет четкую временную связь с коронарным шунтированием (т.е. в течение 48 ч), но не соответствует критериям тяжести 4 типа, его следует классифицировать как отсутствие кровотечения;

* — с поправкой на переливание (1 доза эритроцитов или 1 доза цельной крови = 1 г/дл гемоглобина); † — не учитывать возврат с помощью Cell Saver.

включенных больных, своеобразный выбор конечных точек при оценке эффективности). Формально данный подход не укорачивает длительность применения ДАТТ. Он через короткое время от ее начала ослабляет агрессивность ДАТТ за счет замены более мощного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на более мягкий.

“Досрочный” отказ от использования АСК как мера по сокращению ДАТТ с целью обеспечения геморрагической безопасности лечения

Подход с ранним отказом от использования АСК в составе ДАТТ оказался наиболее обнадеживающим среди решений по оптимизации антитромботического лечения ОКС и антитромботического сопровождения ЧКВ. Прийти к подобному решению мешали несколько стереотипов. Первый и главный — представление о том, что АСК исторически является основным базовым средством для длительной, как правило пожизненной, профилактики атеротромботических событий, в т.ч. у больных, переживших ОКС и ИМ. Еще одно заблуждение, мешавшее при

поиске подходов к обеспечению безопасности ДАТТ при ЧКВ, приоритетное базисное положение АСК в составе ДАТТ: представлялось логичным ослаблять лечение за счет отмены присоединенного к АСК блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов.

Исследование TWILIGHT — демонстрация возможности достаточно раннего прекращения ДАТТ за счет отмены АСК у больных с ЧКВ высокого риска

Своеобразной вехой в изменении длительности ДАТТ после ЧКВ, в т.ч. у больных с ОКС, следует признать рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование TWILIGHT, проведенное в 187 учреждениях 11 стран [14]. Для участия в нем привлечены больные, перенесшие ЧКВ со стентированием (с использованием СВЛ), получавшие после ЧКВ в течение 3 мес. ДАТТ в виде сочетания АСК и тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза/сут.

Для участия в исследовании у больных, кроме ЧКВ со стентированием, должны были быть как минимум одна клиническая характеристика (возраст старше 65 лет, женский пол, ОКС с повышенным

уровнем тропонина, подтвержденное сосудистое заболевание, требующий медикаментозного лечения сахарный диабет, хроническая болезнь почек) и одна ангиографическая (многососудистое поражение коронарных артерий, использование стента протяженностью >30 мм, тромбоз в месте вмешательства, бифуркационное поражение с установкой двух стентов, значимое поражение ствола левой коронарной артерии или проксимального отдела передней межжелудочковой ветви, кальциноз в месте вмешательства, потребовавший эндатерэктомии), указывающая на высокий риск ишемических или геморрагических событий. В исследование не допускались больные с ИМ с подъемом сегмента ST, кардиогенным шоком, получающие постоянную антикоагулянтную терапию или имеющие противопоказания к приему АСК или тикагрелора.

Из 9006 первоначально намеченных для участия в исследовании больных были отобраны 7119 (у них за 3 месяца ДАТТ зафиксировано необходимое следование рекомендованному лечению и не было ишемических/геморрагических событий). Они были случайным образом распределены (в соотношении 1:1) в 2 группы: 1) ДАТТ в виде сочетания тикагрелора и АСК и 2) сочетание тикагрелора+плацебо АСК. Сравнимое таким образом лечение длилось 12 мес.

Главной конечной точкой исследования было заявлено развитие кровотечений 2, 3 или 5 типа по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [15] (табл. 2).

Кроме главной конечной точки, характеризующей безопасность сравниваемых схем лечения, была еще и вторичная комбинированная конечная точка, включавшая случаи смерти от всех причин, нефатального ИМ и нефатального инсульта.

К окончанию исследования главная конечная точка была зарегистрирована у 4% больных из группы тикагрелор+плацебо и у 7,1% больных из группы тикагрелор+АСК (RR 0,56; 95% ДИ 0,45-0,68; $p<0,001$). Частота наступления вторичной комбинированной конечной точки, характеризующей эффективность сравниваемых подходов, была идентичной — по 3,9% в сравниваемых группах (RR 0,99; 95% ДИ 0,78-1,25; $p<0,001$ для превосходства).

В итоге результаты исследования TWILIGHT показали возможность достаточно раннего исключения АСК из ДАТТ, позволяющую без потери в эффективности антитромбоцитарного лечения существенно улучшить геморрагическую безопасность длительной антитромботической поддержки ЧКВ со стентированием.

Анализ TWILIGHT ACS как повод для пересмотра продолжительности ДАТТ у больных ОКС, подвергнутых коронарному стентированию

На заседании Американской Ассоциации Сердца осенью 2019г представлены результаты дополнитель-

ного анализа исследования TWILIGHT, посвященные подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST. Таких пациентов оказалось 4614 (64% от всех включенных в исследование), из них 2120 — пациенты с ИМ.

Через год наблюдения частота главной конечной точки (суммарная частота кровотечений 2, 3 и 5 типов по классификации BARC) составила 3,6% в группе тикагрелор+плацебо АСК и 7,6% в группе тикагрелор+АСК (RR 0,47; 95% ДИ 0,36-0,61) (рис. 2).

Частота комбинированной вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть/ИМ/инсульт) оказалась, как и в исследовании TWILIGHT в целом, практически идентичной (4,3% vs 4,4%; отношение шансов 0,97; 95% ДИ 0,74-1,28). Частота этой конечной точки была сходной в сравниваемых группах в подгруппах больных высокого риска ишемических осложнений, отдельно у пациентов с ИМ и с нестабильной стенокардией.

Не было выявлено убедительных различий по отдельным составляющим второй конечной точки: частоте смертельных исходов от любых причин (1,0% vs 1,5%, $P=0,14$), нефатальных ИМ (3,1% vs 3,1%, $P=0,99$), нефатального ишемического инсульта (0,5% vs 0,3%, $P=0,21$). Более того, не было существенной разницы и по частоте ТС (0,4% vs 0,6%, $P=0,38$) (рис. 2).

Запланированное прекращение приема АСК в составе ДАТТ. Что предшествовало исследованию TWILIGHT?

Задолго до проведения исследований, посвященных оценке влияния обсуждаемого подхода на клинические исходы лечения у больных, получающих ДАТТ с ранней отменой АСК, высказывались сомнения в отношении антитромбоцитарной активности АСК в присутствии эффектов мощного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [16, 17].

Гораздо позже в исследовании GLOBAL LEADERS у больных, подвергнутых ЧКВ, сравнивались ДАТТ (длительностью 1 год с последующей отменой тикагрелора) с длительной (23 мес.) терапией только тикагрелором, начатой через месяц совместного применения АСК и тикагрелора [18]. Убедительного преимущества экспериментального подхода на уровне главной конечной точки (смерть или нефатальный ИМ) через 2 года обнаружить не удалось ($p=0,07$), хотя к концу первого года наблюдения намечалось преимущество монотерапии тикагрелором (перед ДАТТ). Среди уязвимых для критики позиций этого исследования — разбавление основного эффекта прямым сравнением АСК (тикагрелор в группе ДАТТ отменялся через год) и тикагрелора на втором году исследования, возможное влияние на результаты сравнения высокой частоты отмены тикагрелора. Тем не менее, результаты исследования GLOBAL LEADERS привлекли внимание к возможности до-

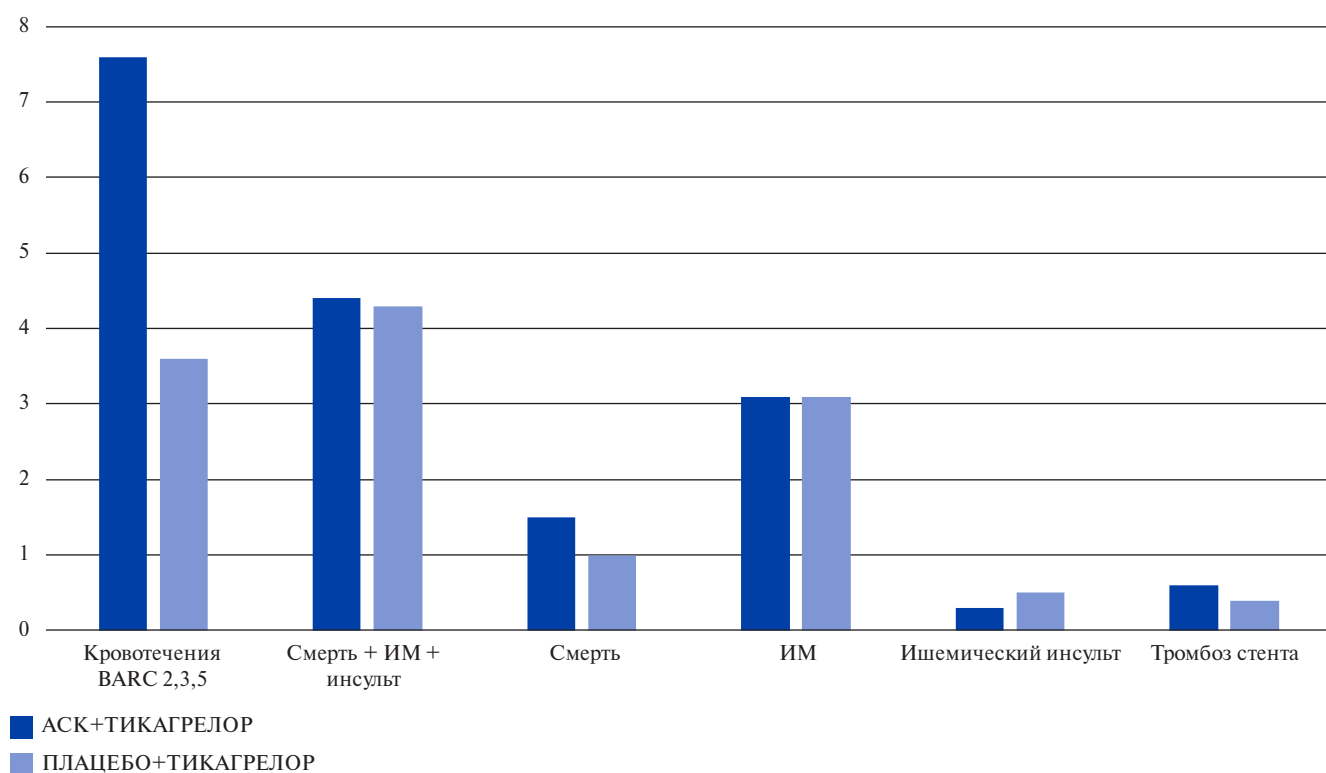


Рис. 2. Частота геморрагических и ишемических событий (%) в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST в исследовании TWILIGHT [Baber U, et al. Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. In: American Heart Association's Scientific Sessions 2019; 16-18 November, Philadelphia (PA): AHA 2019].

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда.

статочной безобидной ранней отмены АСК у больных, получающих ДАТТ. Примерно тогда же опубликованы результаты двух азиатских исследований с оценкой целесообразности укорочения ДАТТ за счет ранней отмены АСК [19, 20]. В исследованиях STOPDART-2 и SMART-CHOICE отмена АСК происходила через 1 и 3 мес., соответственно. Оба исследования были задуманы с целью подтверждения превосходства (non-inferiority) двух сравниваемых подходов и достигли этой цели. Ограничениями этих исследований, где основным представителем блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов был клопидогрел, следует признать их небольшой размер (важно для демонстрации превосходства), необходимость валидации их результатов в международных исследованиях (до подобной валидации результаты этих исследований могут распространяться только на японцев и корейцев, соответственно), открытость (неослепленность) сравнения.

Запланированное прекращение приема АСК в составе ДАТТ. Что последовало за исследованием TWILIGHT?

Результаты TWILIGHT получили подтверждение в данных еще одного азиатского исследования TICO [21, 22], включавшего >3 тыс. больных исключительно с ОКС. Результаты TICO получены у больных, подвергнутых ЧКВ с использованием новейших СВЛ. С позиций исследовательской методологии это

исследование значительно слабее TWILIGHT: оно не было ослепленным и плацебо контролируемым, в нем существенная доля больных, потерянных для наблюдения (1,6%), его данные не универсальны применительно к некорейцам и к некорейской организации помощи больным с ОКС. Тем не менее, результаты TICO, даже с этими недостатками, в целом подтверждают результаты анализа TWILIGHT ACS уже в отдельном, специально предназначенном для ОКС, исследовании и позволяют всерьез обсуждать данную схему модификации стандартной ДАТТ (3 мес. АСК+тикагелор, далее только тикагелор) применительно к больным, подвергнутым первичному ЧКВ в связи с ИМ с подъемом ST. В исследование TWILIGHT таких пациентов (ИМ с подъемом ST) не включали. Каковы основные итоги этого исследования? В рандомизированном клиническом исследовании с включением 3056 больных с ОКС (1103 (37%) с ИМ с подъемом сегмента ST) использование после 3 мес. ДАТТ только тикагелора в течение 9 мес. в сравнении с использованием ДАТТ (тикагелор+АСК) той же продолжительности за период наблюдения в течение всех 12 мес. сопровождалось меньшей частотой суммированных неблагоприятных событий, принятых за главную конечную точку. Среди этих событий были крупные кровотечения (по критериям TIMI), смерть, ИМ, ТС, инсульт,

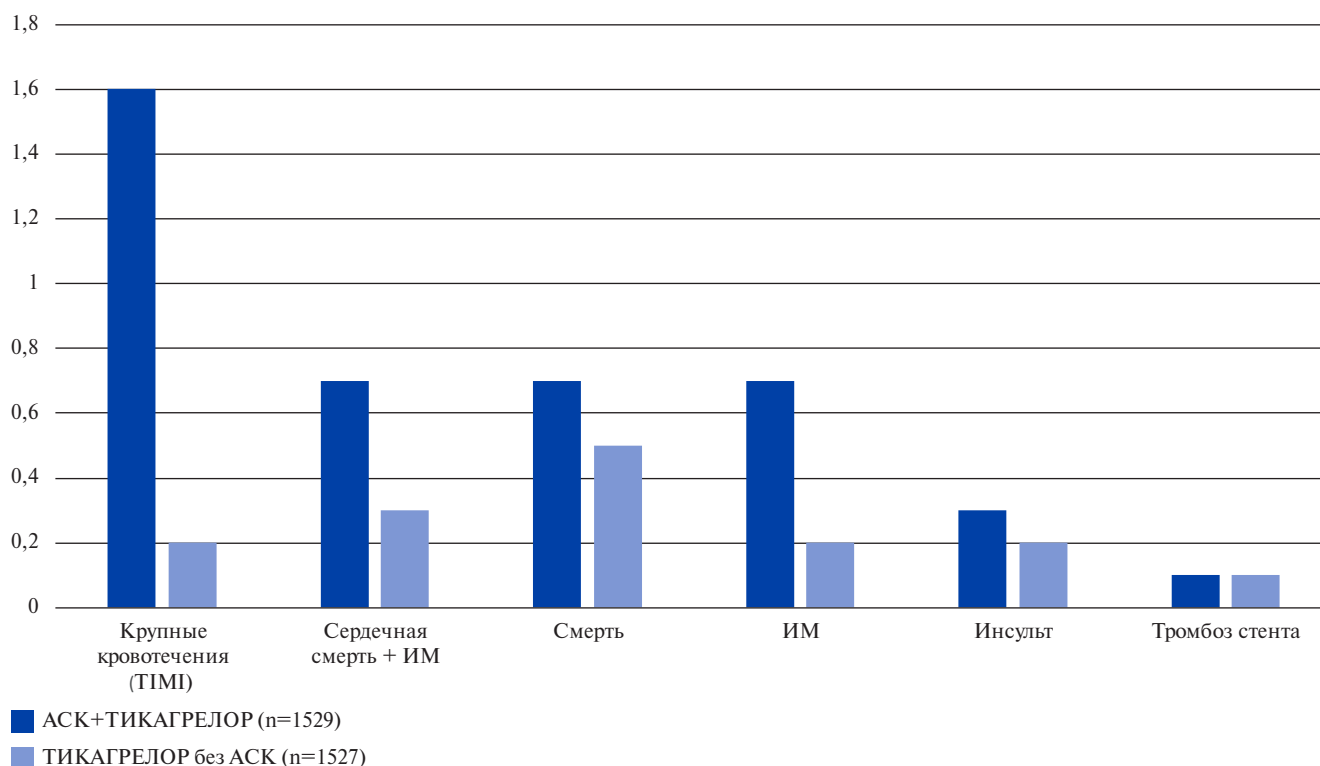


Рис. 3. Частота крупных кровотечений и ишемических событий (%) у больных ОКС за 9 мес. лечения тикагребелом и ДАТТ (после 3 мес. одинаковой ДАТТ в обеих группах) в исследовании ТИСО [22].

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда.

реваскуляризация целевого сосуда. Суммарная частота таких событий за 1 год составила 3,9% в группе тикагребела и 5,9% в группе ДАТТ (абсолютная разница — 1,98% (95% ДИ от -3,50% до -0,45%); отношение рисков 0,66 (95% ДИ от 0,48 до 0,92); $p=0,01$). Частота отдельных значимых событий в двух сравниваемых группах за 9 мес. отличающейся антитромбоцитарной терапии в исследовании ТИСО представлена на рисунке 3. В итоге исследование ТИСО подтвердило оправданность отказа от АСК через 3 мес. ДАТТ у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ, получающих тикагребел.

Еще до публикации результатов исследования ТИСО метаанализ четырех упомянутых выше исследований (GLOBAL LEADERS, TWILIGHT, STOPDAPT-2 и SMART-CHOICE), включавший в общей сложности почти 20 тыс. больных после ОКС и/или ЧКВ, показал возможность снижения риска любых, в т.ч. крупных кровотечений, без потери эффективности антитромбоцитарной терапии на уровне рисков смерти, ИМ, инсульта, ТС в случае сокращения ДАТТ за счет отмены АСК через 1 или 3 мес. совместного применения АСК и блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов [23]. Количественно абсолютное большинство случаев ДАТТ в данном метаанализе было представлено терапией у больных, получавших тикагребел (в т.ч. после отмены АСК).

Больных, получавших прасугрел в составе ДАТТ, при изучении данного подхода не было, а больные, получавшие клопидогрел, представлены лишь в небольших азиатских исследованиях STOPDAPT-2 и SMART-CHOICE.

Еще один метаанализ, включавший уже и исследование ТИСО и насчитывающий 32361 больного (среди них 16898 (52,2%) с ОКС), еще раз подтвердил, что раннее устранение АСК из ДАТТ у больных, подвергнутых ЧКВ, в т.ч. по поводу ОКС, влечет за собой снижение риска кровотечений (RR 0,60; 95% ДИ 0,45-0,81), более заметное в группе больных с ОКС (RR 0,50; 95% ДИ 0,41-0,61). Отмечена тенденция к благоприятному влиянию отмены АСК на риск развития крупных сердечно-сосудистых событий (RR 0,88; 95% ДИ 0,77-1,02) и риск смертельных исходов от любых причин (RR 0,85; 95% ДИ 0,71-1,03) [24]. Эти данные были фактически воспроизведены в еще одном метаанализе [25].

Отдельный метаанализ, выполненный группой исследователей, включавшей несколько общепризнанных экспертов по антитромбоцитарной терапии, был посвящен сравнению различной продолжительности ДАТТ у больных, подвергнутых ЧКВ с использованием СВЛ 2-го поколения [26]. Результаты этого метаанализа подтвердили геморрагическую безопасность раннего перехода с ДАТТ на

монотерапию блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов без значимого увеличения риска ТС, ИМ, инсульта и смерти.

Самый свежий из метаанализов на обсуждаемую тему в качестве главной конечной точки сравнения ДАТТ и ДАТТ с ранней отменой АСК, насчитывает 36206 больных, подвергнутых ЧКВ (в дополнение к ранее перечисленным исследованиям в анализ вошли исходы лечения больных, подвергнутых ЧКВ и имеющих показания к длительной антикоагулянтной терапии). Формально различий на уровне общей смертности не зарегистрировано, но количественно частота смертельных исходов при ранней отмене АСК была несколько ниже, чем при стандартной продолжительности ДАТТ: 2,5% vs 2,9% (RR 0,91, 95% ДИ 0,75-1,11; P=0,37) [27].

Ранняя отмена АСК в ДАТТ у больных после ОКС и ЧКВ. Оставшиеся вопросы

Несмотря на очевидную ожидаемую пользу предлагаемого подхода с достаточно ранней отменой АСК у больных, получающих ДАТТ в связи с ЧКВ по поводу ОКС, ряд вопросов остаются нерешенными. Среди них — оптимальная продолжительность ДАТТ до отмены АСК. Более убедительным пока представляется использование ДАТТ в течение 3 мес., хотя для окончательного определения оптимальной продолжительности ДАТТ могут потребоваться новые сравнительные исследования. Еще более сложной темой является длительность терапии одним блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов после отмены АСК. В обсужденных выше исследованиях как правило речь идет о нескольких (9-12) месяцах. Будет ли более длительная терапия (пожизненная?) блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов после ЧКВ безопасной, эффективной и экономически целесообразной, пока не ясно. Как не ясно и то, как прекращать прием блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, если такое решение будет принято после истечения 9-12 мес. использования препарата. Переходить ли на прием АСК? Назначать ли в этом

случае в дополнение к АСК ривароксабан в “коронарной” дозе?

Уже было сказано, что обсуждаемый подход к сокращению ДАТТ наиболее изучен для тикагрелора. Пока нет ясности с тем, насколько эти данные применимы к неазиатам, получающим клопидогрел. Еще меньше ясности с теми, у кого ДАТТ после ЧКВ включает сочетание АСК и прасугрела. Пока возможности монотерапии прасугрелом (фактически сразу после завершения ЧКВ) оценены в очень небольшом пилотном сравнительном исследовании ASET pilot у 201 больного со стабильной стенокардией [28]. За 3 мес. приема прасугрела зарегистрированы 2 перипроцедурных ИМ, одна смерть от геморрагического инсульта. Других случаев смерти, спонтанных ИМ, ТС, кровотечений не случилось.

Приоритетное положение тикагрелора в предлагаемом подходе к началу 2021г создает еще одну дилемму: в связи с решением об отмене АСК переходить ли на прием тикагрелора тем больным, чья первоначальная ДАТТ включает клопидогрел или прасугрел?

Заключение

Подход с ранним (через 1-3 мес.) отказом от использования АСК в составе ДАТТ у больных, подвергнутых ЧКВ, в т.ч. в связи с ОКС, позволяет, используя длительно только блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, существенно уменьшить риск кровотечений без потери эффективности на уровне риска тромботических/ишемических событий. Наиболее освоенным блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в подобном подходе пока является тикагрелор, имеющий доказательства целесообразности такого применения, полученные в крупном международном рандомизированном плацебо контролируемом исследовании TWILIGHT.

Отношение и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
4. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1082-115. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513.
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
6. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1298-1310. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.039.
7. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9985):2371-82. doi:10.1016/S0140-6736(15)60263-X.
8. Yin SH, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:2222. doi:10.1136/bmj.l2222.
9. Benenati S, Galli M, De Marzo V, et al. Very Short vs. Long Dual Antiplatelet Therapy after Second Generation Drug-eluting Stents in 35,785 Patients undergoing Percutaneous Coronary Interventions: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2020;pvaa001. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa001.
10. Capodanno D, Gargiulo G, Bucchieri S, et al. Meta-analyses of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: do bleeding and stent thrombosis weigh similar on mortality? *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1639-1640. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.085.
11. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition After Acute Coronary

- Syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3070-3078. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
12. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome according to on-treatment platelet reactivity: the TOPIC-VASP pre-specified analysis of the TOPIC randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2560-2570. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.044.
13. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390:1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
14. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin in High-Risk Patients After PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2032-2042. doi:10.1056/NEJMoa1908419.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
16. Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, et al. In the presence of strong P2Y₁₂ receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2011;9:552-61. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04160.x.
17. Leadbeater PDM, Kirkby NS, Thomas S, et al. Aspirin has little additional anti-platelet effect in healthy volunteers receiving prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2050-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04450.x.
18. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018;392(10151):940-949. doi:10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
19. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2414-2427. doi:10.1001/jama.2019.8145.
20. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2428-2437. doi:10.1001/jama.2019.8146.
21. Kim C, Hong SJ, Shin DH, et al. Randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with new-generation sirolimus-eluting stents: TICO trial rationale and design. *Am Heart J.* 2019;212:45-52. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.015.
22. Kim B, Hong S, Cho Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(23):2407-16. doi:10.1001/jama.2020.7580.
23. Guedeney P, Mesnier J, Sorrentino S, et al. Early Aspirin Discontinuation Following Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2020;9(3):680. doi:10.3390/jcm9030680.
24. McClure JD, Ramsay JC, Berry C. Pooled Analysis of Bleeding, Major Adverse Cardiovascular Events, and All-Cause Mortality in Clinical Trials of Time-Constrained Dual-Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e017109. doi:10.1161/JAHA.120.017109.
25. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y₁₂ Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;142(6):538-545. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251.
26. Giacompo D, Matsuda Y, Fovino LN, et al. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2020;ehaa739. doi:10.1093/eurheartj/ehaa739.
27. Wiebe J, Ndrepepa G, Kufner S, et al. Early Aspirin Discontinuation After Coronary Stenting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e018304. doi:10.1161/JAHA.120.018304.
28. Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, et al. Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD: The ASET Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(19):2251-62. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.023.

Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование

Овчинников А. Г.^{1,2}, Борисов А. А.¹, Жеребчикова К. Ю.^{1,3}, Рябцева О. Ю.¹, Гвоздева А. Д.¹, Масенко В. П.¹, Агеев Ф. Т.¹, Бойцов С. А.¹

Цель. Оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) и сахарным диабетом типа 2 (СД2).

Материал и методы. В настоящее проспективное одноцентровое открытое исследование было включено 60 пациентов с СНсФВ и СД2, которые были распределены в группы приёма эмпаглифлозина 10 мг/сут. или ранее принимаемой гипогликемической терапии (контрольная группа); период наблюдения составил 24 нед. Всем пациентам исходно и в конце исследования выполнили 6-минутный тест ходьбы и эхокардиографию в покое и при нагрузке.

Результаты. Через 24 нед. в группе эмпаглифлозина отмечалось увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы на 20 м (95% доверительный интервал (ДИ) от 7 до 33 м), уменьшение митрального соотношения Е/е' на 1,8 (95% ДИ от -2,4 до -1,2) и максимального объёма левого предсердия на 2,6 (95% ДИ от -4,4 до -0,8) мл/м² и увеличение диастолического резерва (степени прироста митральной скорости е' при нагрузке с 2,2 (95% ДИ от 1,7 до 2,7) до 3,4 (95% ДИ от 2,4 до 4,2) см/с; во всех случаях $P < 0,01$). В контрольной группе значимые изменения отсутствовали.

Заключение. У пациентов с СНсФВ и СД2 эмпаглифлозин улучшает переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка. Для подтверждения этих данных требуется проведение крупных плацебо-контролируемых рандомизированных испытаний.

Ключевые слова: левый желудочек, диастолическая дисфункция, давление наполнения, диастолический стресс-тест, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, сахарный диабет, эмпаглифлозин.

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-25).

ID исследования: ClinicalTrials.gov ID: NCT03753087.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Овчинников А. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-3285-6148, Борисов А. А. — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии

им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2397-7186, Жеребчикова К. Ю. — врач-эндокринолог отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; ассистент кафедры эндокринологии № 1, ORCID: 0000-0003-0292-5907, Рябцева О. Ю. — к.м.н., врач-эндокринолог отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: нет, Гвоздева А. Д. — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5684-9842, Масенко В. П. — профессор, д.м.н., г.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3280-3521, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Бойцов С. А. — академик РАН, профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): artcardio@mail.ru

АД — артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ДН — давление наполнения, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, 6-MTX — тест с шестиминутной ходьбой, BNP — мозговой натрийуретический пептид, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, е' — максимальная скорость подъёма основания сердца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 20.01.2021

Рецензия получена 22.01.2021

Принята к публикации 28.01.2021



Для цитирования: Овчинников А. Г., Борисов А. А., Жеребчикова К. Ю., Рябцева О. Ю., Гвоздева А. Д., Масенко В. П., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А. Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4304. doi:10.15829/1560-4071-2021-4304

Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study

Ovchinnikov A. G.^{1,2}, Borisov A. A.¹, Zhrebchikova K. Yu.^{1,3}, Ryabtseva O. Yu.¹, Gvozdeva A. D.¹, Masenko V. P.¹, Ageev F. T.¹, Boytsov S. A.¹

Aim. To assess the effect of the sodium-glucose transport protein 2 inhibitor empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular (LV) diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The present prospective, single-center, open-label study included 60 patients with HFpEF and T2D, who were assigned to groups receiving empagliflozin 10 mg/day. or previously taken hypoglycemic therapy (control group). The follow-up period lasted 24 weeks. All patients underwent a 6-minute

walk test and rest and stress echocardiography at baseline and at the end of the study.

Results. After 24 weeks. in the empagliflozin group there was an increase in the 6-minute walk test distance by 20 m (95% confidence interval (CI), from 7 to 33 m), a decrease in the early mitral inflow to mitral annulus relaxation velocities (E/e') ratio by 1,8 (95% CI, from -2,4 to -1,2) and maximum left atrial volume by 2,6 (95% CI, from -4,4 to -0,8) ml/m², as well as an increase in the diastolic reserve (mitral annulus relaxation velocity increment e' during exercise increased from 2,2 (95% CI, 1,7 to 2,7) to 3,4 (95% CI, 2,4 to 4,2) cm/s; $P < 0,01$ for all). There were no significant changes in the control group.

Conclusion. In patients with HFpEF and T2D, empagliflozin improves exercise tolerance and LV diastolic function. Large-scale placebo-controlled randomized trials are required to prove these findings.

Key words: left ventricle, diastolic dysfunction, filling pressure, diastolic stress test, heart failure with preserved ejection fraction, diabetes, empagliflozin.

Relationships and Activities. This study was supported by the Ministry of Health of Russia (protocol № 2018-9-25).

Trial ID: ClinicalTrials.gov ID: NCT03753087.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Ovchinnikov A.G.* ORCID: 0000-0003-3285-6148, Borisov A.A. ORCID: 0000-0002-2397-7186, Zhrebchikova K.Yu. ORCID: 0000-0003-0292-5907, Ryabtseva O.Yu. ORCID: none, Gvozdeva A.D. ORCID: 0000-0002-5684-9842, Masenko V.P. ORCID: 0000-0003-3280-3521, Ageev F.T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:
artcardio@mail.ru

Received: 20.01.2021 **Revision Received:** 22.01.2021 **Accepted:** 28.01.2021

For citation: Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zhrebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P., Ageev F.T., Boytsov S.A. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4304. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4304

Большее половины больных с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохранную фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ). СНсФВ характеризуется высокими заболеваемостью и смертностью, а также сниженными функциональными возможностями и качеством жизни [1]. В отличие от другого основного фенотипа СН — СН с низкой фракцией выброса, — при СНсФВ отсутствуют эффективные средства лечения, из-за чего поиск эффективной терапии этого состояния является одной из приоритетных задач современной кардиологии [2].

Согласно новой концепции развития СНсФВ ключевое место в её патогенезе играют сопутствующие внесердечные заболевания, инициирующие и поддерживающие в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который вызывает системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла с последующим снижением биодоступности оксида азота, развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [3]. Одним из самых значимых внесердечных провоспалительных заболеваний является сахарный диабет типа 2 (СД2), который обнаруживается у каждого из 30-40 больных с СНсФВ [4]. Помимо поддержания провоспалительного статуса диабет через накопление в миокарде свободных радикалов кислорода и продуктов конечного гликирования оказывает самостоятельное повреждающее действие на миокард, что негативно сказывается на основных детерминантах наполнения ЛЖ: активном расслаблении и пассивной растяжимости миокарда [5]. Уже на бессимптомной стадии до 70% больных с СД2 имеют ДД ЛЖ [6]. СД2 является независимым фактором риска развития СНсФВ [7], а у больных, уже имеющих СНсФВ, значительно ухудшает её течение [8].

С учётом негативного влияния диабета на течение и прогноз СНсФВ и частого сочетания этих двух состояний, оптимальным терапевтическим вмешательством окажется такое лечение, которое одновременно с надлежащим гликемическим контролем будет положительно влиять на диастолическую функцию ЛЖ. И здесь большие перспективы связывают с ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (или глифлозинами). Глифлозины снижают содержание глюкозы в крови за счёт блокады одноимённого переносчика глюкозы и уменьшения её реабсорбции в проксимальных отделах нефрона, что приводит к диурезу, калорийным потерям и снижению артериального давления (АД) [9]. Считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. В ряде экспериментальных исследований эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [10-13]. Глифлозины также могут улучшать структурные свойства сосудов за счёт повышения содержания эластина и уменьшения уровня продуктов конечного гликирования [14], а также переключать метаболизм кардиомиоцитов на использование энергетически более выгодных кетонных тел [15].

Стандартные гипогликемические препараты не оказывают значимого влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений [16, 17] или даже его повышают [18, 19]. В отличие от этого, при СД2 глифлозины существенно улучшают сердечно-сосудистый прогноз. Так, в крупном испытании EMPA-REG приём эмпаглифлозина у больных с СД2 сопровождался снижением риска госпитализаций, связанных с СН, на 35% и риска сердечно-сосудистой смерти на 32%

[20]. Однако пока нет данных о влиянии глифлозинов на течение и прогноз СД2 в условиях имеющейся СНсФВ. В испытании EMPA-REG лишь 10% участников имели СН без детализированного её фенотипа, однако, если судить по частоте смертности и госпитализаций, участники EMPA-REG с СН в большей степени соответствовали фенотипу СНсФВ. Сейчас в мире проводится крупное испытание EMPEROR-Preserved по оценке влияния эмпаглифлозина на прогноз при СНсФВ, причём вне зависимости от наличия СД2 [9]. В настоящем же исследовании мы тестировали гипотезу, согласно которой глифлозины могут улучшать переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у больных с СНсФВ и СД2.

Материал и методы

Участники исследования. Настоящее рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое исследование было проведено в Отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий Национального медицинского исследовательского центра кардиологии (г. Москва). Мы отбирали амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 40 лет с компенсированным СД2, стабильной СН II-III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца) и сохранённой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($>50\%$) в сочетании с соответствующими структурными (индексом максимального объёма левого предсердия (ЛП) >34 мл/м² и/или индексом массы ЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин или ≥ 95 г/м² у женщин) или функциональными (митральным соотношением $E/e' \geq 13$ и/или усреднённой скоростью $e' < 9$ см/с) нарушениями сердца и повышенным уровнем N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл [21]. Поскольку на сегодняшний день доказано, что у многих пациентов с СНсФВ уровень NT-proBNP ниже этого диагностического порога [22, 23], мы не рассматривали повышение NT-proBNP в качестве обязательного критерия включения. Однако, если у пациента уровень NT-proBNP был <125 пг/мл, у такого пациента в обязательном порядке требовалось обнаружение повышения давления наполнения (ДН) ЛЖ во время диастолического стресс-теста (ДСТ).

К исследованию не допускались пациенты, ранее принимавшие глифлозины; имевшие >4 эпизодов умеренной гипогликемии в течение последнего месяца или хотя бы 1 эпизод тяжёлой гипогликемии в течение последнего года; с уровнем гликированного гемоглобина $>9\%$ или $<6\%$, неспособные выполнить нагрузочный тест, с хроническим трепетанием/фибрилляцией предсердий (поскольку при этих нарушениях ритма сердца отмечается значительная вариабельность доплеровских показателей при нагрузке, что затрудняет оценку динамики ДН), с при-

знаками ишемии миокарда во время нагрузочного теста (поскольку ишемия миокарда может вносить самостоятельный вклад в повышение ДН), со значимыми стенозами магистральных коронарных артерий, со значимым поражением клапанов сердца (более чем незначительной регургитацией или стенозом любой тяжести любого клапана); блокадой левой ножки пучка Гиса (поскольку для неё характерно полное слияние волн E и A трансмитрального кровотока на ранних ступенях нагрузки, что делает невозможным оценку ДН на высоте нагрузки), тяжёлой почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-EPI); первичными причинами СНсФВ (гипертрофической кардиомиопатией, инфильтративными заболеваниями миокарда, тяжёлой анемией (уровнем гемоглобина <90 г/л и гематокрита $<33\%$), констриктивным перикардитом или значимым перикардальным выпотом), заболеваниями, связанными с изолированной недостаточностью правого желудочка (ПЖ). Все участники исследования подписали информированное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института клинической кардиологии (11/2018). Исследование было зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT03753087).

Дизайн исследования. Всего 94 последовательно включённых пациента с СНсФВ и СД2 были обследованы за период времени с декабря 2018г по март 2020г. 60 из них соответствовали критериям исследования и были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу приёма эмпаглифлозина ($n=30$) или группу ранее принимаемых гипогликемических препаратов (контрольную группу, $n=30$) сроком на 24 нед. (рис. 1). Рандомизация была осуществлена через автоматизированную систему на сайте www.randomized.com. Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении. Терапия по поводу СН и СД2 была стабильной на протяжении по меньшей мере 3 мес.

Всем пациентам исходно и через 24 нед. проводилось клинко-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение теста 6-минутной ходьбы (6-МТХ)), оценку качества жизни по Миннесотскому опроснику, эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение уровня NT-proBNP.

Эхокардиография в покое. Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковых аппаратах iE33 фирмы Philips и аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 фирмы GE Healthcare опытным специалистом, находившимся в неведении относительно распределения пациентов. Для повышения точно-

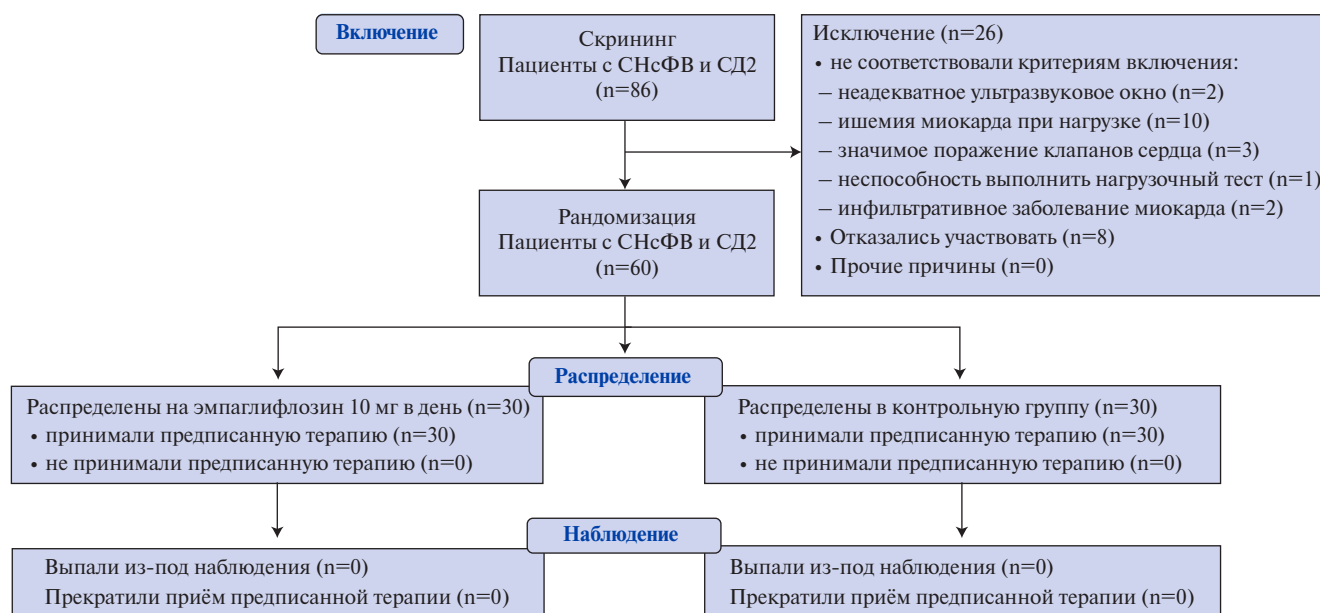


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

Сокращения: СД2 — сахарный диабет типа 2, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

сти измерений усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции обоих желудочков, показателей лёгочной гемодинамики.

У каждого больного были определены максимальный объём ЛП, толщины, размеры и объёмы ЛЖ, масса его миокарда и ФВ согласно общепринятым правилам [24]. Значения максимального объёма ЛП и массы миокарда ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. Для диагностики гипертрофии ЛЖ индекс массы миокарда должен был превышать 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин [24].

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъёма основания ЛЖ [25]. При этом определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А) и их соотношение (Е/А); максимальные скорости диастолического подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу (е') и соотношение Е/е'. Для минимизации трансляционного ("передаточного") влияния соседних сегментов мы усредняли значения скоростей е' из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки (е'). Тяжесть ДД ЛЖ определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016г [25]. Одним из самых надежных ультразвуковых признаков повышенного ДН ЛЖ является расширение ЛП. В норме индекс максимального объёма ЛП ≤ 34 мл/м² [24].

О состоянии ПЖ мы судили по его базальному размеру (в норме $< 4,2$ см) и проксимальному размеру его выносящего тракта (в норме $< 3,6$ см) [24]. Сократимость ПЖ оценивали по амплитуде смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу в М-режиме (показатель TAPSE) и скорости смещения основания ПЖ к верхушке в систолу (показатель $s'_{ПЖ}$), измеренной в импульсно-волновом тканевом доплеровском режиме. В норме TAPSE превышает 1,6 см, а $s'_{ПЖ}$ превышает 9,5 см/с [24].

Диастолическую функцию ПЖ оценивали по скорости подъёма основания ПЖ в раннюю диастолу ($e'_{ПЖ}$; в норме $\geq 7,8$ см/с); трикуспидальным соотношениям Е/А (Е/А_{ТК}; в норме от 0,8 до 2,1) и Е/е' (Е/е'_{ТК}; в норме $\leq 6,0$); индексу максимального объёма правого предсердия (ПП) (в норме ≤ 32 мл/м² у мужчин и ≤ 27 мл/м² у женщин) [24, 26].

Систолическое давление в лёгочной артерии определяли по максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) и расчётному давлению в ПП [26]. Давление в ПП определяли по диаметру нижней полой вены (НПВ) и степени её спадания после вдоха [26]. О величине лёгочного сосудистого сопротивления косвенно судили по времени ускорения этого кровотока в выносящем тракте ПЖ (АсТ_{ВТПЖ}): в норме АсТ_{ВТПЖ} > 100 мс, при повышении лёгочного сосудистого сопротивления АсТ_{ВТПЖ} < 100 мс.

ДСТ. ДСТ выполняли для диагностики СНсФВ, а также для исключения ишемии ЛЖ и оценки переносимости нагрузки [27]. В ходе теста пациенты выполняли велоэргометрию лежа на спине с частотой

педалирования 60 об./мин. Начальная нагрузка составляла 25 Вт с последующим её увеличением на 25 Вт каждые 3 мин до максимально переносимого уровня, появления симптомов, не позволяющих дальнейшее выполнение теста, или достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной ЧСС) [28].

Во время теста мы следили за изменениями ДН ЛЖ (митральным соотношением E/e' и максимальной скоростью ТР). В ходе ДСТ эти показатели регистрировали исходно, на высоте нагрузки (если не было полного слияния волн Е и А трансмитрального кровотока) или через 1-2 мин после прекращения нагрузки (если есть полное слияние волн Е и А), а также в восстановительном периоде (через 2-3 мин после прекращения нагрузки). Поскольку доплеровские показатели могут сильно меняться в зависимости от дыхания во время нагрузки и для минимизации ошибки измерения мы усредняли значения, полученные в ≥ 5 последовательных сердечных циклах. ДСТ считался положительным, если во время теста митральное соотношение E/e' становилось >14 , а скорость ТР превышала 2,8 м/с [25].

NT-proBNP. Уровень NT-proBNP в плазме определяли иммуноферментным методом с помощью набора Elecsys proBNP фирмы "Roche Diagnostics" (Швейцария). Нижний предел обнаружения анализа NT-proBNP составил 5 пг/мл.

Конечные точки исследования. Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) было изменение дистанции 6-MTX через 24 нед. Вторичные объекты наблюдения включали изменение продолжительности велоэргометрии во время ДСТ и митрального соотношения E/e' как в покое, так и во время нагрузки через 6 мес.

Расчёт статистической мощности исследования и статистическая обработка результатов. Для оценки размера выборки, необходимого для достижения адекватной статистической мощности текущего исследования, мы использовали изменение дистанции 6-MTX. В исследовании RELAX с пациентами с СНсФВ стандартное отклонение 6-MTX составило ~ 90 м [29]. Основываясь на клинически значимой разнице в 43 м [30] и $\sigma=90$ м, нам требовался размер выборки в 60 пациентов (по 30 человек в каждой группе) для достижения мощности в 90% (при двусторонней $\alpha=0,05$).

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.6). Количественные показатели представлены как среднее значение по группе (стандартное отклонение) за исключением лабораторных показателей, индекса массы тела (ИМТ) и количества баллов Миннесотского опросника, где данные представлены как медиана (межквартильный разброс). При сравнении двух независимых групп по

количественному нормально распределённому признаку использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок; при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манна-Уитни; при сравнении двух независимых групп по качественному — порядковому или номинальному — признаку использовали критерий χ^2 . При анализе связи количественных нормально распределённых признаков применяли параметрический метод (метод Пирсона).

Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p<0,05$).

Результаты

Средний возраст пациентов составил 66 ± 7 лет, 65% из них были женщины. Группы были сопоставимы по демографическим и гемодинамическим характеристикам и принимаемой терапии (табл. 1). Большинство участников исследования страдало ожирением с множественными сопутствующими заболеваниями: артериальной гипертонией (52% имели концентрическую гипертрофию ЛЖ), ишемической болезнью сердца, хроническим заболеванием почек, что характерно для больных с СНсФВ [4]. Все пациенты принимали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и статины, большинство — бета-адреноблокаторы, более половины — петлевые диуретики (табл. 1). Большинство больных (73%) имели ДД ЛЖ I степени, которая ассоциируется с нормальным ДН ЛЖ в покое [24].

За время исследования ни один участник исследования не исчез из наблюдения.

Клинические показатели. Через 24 нед. терапии в группе эмпаглифлозина отмечалось увеличение дистанции 6-MTX — первичной конечной точки исследования, — на 20 (95% доверительный интервал (ДИ) от 7 до 33; $P=0,004$) м, в то время как в контрольной группе дистанция 6-MTX незначительно уменьшилась на 5 (95% ДИ от -12 до 2; $P=0,16$) м, в результате чего различия между группами достигли порога достоверности ($P=0,0003$; рис. 2).

В обеих группах отмечалось достоверное и сопоставимое снижение систолического и диастолического АД (табл. 2); в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая артериальной гипотонии.

Приём эмпаглифлозина сопровождался снижением ИМТ (с 33,7 (при межквартильном разбросе от 27,4 до 37,1) до 33,1 (26,6-35,8) кг/м^2 ; $P=0,0004$) и улучшением качества жизни (уменьшением количества баллов Миннесотского опросника с 46 (17-56) до 40 (19-52); $P=0,027$); в контрольной группе эти показатели существенно не изменились (ИМТ незначительно уменьшился с 33,5 (25,3-36,1) до 33,4 (25,2-35,8) кг/м^2 ; $P=0,34$; количество баллов

Таблица 1

Исходные характеристики участников исследования

Показатель	Группа эмпаглифлозина (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Величина P
Клинические показатели			
Возраст, лет	66±7	67±7	0,72
Мужчины, n (%)	13 (43)	10 (33)	0,43
Функциональный класс СН II/III, n (%)	24/6 (80/20)	19/11 (63/37)	0,16
Систолическое АД, мм рт.ст.	132±15	136±11	0,36
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80±10	83±10	0,26
ЧСС, мин ⁻¹	66±11	67±8	0,56
Индекс массы тела, кг/м ²	33,7 (27,4-37,1)	32,5 (27,0-36,6)	0,47
Избыточный вес/ожирение, n (%)	28 (93)	27 (90)	0,64
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Пароксизмальная мерцательная аритмия, n (%)	9 (30)	8 (27)	0,78
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (57)	14 (47)	0,44
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (3)	2 (7)	0,56
Реваскуляризация миокарда, n (%)	14 (47)	11 (37)	0,44
Сахарный диабет, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Хроническая болезнь почек, n (%)	13 (43)	16 (53)	0,44
Терапия			
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
β-адреноблокаторы, n (%)	25 (83)	23 (77)	0,52
Петлевые диуретики, n (%)	15 (50)	19 (63)	0,30
Спинолактон, n (%)	4 (13)	8 (27)	0,20
Статины, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Антагонисты кальция, n (%)	14 (47)	14 (47)	1,0
Метформин, n (%)	29 (97)	29 (97)	1,0
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, n (%)	12 (40)	11 (37)	0,79
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	7 (23)	8 (27)	0,77
Инсулины, n (%)	5 (17)	4 (13)	0,72
Эхокардиография			
Фракция выброса ЛЖ, %	59±8	61±7	0,35
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	97±26	104±26	0,36
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	12 (40)	19 (63)	0,073
Индекс объёма левого предсердия, мл/м ²	37,3±8,3	41,6±8,9	0,10
Митральное соотношение Е/е'	12,5±4,8	11,4±2,7	0,48
СДЛА, мм рт.ст.	31,7±7,5	32,2±8,4	0,13
Диастолическая дисфункция ЛЖ II-III ст., n (%)	8 (27)	8 (27)	1,0
Биомаркеры и биохимические показатели			
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (6,2-8,1)	7,1 (6,2-8,0)	0,65
Гликированный гемоглобин, %	6,25 (5,75-7,05)	6,17 (5,70-6,95)	0,45
Креатинин, мкмоль/л	73 (66-85)	86 (65-93)	0,33
Расчётная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 (53-88)	56 (50-83)	0,32
NT-proBNP, пг/мл	140 (43-180)	174 (76-276)	0,067

Примечание: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или медиана (межквартильный разброс).

Сокращения: АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БАР — блокатор ангиотензиновых рецепторов, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, е' — максимальная скорость подъёма основания сердца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона.

Миннесотского опросника незначительно уменьшилось с 45 (40-62) до 43 (37-57); P=0,11).

Биохимические показатели и мозговой натрийуретический пептид (BNP). У двух пациентов из группы эмпаглифлозина отмечалась незначительно выра-

женная инфекция мочевыводящих путей, впрочем, быстро купированная уросептиками и не потребовавшая отмены исследуемого препарата. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии.

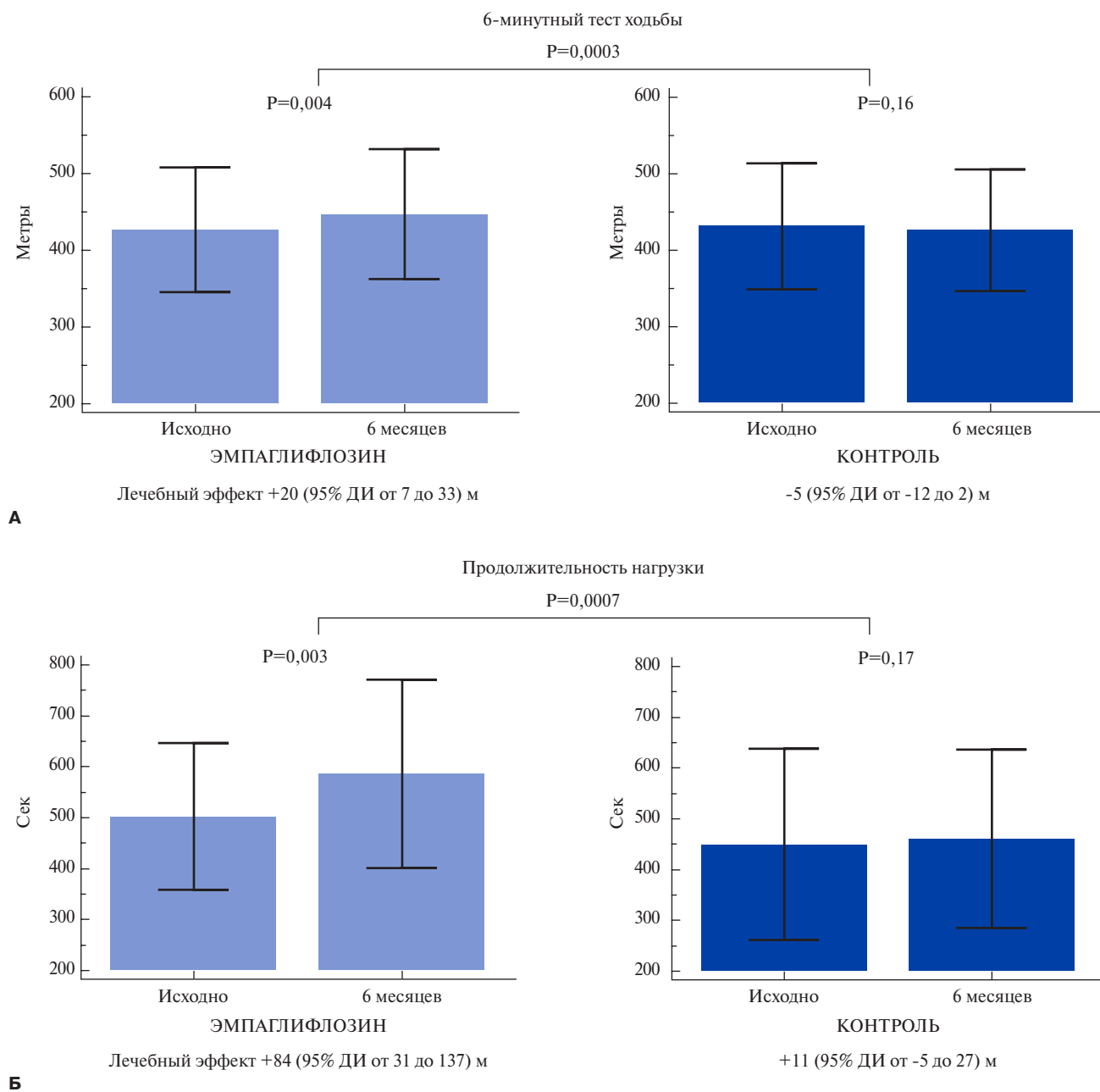


Рис. 2. Дистанция 6-MTX (А) и продолжительности нагрузки (Б) у в группах сравнения.

Добавление к терапии эмпаглифлозина сопровождалось достоверным снижением уровня глюкозы крови (с 7,2 (6,2-8,1) до 6,1 (5,9-7,5) ммоль/л; $P=0,03$), мочевой кислоты (с 331 (280-414) до 281 (247-318) мкмоль/л; $P=0,002$) и тенденцией к снижению гликированного гемоглобина (с 6,3 (5,9-7,1) до 6,1 (5,8-6,6) ммоль/л; $P=0,15$). За время исследования биохимические показатели функции печени и почек в обеих группах существенно не изменились (результаты не представлены).

Через 24 нед. в группе эмпаглифлозина содержание NT-proBNP существенно не изменилось (незначительное снижение на 13 (95% ДИ от -45 до 21) пг/

мл; $P=0,44$), в то время как в контрольной группе содержание пептида значительно увеличилось (на 56 (95% ДИ от 26 до 123) пг/мл; $P<0,0001$), в результате чего различия между группами достигли порога достоверности ($P<0,001$).

Структурные и функциональные параметры сердца (табл. 2). Через 24 нед. лишь в группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное уменьшение максимального объема ЛП и митрального соотношения E/e' (в обоих случаях $P<0,0001$ по сравнению с исходной величиной), при этом различия между группами по этим показателям были достоверными (в обоих случаях $P<0,01$). Была выявлена достоверная связь меж-

Таблица 2

Изменение клинических и эхокардиографических показателей в покое

Показатель	Эмпаглифлозин			Контроль			
	Исходно	Лечебный эффект (изменение через 6 мес.)	Величина P vs исходно	Исходно	Лечебный эффект (изменение через 6 мес.)	Величина P vs исходно	Величина P vs ЭМПА
Клинические показатели							
ЧСС, мин ⁻¹	66±11	2 (95% ДИ от -2 до 5)	0,40	68±8	-1 (95% ДИ от -2 до 0,4)	0,20	0,38
САД, мм рт.ст.	132±15	-7 (95% ДИ от -12 до -2)	0,006	136±11	-2 (95% ДИ от -4 до -1)	0,044	0,091
ДАД, мм рт.ст.	80±10	-3 (95% ДИ от -6 до -0,2)	0,036	83±10	-2 (95% ДИ от -5 до 0)	0,049	0,22
Структурные и функциональные показатели левых камер сердца							
ФВ ЛЖ, %	59±8	1 (95% ДИ от -2 до 3)	0,49	61±7	-0,2 (95% ДИ от -2 до 2)	0,88	0,55
КДР ЛЖ, мм	46,6±4,8	-1,6 (95% ДИ от -3,4 до 0,03)	0,095	46,4±8,1	0,8 (95% ДИ от -2,0 до 3,6)	0,56	0,26
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	97±26	-5 (95% ДИ от -14 до 4)	0,24	104±26	-1 (95% ДИ от -8 до 5)	0,70	0,79
Индекс объема ЛП, мл/м ²	37,3±8,3	-2,6 (95% ДИ от -4,4 до -0,8)	0,008	41,6±8,9	1,6 (95% ДИ от 0,2 до 3,1)	0,026	0,0017
Скорость е' МК, см/с	6,5±1,2	0,5 (95% ДИ от -0,2 до 1,1)	0,13	6,5±1,6	-0,2 (95% ДИ от -0,3 до -0,1)	0,006	0,002
Скорость Е МК, см/с	76±18	-8 (95% ДИ от -14 до -2)	0,011	69±13	1 (95% ДИ от -1 до 3)	0,31	0,0003
Соотношение Е/А МК	0,91±0,20	-0,05 (95% ДИ от -0,10 до 0,03)	0,038	0,89±0,23	-0,01 (95% ДИ от -0,08 до 0,04)	0,27	0,17
Соотношение Е/е' МК	12,5±4,8	-1,8 (95% ДИ от -2,4 до -1,2)	<0,0001	11,4±2,7	0,3 (95% ДИ от -0,1 до 0,8)	0,090	<0,0001
DT МК, мс	233±49	28 (95% ДИ от 9 до 48)	0,008	280±76	-42 (95% ДИ от -64 до -21)	0,0004	0,0001
ВИВР ЛЖ, мс	84±17	6 (95% ДИ от -2 до 13)	0,13	91±15	-2 (95% ДИ от -11 до 7)	0,61	0,22
Размер ВТ ПЖ, см	3,3±0,4	-0,1 (95% ДИ от -0,3 до 0,04)	0,13	3,1±0,3	0,1 (95% ДИ от 0,0 до 0,2)	0,09	0,014
Структурные и функциональные показатели правых камер сердца и лёгочной гемодинамики							
АсТ ВТ ПЖ, мс	92±14	7 (95% ДИ от -0,2 до 15)	0,047	97±19	2 (95% ДИ от -1 до 7)	0,18	0,32
Скорость ТР, м/с	2,2±0,4	0,2 (95% ДИ от 0,0 до 0,4)	0,051	2,4±0,3	0,1 (95% ДИ от 0,1 до 0,2)	0,10	0,29
Базальный размер ПЖ, см	3,9±0,5	0,1 (95% ДИ от -0,1 до 0,3)	0,71	3,9±0,4	0,3 (95% ДИ от 0,2 до 0,4)	<0,0001	0,042
Индекс объема ПП, мл/м ²	30,1±8,8	1,4 (95% ДИ от -3,0 до 5,8)	0,51	33,3±9,4	1,4 (95% ДИ от -0,2 до 3,1)	0,089	0,98
Скорость е' ТК, см/с	8,4±1,8	0,6 (95% ДИ от -0,5 до 1,7)	0,26	8,5±2,4	0,9 (95% ДИ от -0,3 до 2,2)	0,15	0,72
Соотношение Е/е' ТК	5,7±1,4	-0,2 (95% ДИ от -1,0 до 0,6)	0,63	6,7±2,7	-1,4 (95% ДИ от -2,5 до 0,3)	0,090	0,12
DT ТК, мс	240±62	6 (95% ДИ от -25 до 38)	0,68	241±40	20 (95% ДИ от -1 до 39)	0,086	0,43
Соотношение Е/А ТК	1,06±0,24	-0,07 (95% ДИ от -0,17 до 0,02)	0,13	1,06±0,24	-0,07 (95% ДИ от -0,17 до 0,02)	0,13	0,13
Диаметр НПВ, см	1,6±0,3	-0,03 (95% ДИ от -0,1 до 0,1)	0,51	1,7±0,3	-0,1 (95% ДИ от -0,2 до 0,1)	0,31	0,28
Коллапс НПВ на вдохе, %	55±9	-1 (95% ДИ от -8 до 6)	0,77	50±7	4 (95% ДИ от -1 до 9)	0,086	0,11
TAPSE, см	2,1±0,5	0,0 (95% ДИ от -0,2 до 0,1)	0,75	2,1±0,3	0,1 (95% ДИ от -0,02 до 0,2)	0,10	0,20
s'ПЖ, см/с	12,0±2,5	0,2 (95% ДИ от -0,9 до 1,3)	0,86	12,9±2,3	-1,4 (95% ДИ от -2,1 до -0,7)	0,0004	0,012

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Сокращения: ВИВР — время изоволюмического расслабления, Вт — ватты, ВТ — выносящий тракт, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭМПА — эмпаглифлозин, А — максимальная скорость наполнения желудочка в систолу предсердий, АсТ — время ускорения кровотока, DT — время замедления раннего диастолического кровотока, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, е' — максимальная скорость подъема основания сердца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, s' — максимальная скорость систолического смещения основания сердца, TAPSE — амплитуда смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу.

ду изменением соотношения Е/е', достигнутым в ходе лечения, и изменением переносимости нагрузки (рис. 3).

Приём эмпаглифлозина также сопровождался улучшением характера наполнения ЛЖ, о чём свидетельствовало достоверное снижение митрального соотношения Е/А и увеличение времени замедления раннего диастолического кровотока (показателя DT), причём в последнем случае различия между группами сравнения были достоверными (P=0,0001).

В группе эмпаглифлозина отсутствовало значимое изменение митральной скорости е' в покое — показателя, отражающего скорость расслабления ЛЖ [27], в группе контроля отмечалось достоверное снижение этой скорости, при этом различия между группами по влиянию на этот показатель достигли порога достоверности (P=0,002).

Через 24 нед. в обеих группах отсутствовали изменения сократимости ЛЖ и индекса массы его миокарда.

В группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное снижение митральной скорости Е (P=0,011

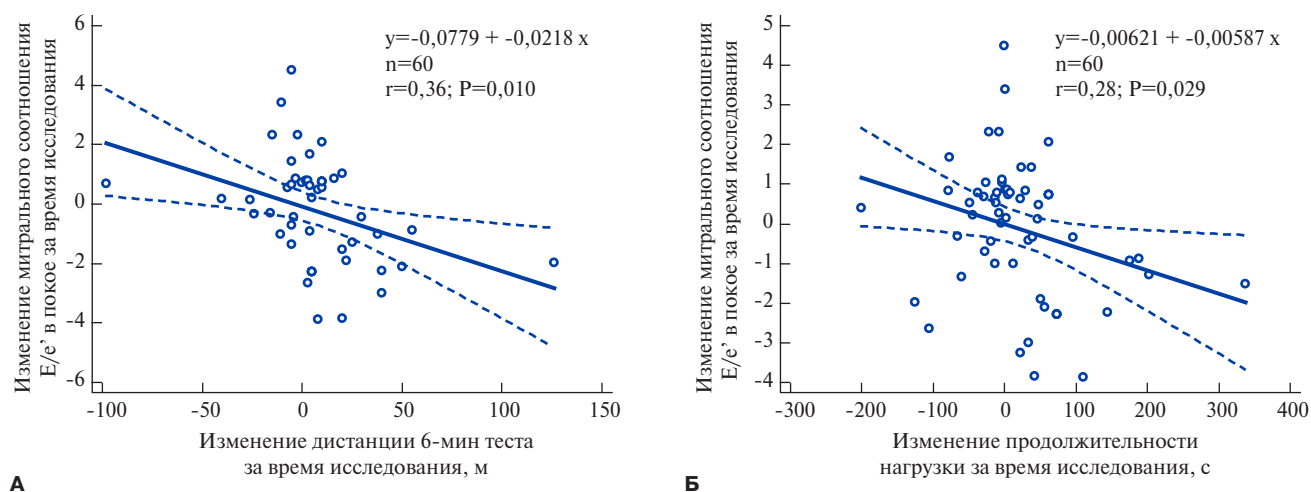


Рис. 3. Корреляционная связь между изменением митрального соотношения E/e' , достигнутым за время исследования, и степенью изменения дистанции 6-МТХ (А) и продолжительности велоэргометрической нагрузки (Б) у пациентов с СНсФВ и СД2.

Таблица 3

Изменение эхокардиографических показателей при нагрузке

Показатель	Эмпаглифлозин				Контроль			
	Исходно		6 мес.		Исходно		6 мес.	
	Покой	Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик
ЧСС, мин ⁻¹	66±11	40 (95% ДИ 34-46)	68±9	46 (95% ДИ 38-53)*	67±8	35 (95% ДИ 31-39)	67±9	36 (95% ДИ 32-40) [§]
Скорость ТР, м/с	2,3±0,4	1,0 (95% ДИ 1,0-1,5)	2,4±0,3	1,1 (95% ДИ 0,9-1,3)	2,4±0,3	0,9 (95% ДИ 0,7-1,0)	2,5±0,4	1,0 (95% ДИ 0,8-1,2)
Скорость e' МК, см/с	6,5±1,2	2,2 (95% ДИ 1,7-2,7)	6,9±1,8	3,4 (95% ДИ 2,4-4,2)**	6,3±1,6	2,7 (95% ДИ 2,3-3,0)	6,3±1,4	2,5 (95% ДИ 2,1-2,9) [§]
Соотношение E/e' МК	12,5±4,8	4,4 (95% ДИ 3,1-5,7)	10,7±4,2**	3,2 (95% ДИ 2,0-4,3)**	11,4±2,7	3,5 (95% ДИ 2,8-4,2)	11,7±3,7	3,6 (95% ДИ 3,0-4,3)

Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходным визитом, [§] — $p < 0,05$ по сравнению с изменением показателя в группе эмпаглифлозина.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ТР — трикуспидальная регургитация, ЧСС — частота сердечных сокращений, E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, e' — максимальная скорость подъема основания сердца в раннюю диастолу, Δ — изменение показателя.

по сравнению с исходной величиной и $P=0,0003$ по сравнению с изменением показателя в контрольной группе) и наметилась тенденция к снижению конечного-диастолического размера ЛЖ ($P=0,095$).

Эмпаглифлозин также положительно влиял на показатели лёгочной гемодинамики и правых камер сердца. В частности, приём препарата сопровождался достоверным увеличением $АсТ_{ВТПЖ}$ и препятствовал расширению ПЖ (о чём свидетельствовало отсутствие изменений его размеров) и снижению его сократимости (отсутствие снижения скорости $s'_{ТК}$). В отличие от этого, в контрольной группе отмечалось достоверное увеличение размеров ПЖ и снижение скорости s' , при этом различия между группами сравнения по влиянию на эти показатели были достоверными (во всех случаях $P < 0,05$).

В обеих группах отсутствовали значимые изменения показателей, отражающих диастолическую функцию ПЖ и центральное венозное давление (индекса объёма ПП, трикуспидальных соотношений E/A и E/e' , скорости e' , диаметра НПВ и степени её спадания на вдохе).

Диастолическая функция ЛЖ при физической нагрузке (табл. 3). Все участники исследования подверглись ДСТ. Считается, что пациент плохо переносит нагрузку, если выполненная им нагрузка не превышает 75% от возрастной нормы [28]. Пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт. Исходно участники настоящего исследования выполнили нагрузку в 79 ± 26 Вт. Основной причиной прекращения нагрузки у них явилось появление одышки и/или усталости, что сопровождалось существенным повышением ДН ЛЖ: митрального соотношения E/e' на 3,8 (95% ДИ от 3,2 до 4,4) и скорости ТР на 0,9 (95% ДИ от 0,8 до 1,1) м/с (в обоих случаях $P < 0,0001$); при этом была выявлена достоверная корреляция между продолжительностью нагрузки, с одной стороны, и исходной величиной митрального соотношения E/e' (коэффициент корреляции $= -0,50$; $P < 0,0001$) и приростом митрального соотношения E/e' (коэффициент корреляции $= 0,30$; $P = 0,02$), с другой.

Через 24 нед. продолжительность нагрузки в группе эмпаглифлозина увеличилась на 84 (95% ДИ от 31

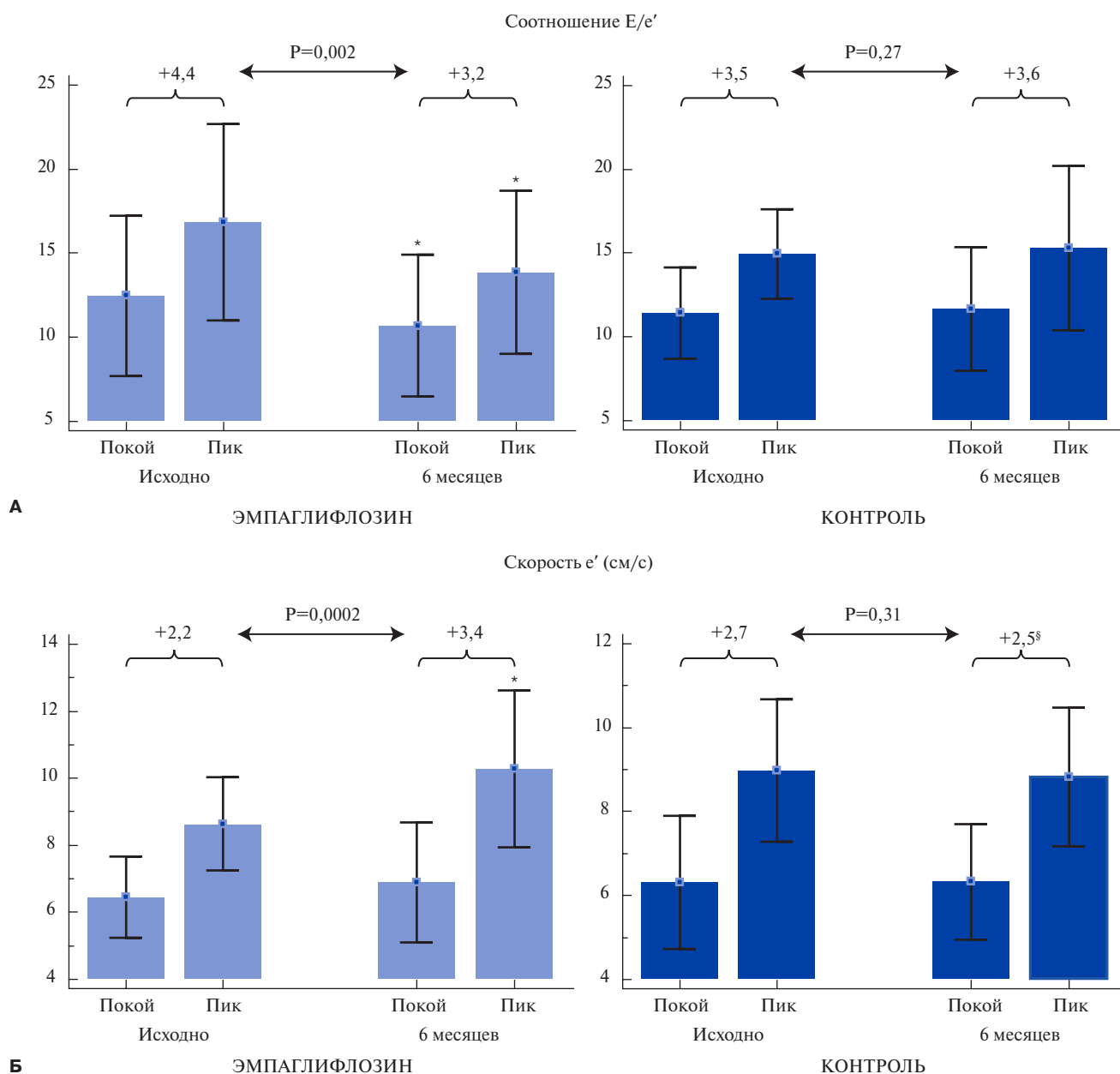


Рис. 4. Изменение ДН ЛЖ (соотношения E/e' ; **А**) и диастолического резерва (прироста скорости e' при нагрузке; **Б**) у больных с СНсФВ и СД2 (по данным ДСТ). **Примечание:** * — $p < 0,05$ по сравнению с величиной в начале исследования; § — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичной величиной в группе эмпаглифлозина.

до 137; $P=0,003$) сек и существенно не изменилась в группе контроля (где прирост составил всего 11 (95% ДИ от -5 до 27) сек; $P=0,17$), что привело к достоверному различию между группами ($P=0,0007$) (рис. 2).

Лишь в группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное снижение митрального соотношения E/e' не только в покое (см. предыдущий раздел), но и на высоте нагрузки, а также достоверное уменьшение прироста соотношения E/e' во время нагрузки (с 4,4 до 3,2; $P=0,002$) (рис. 4). В контрольной группе митральное соотношение E/e' ни в покое, ни на высоте нагрузки существенно не изменилось.

Снижение ДН ЛЖ (митрального соотношения E/e') в группе эмпаглифлозина сопровождалось восстановлением диастолического резерва ЛЖ, о чем свидетельствовало значительное увеличение прироста митральной скорости e' при нагрузке (с 2,2 до 3,4 м/с, $P=0,0002$), в то время как в контрольной группе прирост незначительно уменьшился (с 2,7 до 2,5 см/с; $P=0,17$), в результате чего различия между группами достигли уровня достоверности ($P=0,038$) (рис. 4).

Приём эмпаглифлозина сопровождался восстановлением хронотропного резерва, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагруз-

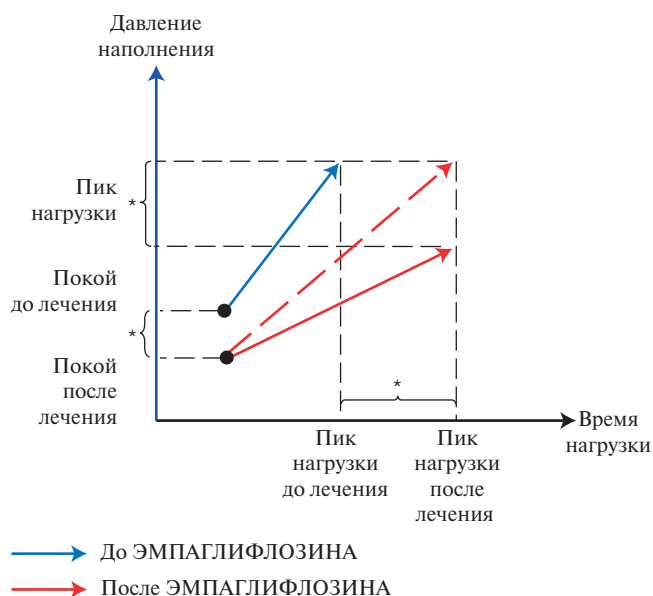


Рис. 5. Схематичное представление влияние эмпаглифлозина на ДН ЛЖ при нагрузке.

Примечания: за время исследования в группе приёма эмпаглифлозина отмечалось снижение ДН в покое. Однако за счёт увеличения продолжительности нагрузки ДН на высоте нагрузки вполне могло достичь «долечебного» уровня, несмотря на более плавное повышение при нагрузке в результате улучшения диастолической функции (красная пунктирная стрелка). В действительности же, несмотря на увеличение продолжительности нагрузки и, соответственно, увеличения времени, отводимого ДН на «разгон», на высоте нагрузки оно оказалось достоверно ниже, чем в начале исследования (красная сплошная стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала. * — $p < 0,05$.

ки (с 40 (95% ДИ от 34 до 46) до 46 (95% ДИ от 38 до 53) мин⁻¹; $P=0,035$); в контрольной группе прирост ЧСС во время нагрузки существенно не изменился (незначительное увеличение прироста с 35 (95% ДИ от 31 до 39) до 36 (95% ДИ от 32 до 40) мин⁻¹; $P=0,32$ по сравнению с исходной величиной; $P=0,028$ для различия между группами). Восстановление хронотропного резерва в группе эмпаглифлозина также проявлялось в виде более быстрого снижения ЧСС за первую минуту после прекращения нагрузки (с 20 (16-24) до 24 (18-35) мин⁻¹; $P=0,02$), в то время как в контрольной группе степень снижения ЧСС существенно не изменилась (незначительное снижение с 22 (18-33) до 21 (18-31) мин⁻¹; $P=0,47$ по сравнению с исходной величиной; $P=0,14$ для различия между группами).

Обсуждение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании нами впервые было показано, что добавление к стандартной гипогликемической терапии ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг улучшает переносимость физической нагрузки и показатели сердечной гемодинамики у пациентов с СНсФВ и СД2. В контрольной группе, где паци-

енты продолжили приём ранее принимаемой гипогликемической терапии подобные изменения отсутствовали. Таким образом, пациенты с СНсФВ и СД2 могут быть подходящими кандидатами для терапии эмпаглифлозином.

Основным положительным эффектом эмпаглифлозина было увеличение дистанции 6-MTX, что рассматривалось нами как основной объект наблюдения (рис. 2). В группе эмпаглифлозина также отмечалось увеличение продолжительности велоэргометрической нагрузки и качества жизни (по данным Миннесотского опросника). В отличие от нашего исследования, в недавнем рандомизированном исследовании EMPERIAL-Preserved эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут. у пациентов с СНсФВ (как с СД2, так и без него) не привёл к увеличению дистанции 6-MTX и уменьшению выраженности симптомов СН [31]. Возможно, основной причиной отсутствия улучшения переносимости нагрузки в этом испытании явился вдвое меньший период наблюдения по сравнению с настоящим исследованием (12 нед. vs 24 нед.), из-за чего эмпаглифлозину могло просто не хватить времени для реализации клинических эффектов. Важно отметить, что в настоящем исследовании увеличение дистанции 6-MTX отмечалось у большинства (83%) больных из группы эмпаглифлозина.

В основе улучшения переносимости нагрузки и качества жизни в группе эмпаглифлозина предположительно лежало улучшение диастолической функции ЛЖ, на что указывает достоверное снижение индекса максимального объёма ЛП, увеличение показателя DT, снижение митрального соотношения Е/А и улучшение диастолического резерва (рис. 4). В конечном счёте улучшение диастолической функции реализовалось в снижении ДН ЛЖ (табл. 2, рис. 4). Напомним, что повышение ДН является основным механизмом низкой переносимости нагрузки [32]. Именно на это указывает обнаружение корреляции между степенью снижения соотношения Е/е', достигнутой за время исследования, и степенью увеличения дистанции 6-MTX и продолжительностью нагрузки (рис. 2).

Эмпаглифлозин снижал ДН не только в покое, но и на высоте нагрузки. Последнее обстоятельство требует небольшого комментария. Напомним, что эмпаглифлозин также существенно увеличил продолжительность нагрузки, что могло привести к росту ДН при нагрузке до «долечебного» уровня несмотря на улучшение диастолической функции и, соответственно, более плавное повышение этого давления при нагрузке (рис. 5). В действительности же, несмотря на существенное увеличение продолжительности нагрузки (в среднем почти на 1,5 мин по сравнению с исходной величиной), ДН на высоте нагрузки оказалось достоверно ниже, чем в начале исследования, что было возможно лишь за счёт выра-

женного положительного влияния эмплаглифлозина на диастолические свойства миокарда.

Снижение ДН ЛЖ на фоне приёма эмплаглифлозина, однако, не сопровождалось существенным изменением содержания BNP в крови, хотя именно диастолическое напряжение на стенку ЛЖ является основным стимулом синтеза этого пептида. Возможно, это связано с тем, что участники исследования исходно имели достаточно низкий уровень пептида (табл. 1), и не было большой необходимости добиваться его снижения. Столь низкий уровень пептида можно объяснить тем фактом, что большинство наших больных (73%) исходно имели ДД ЛЖ I степени, для которой характерно нормальное ДН в покое. Безусловно, при нагрузке ДН у них будет повышаться, но на протяжении большей части суток (во время сна, отдыха и незначительных физических усилий) оно остаётся в пределах нормальных значений, а значит, не будет стимула к синтезу BNP. Невысокий уровень BNP также можно объяснить наличием у наших пациентов резистентности к действию инсулина (100% участников) и избыточной массы тела/ожирения (92% участников) — состояниях, при которых увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока натрийуретических пептидов [33]. Наконец, более половины участников исследования имели concentric hypertrophy ЛЖ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщёнными стенками и небольшим размером полости желудочка. Поэтому диастолическое напряжение (а значит, и уровень BNP) у таких больных могут быть нормальными даже несмотря на повышенное ДН. Неслучайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень BNP больше не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев [28].

В отличие от группы активного лечения, где уровень NT-proBNP существенно не изменился, в контрольной группе содержание пептида значительно увеличилось, что может указывать на способность эмплаглифлозина сдерживать прогрессию ДД ЛЖ. По крайней мере, схожие результаты были получены в испытании Januzzi JJr, et al., где приём канаглифлозина в течение 2 лет у бессимптомных пожилых больных с СД2 препятствовал “естественному” повышению исходно невысокого уровня BNP [34].

В настоящем исследовании приём эмплаглифлозина хотя и сопровождался достоверным снижением АД, схожие изменения были выявлены и в контрольной группе, что не позволяет приписывать достигнутые клинические и гемодинамические улучшения исключительно гипотензивному действию препарата. Тем не менее, за счёт своего натрий- и глюкозурического действия препарат, безусловно, оказывал

определённую гемодинамическую разгрузку сердца, о чём свидетельствует достоверное снижение скорости Е трансмитрального кровотока и тенденция к снижению конечно-диастолического размера ЛЖ. Уменьшение посленагрузки при приёме глифлозинов является весьма действенной мерой в сдерживании процессов ремоделирования сердца [35], особенно, с учётом отсутствия роста ЧСС, поскольку при этом не происходит активации симпатической нервной системы [36].

В настоящем исследовании в группе эмплаглифлозина отмечалось достоверное снижение ИМТ, что может играть определённую роль в реализации положительного сердечно-сосудистого влияния препарата. Снижение веса в начале лечения глифлозинами связывают с их диуретическим действием, а в дальнейшем с калорийными потерями из-за глюкозурии и уменьшения висцеральных запасов жира [37]. Способствуя потере калорий с мочой за счёт глюкозурии, глифлозины провоцируют состояние, известное под названием “тощаковая мимикрия”, для которого характерна активация сиртуина 1 и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы — ферментов, обладающих выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием [38, 39].

Считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. Имеются данные о внутриклеточных механизмах диастолических эффектов глифлозинов. Pabel S, et al. в эксперименте на крысах с искусственно вызванным сахарным диабетом, а также в исследовании с биопсийным материалом, полученным от больных с СН, показали, что эмплаглифлозин снижает жёсткость миокарда, предположительно через нормализацию фосфорилирования ключевых белков саркомера: титина, тропонина I и связывающего миозин белка C [40]. При этом эффект эмплаглифлозина не зависел от наличия СД2 и начинал сказываться незамедлительно, что указывает на непосредственное воздействие препарата и ставит под сомнение версию о приоритете длительных “метаболических” механизмов в реализации их положительных сердечно-сосудистых эффектов глифлозинов. Схожие данные были получены в исследовании Kolijn D, et al., где как в эксперименте на крысах с диабетом, так и в исследовании с биопсийным материалом больных с СНсФВ эмплаглифлозин оказывал выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, связанные с уменьшением окисления изоформы Ia фермента протеинкиназы G [41] — фермента, играющего ключевую роль в поддержании оптимальной жёсткости кардиомиоцитов и нормальном протекании процессов активного расслабления [3].

В эксперименте *in vitro* инкубация кардиомиоцитов животных с эмплаглифлозином сопровождалась

уменьшением концентрации ионов кальция в цитозоле клеток и повышением концентрации ионов натрия в митохондриях, что предположительно было связано со способностью эмплаглифлозина подавлять активность натрий-водородного обменника 1 типа (активность которого в условиях СН существенно возрастает). Подавление активности этого обменника приводит к удалению избытка ионов кальция наружу и уменьшает кальциевую перегрузку клеток сердца как в систолу, так и диастолу [42]. Подавление активности этого обменника также может повышать чувствительность нефронов к диуретикам и эндогенным натрийуретическим пептидам и вызывать реверсию гипертрофии и фиброза миокарда [43].

Несмотря на достаточно большую экспериментальную доказательную базу, клинические данные о влиянии глифлозинов на структуру и функцию ЛЖ весьма скудны. В рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 приём эмплаглифлозина в дозе 10 мг/сут. на протяжении 6 мес. у 97 пациентов с ишемической болезнью сердца и СД2, при наличии СН сопровождался значительным снижением индекса массы миокарда ЛЖ, который оценивали с помощью магнитно-резонансного исследования [44]. Однако в этом испытании приём эмплаглифлозина не привёл к сколько-нибудь значимым изменениям показателей диастолической функции ЛЖ [45]. Последнее может быть связано с тем, что тестируемые диастолические показатели у большинства пациентов находились в пределах нормальных значений. Так, средний индекс объёма ЛП составил всего 30,2 мл/м² (при норме ≤ 34 мл/м²), а митральное соотношение Е/е' составило всего 10,6 (при норме ≤ 14) [25]. Возможно, у эмплаглифлозина не было должного морфологического субстрата для воздействия. В нашем исследовании наблюдавшиеся пациенты имели более выраженные диастолические нарушения: средний индекс объёма ЛП составил 37,3 мл/м², а митральное же соотношение Е/е' составило 12,5.

При этом авторы испытания EMPA-HEART справедливо замечают, что возможной причиной отсутствия достоверных изменений диастолических показателей у их участников явилось то, что большинство из них имели незначительную ДД (I степени). В нашем исследовании большинство пациентов также имели ДД I степени, и эмплаглифлозин не повлиял на митральную скорость е' в покое — показатель, точно отражающий скорость расслабления ЛЖ [27]. Но переносимость нагрузки зависит не столько от скорости расслабления ЛЖ в покое, сколько от способности процесса расслабления ускоряться при нагрузке (т.е. от диастолического резерва) [32]. Известно, что бессимптомные пациенты и пациенты с СНсФВ почти не различаются по величине скорости е' в покое, но существенно различаются по состоянию диасто-

лического резерва, который начиная с ранних стадий СНсФВ становится заметно ослабленным [46]. В настоящем исследовании эмплаглифлозин не влиял на скорость е' в покое, но существенно улучшал диастолический резерв, что проявилось в виде достоверного увеличения степени прироста скорости е' при нагрузке (рис. 4).

В отличие от группы эмплаглифлозина, у пациентов из контрольной группы за время исследования скорость е' в покое существенно снизилась. В связи с этим отсутствие изменения скорости е' в группе эмплаглифлозина может трактоваться не с позиции отсутствия эффекта, а, наоборот, как проявление способности препарата “сдерживать” дальнейшее ухудшение процесса расслабления.

В настоящем исследовании приём эмплаглифлозина также сопровождался улучшением лёгочной гемодинамики и ультразвуковых показателей правых отделов сердца, что проявлялось в виде достоверного увеличения АсТ_{ВТПЖ} (показателя, обратно связанного с легочным сосудистым сопротивлением) [26] и предотвращения расширения ПЖ и снижения его сократимости. Наличие дисфункции ПЖ при СНсФВ является независимым предиктором смертности, что делает её важной терапевтической мишенью при СНсФВ [47]. При СНсФВ микрососудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с факторами системной циркуляции, поэтому вполне ожидаемо вовлечение в единый патологический процесс правых камер сердца и лёгочных микрососудов [48]. Также можно предположить, что все те средства, которые через подавление микрососудистого воспаления способны улучшать структурно-функциональное состояние левых камер сердца, скорее всего, окажутся эффективными и справа. Именно об этом косвенно свидетельствуют результаты настоящего исследования. Конечно, при объяснении “правосторонних” эффектов эмплаглифлозина нельзя сбрасывать со счетов и гемодинамическую разгрузку сердца, однако поскольку приём препарата не сопровождался значимым изменением центрального венозного давления, по видимому, наибольшее значение всё же имеют прямые эффекты препарата.

В настоящем исследовании нами была обнаружена уникальная способность эмплаглифлозина восстанавливать хронотропный резерв, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагрузки, а также более быстрого снижения ЧСС за первую минуту после её прекращения. У многих пациентов с СНсФВ этот резерв значительно ослаблен [49], и в недавнем метаанализе было показано, что при СНсФВ наибольшее значение в ограничении переносимости нагрузки как раз имеет ослабление хронотропного резерва (наряду с повышением ДН) [50]. Данный эффект эмплаглифлозина может частично

отвечать за достигнутое в ходе исследования улучшение переносимости нагрузки. Механизм, посредством которого эмпаглифлозин может улучшать хронотропный резерв, не ясен. Поскольку ранее была обнаружена связь между степенью снижения хронотропного резерва и выраженностью эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [51] можно предположить, что в реализации этого эффекта эмпаглифлозина были задействованы его противовоспалительные свойства.

Ограничения исследования. Основными ограничениями настоящего исследования являются отсутствие плацебо-контроля и одноцентровый и неслепой дизайн исследования, что, впрочем, вполне допустимо для пилотных исследований, направленных на подтверждение рабочей гипотезы.

Заключение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании 6-месячный приём эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. привёл к значительному улучшению переносимости физической нагрузки

и качества жизни у пациентов с СНсФВ и СД2, что ассоциировалось с улучшением диастолической функции ЛЖ, восстановлением диастолического и хронотропного резервов сердца и снижению ДН ЛЖ (как в покое, так и во время нагрузки). Однако в силу ряда ограничений настоящего исследования его результаты требуют подтверждения в более крупных плацебо-контролируемых рандомизированных испытаниях. Сейчас в мире проводится несколько крупных испытаний по оценке прогностического влияния глифлозинов при СНсФВ, причём вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 (испытания EMPEROR-Preserved и PEsERVED-HF). В недавно завершившихся схожих испытаниях при СНсФВ — EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, — была показана высокая прогностическая эффективность этого класса препаратов у пациентов со сниженной ФВ [52].

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-25).

Литература/References

- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi:10.1038/s41569-020-0363-2.
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):354-65. doi:10.1007/s11897-014-0223-7.
- Saunders J, Mathewkutty S, Drazner M, McGuire D. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008;33(3):184-90. doi:10.1007/s00059-008-3115-3.
- Faden G, Faganelli G, De Feo S, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORThAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):309-16. doi:10.1016/j.diabres.2013.07.004.
- van Melle J, Bot M, de Jonge P, et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2084-9. doi:10.2337/dc10-0286.
- MacDonald M, Petrie M, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
- Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1390-400. doi:10.1002/ejhf.933.
- Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(3):233-46. doi:10.1007/s10557-017-6734-1.
- Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):157. doi:10.1186/s12933-016-0473-7.
- Joubert M, Jagu B, Montaigne D, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model. *Diabetes*. 2017;66(4):1030-40. doi:10.2337/db16-0733.
- Habibi J, Aroor A, Sowers J, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):9. doi:10.1186/s12933-016-0489-z.
- Zimlichman R. Treatment of hypertension and metabolic syndrome: lowering blood pressure is not enough for organ protection, new approach-arterial destiffening. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):479. doi:10.1007/s11906-014-0479-z.
- Mudaliar S, Aljoji S, Henry R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG outcome study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1115-22. doi:10.2337/dc16-0542.
- Green J, Bethel M, Armstrong P, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-65. doi:10.2337/dc14-0199.
- Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- Cavender M, Scirica B, Raz I, et al. Cardiovascular outcomes of patients in SAVOR-TIMI 53 by baseline hemoglobin A1c. *Am J Med*. 2016;129(3):340.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2015.09.022.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
- Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):870-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
- Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):273-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
27. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. Diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020;2:60-90. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2020;2:60-90. doi:10.24835/1607-0771-2020-2-60-90.
28. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, 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). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
29. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268-77. doi:10.1001/jama.2013.2024.
30. O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart.* 1998;80(4):377-82. doi:10.1136/hrt.80.4.377.
31. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2020;ehaa943. doi:10.1093/eurheartj/ehaa943.
32. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Kardiologiya.* 2019;59(6S):4-16. (In Russ.) Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М. и др. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных с СНсФВ. Часть I: роль нарушений со стороны левых камер сердца. *Кардиология* 2019;59(6S):4-16. doi:10.18087/cardio.n394.
33. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2014;176(3):611-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
34. Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):704-12. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.016.
35. Dekkers CCJ, Sjöström CD, Greasley PJ, et al. Effects of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(12):2667-73. doi:10.1111/dom.13855.
36. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):73. doi:10.1186/s12933-018-0717-9.
37. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730-5. doi:10.2337/dc15-0355.
38. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care.* 2020;43(3):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
39. Kalaria S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodiumglucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: the Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):725-9. doi:10.4103/2230-8210.183826.
40. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1690-700. doi:10.1002/ehfj.1328.
41. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc Res.* 2020;cvaa123. doi:10.1093/cvr/cvaa123.
42. Baartscheer A, Schumacher C, Wust R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
43. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
44. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
45. Bami K, Gandhi S, Leong-Poi H, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(5):644-6. doi:10.1016/j.echo.2020.02.005.
46. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Borisov AA, et al. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2019;21(Suppl 1):1743. doi:10.1093/ehjci/jez320.
47. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35(48):3452-62. doi:10.1093/eurheartj/ehu193.
48. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37. doi:10.1002/ehfj.1029.
49. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):29-34. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720.
50. Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *JACC Heart Fail.* 2018;6(2):117-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.10.014.
51. Huang PH, Leu HB, Chen JW, et al. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart.* 2006;92(5):609-14. doi:10.1136/hrt.2005.064147.
52. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

Влияние левосимендана на отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующей хронической ишемией головного мозга

Лебедева Н. Б., Чеснокова Л. Ю., Барбараш О. Л.

Цель. Изучение места левосимендана (ЛС) в ряду факторов, оказывающих влияние на годовой прогноз у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным сердечной недостаточностью (СН) и развившимся на фоне хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Материал и методы. 182 пациента с Q-образующим ИМ, осложненным СН с фракцией выброса левого желудочка <40%, и сопутствующей ХИГМ, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста — 60,4 (53; 69) года. Группа I (контрольная) — 49 пациентов, получавших стандартную терапию согласно существующим рекомендациям, группа II (основная) — 133 пациента, которым вводился ЛС в 1-2 сутки ИМ. Всем пациентам были проведены эхокардиография, цветное дуплексное сканирование периферических артерий и осмотр ангионевролога. Через год оценивались жесткие конечные точки: повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, реваскуляризация, острая декомпенсация СН, повторные госпитализации, инсульты, смерть.

Результаты. Согласно многофакторному регрессионному анализу, ЛС, введенный в остром периоде ИМ, снижал риск развития жестких конечных точек (отношение рисков 0,32, 95% доверительный интервал 0,2-0,52, $p=0,001$), но не оказывал влияния на выживаемость пациентов.

Заключение. У пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХИГМ, инфузия ЛС в остром периоде ИМ позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая ишемия головного мозга, сердечная недостаточность, левосимендан, прогноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные

состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири".

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Лебедева Н. Б.* — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0003-2769-3807, Чеснокова Л. Ю. — к.м.н., лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-7471-786X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lebenb@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ЛС — левосимендан, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

Рукопись получена 20.04.2020

Рецензия получена 25.05.2020

Принята к публикации 01.06.2020



Для цитирования: Лебедева Н. Б., Чеснокова Л. Ю., Барбараш О. Л. Влияние левосимендана на отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующей хронической ишемией головного мозга. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3850. doi:10.15829/1560-4071-2021-3850

Effect of levosimendan on long-term prognosis in patients with myocardial infarction and concomitant chronic brain ischemia

Lebedeva N. B., Chesnokova L. Yu., Barbarash O. L.

Aim. To study the effect of levosimendan (LS) on 1-year prognosis in patients with myocardial infarction (MI), complicated with heart failure (HF), and concomitant chronic brain ischemia (CBI).

Material and methods. The study included 182 patients with Q-wave MI, complicated by HF with left ventricular ejection fraction (LVEF)<40%, and concomitant CBI (149 (81,9%) men and 33 (18,1%) women). The median age was 60,4 (53; 69) years. Group I (control) included 49 patients who received standard therapy; group II (experimental) — 133 patients who were injected with LS on days 1-2 of MI. All patients underwent echocardiography, duplex ultrasound of peripheral arteries and were examined by angioneurologist. A year later, the hard endpoints of recurrent MI, angina progression, revascularization, acute decompensated HF, rehospitalizations, strokes, and death were assessed.

Results. According to multivariate regression analysis, LS administered in the acute period of myocardial infarction reduced the risk of hard endpoints (hazard ratio, 0,32, 95% confidence interval, 0,2-0,52, $p=0,001$), but did not affect patient survival.

Conclusion. In patients with MI complicated by left ventricular failure and associated with CBI, LS infusion in the acute period of MI can reduce the risk of adverse cardiovascular events during the year.

Key words: myocardial infarction, chronic brain ischemia, heart failure, levosimendan, prognosis.

Relationships and Activities. The study was carried out within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia".

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Lebedeva N. B.* ORCID: 0000-0003-2769-3807, Chesnokova L. Yu. ORCID: 0000-0002-7471-786X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
lebenb@mail.ru

Received: 20.04.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 01.06.2020

For citation: Lebedeva N. B., Chesnokova L. Yu., Barbarash O. L. Effect of levosimendan on long-term prognosis in patients with myocardial infarction and concomitant chronic brain ischemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3850. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3850

Широкое внедрение методов коронарной реваскуляризации при острых коронарных синдромах в последние десятилетия привело к существенному снижению госпитальной и 30-дневной летальности при инфаркте миокарда (ИМ). Вместе с тем, частота отдаленных неблагоприятных исходов после ИМ остается высокой, особенно, у пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [1]. При остром ИМ, особенно, на фоне систолической дисфункции ЛЖ, может развиваться церебральная гипоперфузия, что имеет особое значение при наличии церебрального атеросклероза и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) [2]. С учетом системности атеросклеротического процесса, частота сочетанного поражения коронарных и церебральных артерий высока и, по данным литературы, составляет от 25 до 70% [3]. При этом результаты существующих исследований свидетельствуют о том, что наличие выраженного атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий для развития клинических признаков ишемии головного мозга не является обязательным [3, 4]. Таким образом, цереброваскулярные нарушения у пациентов с низкой ФВ ЛЖ ишемического генеза обусловлены как гипоперфузией головного мозга на фоне синдрома малого выброса, так и наличием атеросклеротического поражения каротидного бассейна. Известно, что наличие церебрального атеросклероза является одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз после перенесенного ИМ [4]. В этой связи весьма актуальным является изучение методов, способных улучшить отдаленный прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца, ИМ и коморбидной ХИГМ. Лечение ИМ, осложненного сердечной недостаточностью (СН) с низкой ФВ ЛЖ, является сложной задачей. Основные препараты с инотропным эффектом оказывают доказанное неблагоприятное влияние на выживаемость. Единственным средством в этой группе без отрицательного влияния на прогноз по результатам проведенных рандомизированных исследований является левосимендан (ЛС) [5]. Дополнительным аргументом в пользу его назначения при наличии сопутствующей ХИГМ являются описанные положительные эффекты на состояние головного мозга. Так, доказано, что введение ЛС приводит к церебральной вазодилатации и улучшению кровоснабжения головного мозга, что обусловлено основным механизмом действия препарата [6]. Кроме того, существуют экспериментальные работы, демонстрирующие непосредственное церебропротективное действие ЛС при ишемических повреждениях головного и спинного мозга [7].

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение места ЛС в ряду факторов, оказывающих влияние на годовой прогноз у пациентов

с ИМ, осложненным СН и развившимся на фоне ХИГМ.

Материал и методы

В исследование последовательно включили 182 пациента с Q-позитивным ИМ и сопутствующей ХИГМ, с ФВ ЛЖ <40%, в возрасте от 45 до 75 лет, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста составила 60,4 (53; 69) года. Все пациенты поступали в инфарктное отделение Кемеровского кардиологического диспансера и перед включением в исследование подписывали информированное согласие, форма которого, как и протокол самого исследования, были одобрены Локальным этическим комитетом в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

В исследование не включались пациенты с Q-необразующим ИМ, Killip IV, со стойкими нарушениями ритма и проводимости, стенозами клапанов, наличием сахарного диабета 1 типа, тяжелым сахарным диабетом 2 типа, хроническими заболеваниями с выраженной функциональной недостаточностью органов, а также не подписавшие информированное согласие.

Диагноз ИМ устанавливался на основании Консенсуса по Универсальному определению ИМ (2007г). Наличие СН оценивалось по классификации Killip (1967г), в последующем — по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA). Всем пациентам перед включением в исследование проводилась эхокардиография для оценки ФВ ЛЖ и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (Sonos — 2500, Hewlett Packard, США).

Пациенты включались в исследование на 1-2 сутки ИМ путем рандомизации методом конвертов на две группы. В контрольную группу (группа I) вошло 49 пациентов, получавших стандартную терапию согласно существующим рекомендациям, в основную группу (группа II) вошло 133 пациента, которым в остром периоде ИМ вводился ЛС.

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-анамнестическим параметрам, тяжести СН, ХИГМ, ФВ ЛЖ, поражению коронарного русла, реваскуляризации инфаркт-связанной артерии (табл. 1).

По результатам цветного дуплексного сканирования периферических артерий в общей когорте исследования стенозы брахиоцефальных артерий выявлялись у 68 (37,4%) (во всех случаях степень стеноза не превышала 50%), атеросклероз сосудов нижних конечностей выявлялся у 33 (18,1%), поражение трех артериальных бассейнов (коронарный, каротидный и артерий нижних конечностей) — у 21 (11,5%) пациента.

Медикаментозная терапия в группах включала диуретики, нитраты внутривенно, двойную де-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп сравнения

Показатели	Группа I (n=49)	Группа II (n=133)	p
Средний возраст, лет (Me, (Q25;Q75))	59,63 (52; 69)	60,66 (54; 69)	0,467
Мужчины, n (%)	37 (75,5)	111 (83,5)	0,142
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (81,6)	109 (81,9)	0,851
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (8,2)	15 (11,3)	0,542
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (24,5)	33 (24,8)	0,881
Стенокардия в анамнезе, n (%)	36 (73,4)	98 (73,7)	0,713
СН в анамнезе, n (%)	38 (77,6)	114 (85,2)	0,135
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (30,6)	54 (40,6)	0,144
Killip II, n (%)	33 (67,3)	95 (71,4)	0,358
Killip III, n (%)	16 (32,6)	38 (28,6)	0,588
ФВ ЛЖ (Me, (Q25;Q75))	38,20 (32; 42)	38,02 (31; 44)	0,678
Коронароангиография, n (%)	43 (87,7)	103 (77,4)	0,071
SYNTAX (Me, (Q25;Q75))	23,25 (18; 28,5)	24,28 (19; 31,5)	0,095
ЧКВ, n (%)	32 (65,3)	89 (66,9)	0,838
Тромболизис, n (%)	8 (16,3)	19 (14,3)	0,749
ХИГМ I, n (%)	10 (20,4)	28 (21,1)	0,924
ХИГМ II, n (%)	33 (67,3)	89 (66,9)	0,644
ХИГМ III, n (%)	6 (12,3)	16 (12,0)	0,968

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

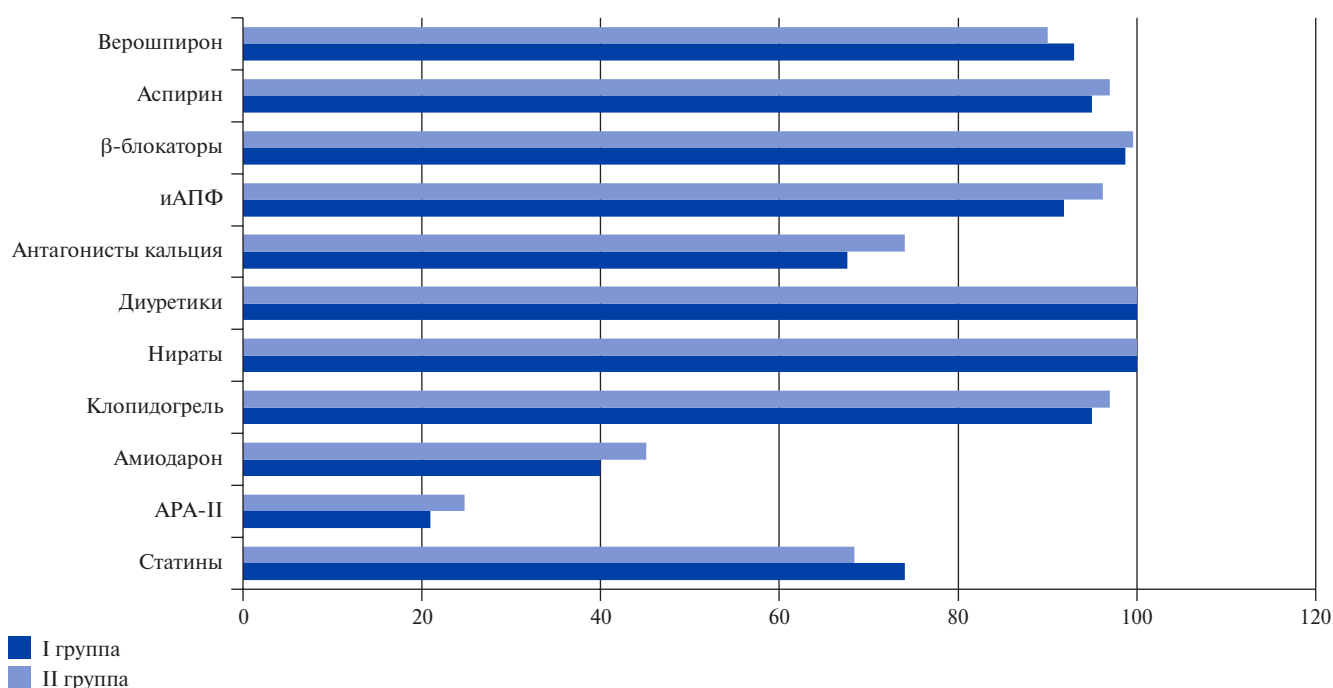


Рис. 1. Медикаментозная терапия в группах сравнения.

Сокращения: АРА — антагонисты ренин-ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

загрегантную терапию (аспирин и клопидогрель), антикоагулянты (гепарин или эноксапарин), бета-блокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, верошпирон, статины, по показаниям — антагонисты кальция и амиодарон в индивидуально подобранных дозах. Различий по терапии между группами сравнения не было (рис. 1).

Инфузия ЛС пациентам основной группы проводилась на 1-2 сутки ИМ в периферическую вену согласно официальной инструкции. Сначала вводили болюс 12 мкг/кг в течение 10 мин, затем начинали инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. При снижении артериального давления <100/70 мм рт.ст. скорость введения уменьшали до 0,05 мкг/кг/мин.

Таблица 2

Сердечно-сосудистые события, развившиеся в течение года наблюдения в группах сравнения, n (%)

Параметры	Группа I (n=48)	Группа II (n=119)	p
Всего КТ	54 (112,5)	86 (72)	0,002
Смерть	4 (8,3)	7 (6,0)	0,582
Причина	Повторный ИМ	2 (4,2)	0,344
	ОДСН	2 (4,2)	0,991
Повторный ИМ	9 (18,8)	12 (10,1)	0,126
Инсульт	4 (8,3)	4 (3,4)	0,173
Прогрессирующая стенокардия	11 (22,9)	19 (16,0)	0,289
ОДСН	16 (33,3)	15 (12,6)	0,001
госпитализация	44 (91,7)	57 (47,9)	0,002
ЧКВ	4 (8,3)	15 (12,6)	0,431
Коронарное шунтирование	6 (12,5)	14 (11,8)	0,894

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Продолжительность инфузии составила 17,3 ч (12,2; 47,4), скорость инфузии составила 0,088 мг/кг (0,092; 0,064).

Через год после выписки оценивали сопутствующую терапию и жесткие конечные точки (КТ): повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, реваскуляризацию, острую декомпенсацию СН, повторные госпитализации, инсульты, смерть.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StartSoft (США) и IBM SPSS Statistics 20.0 (США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом (Me (25; 75)). Для анализа клинических значений, включенных в комбинированный показатель, использовали: при сравнении двух количественных признаков — U-критерий Манна-Уитни, трех и более — ранговый анализ критериев по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп по тесту Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для оценки значения p. При сравнении частот применяли критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерий χ^2 с поправкой Йетса. Выявление независимых предикторов развития неблагоприятных исходов проводилось построением однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии с пошаговым включением-исключением предикторов. Для оценки каждого фактора в предсказании исследуемого события рассчитывали отношение рисков (ОР) и шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для многофакторной модели регрессии использовался прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) с расчетом Хи-квадрата и значения площади под ROC-кривой (С-статистика). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Через год полная информация была получена о 48 (97,9%) пациентах из группы I и 119 (89,5%) из группы II. Один пациент из контрольной группы и 14 пациентов из основной группы были потеряны для наблюдения — удалось лишь установить, что они живы, без клинико-анамнестических подробностей. Из анализа данные пациенты были исключены.

В группе I всего зарегистрировано 54 КТ, что в среднем составило 1,125 на пациента, в группе II 86 КТ, что составило 0,72 на пациента ($p=0,0002$). Таким образом, в целом сердечно-сосудистые события чаще развивались в контрольной группе (табл. 2).

Снижение общего числа жестких КТ в основной группе было достигнуто за счет снижения количества повторных госпитализаций и острой декомпенсации хронической СН. Так, у пациентов, получивших ЛС во время госпитализации, по сравнению с контрольной группой повторные госпитализации по сердечно-сосудистой причине случились у 47,9% vs 91,7% ($p=0,002$), а острая декомпенсация хронической СН — у 12,6% vs 33,3% ($p=0,001$) (табл. 2).

Проведенный однофакторный анализ в группах умерших и выживших в течение года пациентов показал, что факторами, связанными с риском смерти в течение года в исследуемой когорте больных, являлись: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ($p < 0,001$) и поражение всех трех артериальных бассейнов ($p=0,049$). Введение ЛС не оказало влияния на выживаемость пациентов ($p=0,67$).

Согласно однофакторному анализу в группах с наличием и отсутствием жестких КТ в течение года предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий явились в порядке уменьшения значимости: наличие каротидной атеросклеротической бляшки ($p=0,003$), ОНМК в анамнезе ($p=0,003$), поражение трех артериальных бассейнов

($p=0,042$). Напротив, назначение ЛС и выполнение чрескожного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии оказались связаны с благоприятным прогнозом: ОШ 0,3 (95% ДИ 0,15–0,61, $p=0,001$) и ОШ 0,54 (95% ДИ 0,3–0,99, $p=0,047$), соответственно.

Последующий многофакторный логистический регрессионный анализ по Коксу, оставляющий в качестве факторов только наиболее значимые, подтвердил, что ранее перенесенное ОНМК повышает риск смерти (ОР 7,33, 95% ДИ 1,97–27,32, $p=0,003$), а введение ЛС на госпитальном этапе не оказывает влияния на выживаемость больных в течение года.

Ведущими предикторами риска развития сердечно-сосудистых событий в течение года в исследуемой когорте, согласно многофакторному анализу, явились ОНМК в анамнезе (ОР 1,92, 95% ДИ 1,09–3,38, $p=0,025$) и наличие экстракраниальной атеросклеротической бляшки (ОР 2,12, 95% ДИ 1,34–3,37, $p=0,001$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил снижение риска развития жестких КТ после введения ЛС в остром периоде ИМ (ОР 0,32, 95% ДИ 0,2–0,52, $p=0,001$) и выполнения чрескожного коронарного вмешательства инфаркт-связанной артерии (ОР 0,6, 95% ДИ 0,38–0,95, $p=0,03$).

Значение площади под ROC-кривой для многофакторной регрессионной модели оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в исследуемой группе составило 0,612 (95% ДИ 0,523–0,702, $p=0,046$).

Обсуждение

Одним из основных результатов настоящего исследования оказалось то, что у пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХИГМ, наличие даже небольшой каротидной атеросклеротической бляшки оказывает более существенное влияние на годовой прогноз и выживаемость, чем наличие низкой ФВ ЛЖ. В целом полученные результаты согласуются с существующими данными литературы [4]. Так, в исследовании CAFES-CAVE была продемонстрирована сильная связь между выявлением нестенозирующей каротидной бляшки и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [4]. Известно, что нет прямой зависимости между степенью стеноза магистральных артерий и клиническими проявлениями ХИГМ, и у пациентов без гемодинамически значимых поражений экстракраниальных артерий могут возникать ишемические инсульты [5].

Другим важным итогом проведенной работы явилось установление факта благоприятного отдаленного эффекта однократной инфузии ЛС у пациентов с ИМ и сопутствующей ХИГМ. Известно 2 исследования, в которых было показано благоприятное влияние ЛС на 6-мес. прогноз у пациентов

с СН, RUSSLAN и CASIUNO [8, 9]. Однако малая выборка пациентов и ретроспективный анализ данных послужили существенными ограничениями этих исследований. Более крупные исследования REVIVE и SURVIVE не подтвердили полученные результаты о положительном влиянии ЛС на отдаленных прогноз [10, 11]. Однако последующий метаанализ показал, что у пациентов с СН в анамнезе показатели смертности также были ниже в подгруппе с ЛС при применении его низких доз ($p=0,046$) [12]. Следовательно, применяемые дозы ЛС могут существенно влиять на результаты исследований. В связи с этим в 2018г началось исследование LeoDOR, цель которого — выяснить эффективность и безопасность прерывистой терапии ЛС. Основные особенности LeoDOR включают использование двух схем лечения для оценки влияния разных расписаний и доз ЛС в течение 12-нед. фазы лечения, запланированный анализ жестких КТ (смерть, трансплантация сердца, имплантация желудочкового поддерживающего устройства) [13]. Кроме того, данные нового метаанализа исследований с ЛС свидетельствуют о том, что его повторное или прерывистое введение при прогрессирующей СН связано со значительным снижением смертности при длительном наблюдении: 41 из 257 (16%) в группе ЛС vs 39 из 181 (21,5%) в контрольной группе (ОР=0,54, 95% ДИ 0,32–0,91, $p=0,02$) [5].

Результаты, свидетельствующие о положительном влиянии ЛС на прогноз, полученные в настоящем исследовании, по-видимому, объясняются не только небольшими дозами препарата, но и выбранной когортой пациентов, у которых низкая ФВ ЛЖ является не длительно существующим, а острым состоянием, обусловленным повреждением миокарда с ишемизированными и “оглушенными” участками. В этих условиях создаются возможности для максимальной реализации так называемого “анти-станнинг” эффекта ЛС, что сопровождается обратным ремоделированием миокарда и стойким повышением ФВ ЛЖ, и, в свою очередь, может способствовать сохранению и улучшению церебральной перфузии [14]. Способность ЛС оказывать долгосрочное влияние на ФВ была подтверждена в одном из недавних исследований [15].

Кроме того, учитывая важное прогностическое значение церебрального атеросклероза у пациентов с ИМ и низкой ФВ ЛЖ, одним из механизмов влияния ЛС на отдаленный прогноз в этой когорте может являться его воздействие на мозговые сосуды и ауторегуляцию мозгового кровотока, а также прямой нейропротективный эффект, широко обсуждаемый в настоящее время [6, 7]. Полученные результаты требуют подтверждения в более крупном рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с ИМ и сопутствующей ХИГМ.

Заключение

У пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХИГМ, инфузия ЛС в остром периоде ИМ не влияет на выживаемость, но позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература/References

- Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(20):1770-80. doi:10.1093/eurheartj/ehy005.
- Akimova NS, Persashvili DG, Martynovich TV, Shvarc JuG. Cognitive disorders and the state of the gray matter of the brain in heart failure on the background of CHD. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2011;12(5):282-5. (In Russ.) Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Журнал сердечная недостаточность*. 2011;12(5):282-5.
- Postley JE, Luo Y, Wong ND, Gardin JM. Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms. *Am J Cardiol.* 2015;116(10):1617-1623. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.031.
- Sumin AN, Kuhareva IN, Trubnikova OA, Kovalenko AV. Stenosis of carotid arteries in patients with ischemic stroke: prevalence, severity, factors associated with their presence. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2013;3(3):12-7. (In Russ.) Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;3(3):12-7. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-12-17.
- Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):595-604. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.188.
- Onichimowski D, Nosek K, Goraj R. Use of levosimendan in the treatment of cerebral vascular vasospasm: a case study. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1777-83. doi:10.2147/DDDT.S158237.
- Roehl AB, Zoremba N, Kipp M, et al. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol.* 2012;12:81. doi:10.1186/1471-2377-12-81.
- Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) *Eur Heart J.* 2002;23(18):1422-32. doi:10.1053/eurhj.2001.3158.
- Lehtonen L, Pöder P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann Med.* 2007;39(1):2-17. doi:10.1080/07853890601073346.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(3):304-11. doi:10.1093/eurjhf/hfn045.
- Garratt C, Packer M, Colucci W, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *Crit Care.* 2004;8:89. doi:10.1186/cc2556.
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40(2):634-46. doi:10.1097/CCM.0b013e318232962a.
- Pözl G, Allipour Birgani S, Comin-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):174-81. doi:10.1002/ehf2.12366.
- Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts. *Int J Cardiol.* 2016;1(218):150-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
- Fedorova MV, Petrova EB, Fedorova KV. The effect of levosimendan on patients with a low ejection fraction of the left ventricle during acute decompensation of heart failure. *Medicinskij Al'manah.* 2016;14(4):74-79. (In Russ.) Федорова М.В., Петрова Е.Б., Федорова К.В. Влияние левосимендана на больных с низкой фракцией выброса левого желудочка в период острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Медицинский Альманах*. 2016;14(4):74-79.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4235

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью

Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Арабидзе Г. Г., Крякушкин В. Г.

В статье проанализированы новые результаты рандомизированных клинических исследований по применению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и без него. Более подробно освещены данные последних исследований EMPEROR reduced, VERTIS CV, SOLOIST-WHF, SCORED.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Коваленко Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9202-3522, Ложкина М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8744-4015, Арабидзе Г. Г.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3370-3506, Крякушкин В. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arabidze@mail.ru

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NHE1 — Na⁺/H⁺-обменник 1 изоформы, NHE3 — Na⁺/H⁺-обменник 3 изоформы, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 09.12.2020

Рецензия получена 30.12.2020

Принята к публикации 12.01.2021



Для цитирования: Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Арабидзе Г. Г., Крякушкин В. Г. Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4235. doi:10.15829/1560-4071-2021-4235

Efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure

Kovalenko E. V., Lozhkina M. V., Arabidze G. G., Kryakushkin V. G.

The article analyzes the new results of randomized clinical trials on the use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with cardiovascular diseases, heart failure with and without type 2 diabetes. The data of the latest studies (EMPEROR reduced, VERTIS CV, SOLOIST-WHF, SCORED) are presented in more detail.

Key words: heart failure, type 2 diabetes, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin.

Relationships and Activities: none.

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Kovalenko E. V. ORCID: 0000-0001-9202-3522, Lozhkina M. V. ORCID: 0000-0001-8744-4015, Arabidze G. G.* ORCID: 0000-0003-3370-3506, Kryakushkin V. G. ORCID: none.

*Corresponding author: arabidze@mail.ru

Received: 09.12.2020 **Revision Received:** 30.12.2020 **Accepted:** 12.01.2021

For citation: Kovalenko E. V., Lozhkina M. V., Arabidze G. G., Kryakushkin V. G. Efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4235. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4235

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается серьезной мировой проблемой в здравоохранении и одной из наиболее частых причин госпитализаций. В нашей стране ХСН стала поводом для госпитализации у 16,8% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Несмотря на глобальные достижения в лечении ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным и ухудшается

пропорционально увеличению тяжести функционального класса (ФК по NYHA). Так, у больных ХСН I-II ФК средняя продолжительность жизни составляет 7,8 лет и резко сокращается до 4,8 лет среди пациентов с III-IV ФК. При этом средняя годовая смертность в популяции больных с клинически выраженной ХСН приближается к 12% [2]. За последние десятилетия увеличилась значимость в станов-

лении и прогрессировании ХСН сахарного диабета (СД). Наличие СД ухудшает прогноз больных с ХСН и повышает риск госпитализаций [3]. Общность патогенетических факторов развития и прогрессирования ХСН и СД привела к возможности безопасного применения ряда сахароснижающих препаратов у больных с ХСН. К одной из групп гипогликемических средств с независимым от инсулина механизмом действия относятся ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), или глифлозины. В последнем пересмотре стандартов по оказанию помощи больным СД Американская ассоциация диабета рекомендует назначать иНГЛТ-2 всем пациентам с установленным диагнозом атеросклеротического ССЗ, пациентам из групп высокого риска их развития, а также пациентам с ХСН и/или хронической болезнью почек [4]. Препараты блокируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, приводя к глюкозурии и снижению уровня глюкозы в крови без увеличения риска развития гипогликемий. Благоприятное влияние препаратов на метаболические показатели приводит к более эффективному энергетическому обмену в кардиомиоцитах, развитию антиоксидантного и противовоспалительного действия с улучшением эндотелиальной функции [5, 6]. Препараты также обладают еще диуретическим и гемодинамическим эффектами. В основе диуретического действия лежит нарушение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек [7, 8]. Натрийурез при приеме иНГЛТ-2 также обусловлен блокадой Na^+/H^+ -обменника 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. NHE является мембранным гликопротеином, участвующим в поддержании внутриклеточного pH и концентрации Na^+ . Установлено, что при ХСН возрастает экспрессия NHE3 в эпителии проксимальных канальцев нефрона с увеличением реабсорбции натрия. Глифлозины, блокируя обратное поступление натрия в канальцах почек, увеличивают диурез и благоприятно влияют на гемодинамические показатели, снижая объем циркулирующей крови, общее периферическое сопротивление сосудов. Поэтому назначение иНГЛТ-2 больным с ХСН будет приводить к уменьшению выраженности отежного синдрома и улучшению течения заболевания. Доказано, что гиперэкспрессия NHE1 повышает пролиферацию гладкомышечных клеток. Поэтому блокада ионного транспортера будет тормозить процессы ремоделирования сосудистой стенки [9]. Кардиопротективное действие препаратов связывают, в т.ч., с ингибированием NHE1 и уменьшением натрия и кальция в цитоплазме при увеличении количества кальция в митохондриях миокарда. Влияние на Na^+/H^+ -обмен может улучшить чувствительность к диуретикам и эндогенным натрийуретическим пептидам, что, в свою очередь, будет способствовать уменьшению гипертрофии

миокарда сердца, прогрессирования фиброза и процессов ремоделирования [10, 11]. В исследованиях на животных препараты ингибировали синтез коллагена и дифференцировку миофибробластов [12]. Также глифлозины снижают активность симпато-адреналовой системы [13]. Исходя из механизмов действия препаратов, назначение иНГЛТ-2 больным с ХСН является патогенетически обоснованным.

Доказательная база данной группы препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией пополняется ежегодно. Глифлозины выделяются своей эффективностью у больных с ССЗ среди других классов гипогликемических препаратов, обладающих сердечно-сосудистой безопасностью. Так, результаты ретроспективного когортного исследования показали явные преимущества иНГЛТ над ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в условиях реальной клинической практики. Были проанализированы базы данных Канады и Великобритании с оценкой 419734 историй болезни. Исследователи пришли к выводу, что глифлозины по сравнению с иДПП-4 снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт) на 24%, сердечной недостаточности (СН) на 57%, всех случаев смерти на 40% [14]. На сегодняшний день в нашей стране доступны к применению 4 представителя из этого класса лекарственных средств: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и эртуглифлозин.

Оценка сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2 впервые была проведена в многоцентровом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome, и результаты оказались обнадеживающими. В проекте приняли участие свыше 7 тыс. пациентов с СД 2 типа и подтвержденным ССЗ (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ИМ или инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий). Период наблюдения в среднем составил 3,1 года. Пациенты дополнительно к базисной терапии ССЗ, включавшей у большинства (до 81%) ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА), у 65% пациентов — β -блокаторы, у 43% — диуретики, у 6% — антагонист минералокортикоидного рецептора (АМКР), получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут. (n=2345) или 25 мг/сут. (n=2342), либо плацебо (n=2333). В группах приема эмпаглифлозина по сравнению с контрольной группой регистрировалось достоверное снижение СССР на 38%, общей смертности на 32%. Препарат существенно снижал частоту в группах госпитализаций по поводу ХСН на 35% (отношение рисков (ОР) 0,65, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,85); госпитализации по поводу ХСН или назна-

Таблица 1

Основные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME: первичные и вторичные конечные точки

События	Плацебо, n=2333 (%)	Эмпаглифлозин, n=4687 (%)	ОР (95% ДИ)
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт	12,1	10,6	0,86 (0,74-0,99)
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация из-за нестабильной стенокардии	14,3	12,8	0,89 (0,78-1,01)
Смерть по любой причине	8,3	5,7	0,68 (0,57-0,82)
Смерть по сердечно-сосудистой причине	5,9	3,7	0,62 (0,49-0,77)
Госпитализация по поводу ХСН	4,1	2,7	0,65 (0,50-0,85)
Госпитализация по поводу ХСН или смерть от ССЗ, за исключением инсульта	8,5	5,7	0,66 (0,55-0,79)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

чение петлевых диуретиков на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54-0,73; $p<0,001$); госпитализации по поводу ХСН или ССС или назначение петлевых диуретиков на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,56-0,73; $p<0,001$). Позитивная динамика показателей смертности стала отмечаться уже в начале наблюдения и сохранялась на протяжении всего исследования. На фоне приема эмпаглифлозина уменьшилась потребность в назначении диуретиков. Основные результаты исследования EMPA-REG Outcome отражены в таблице 1. Эффективность разных доз препарата была сопоставимой. Однако величина положительных сдвигов метаболических показателей была большей в группе приема 25 мг. Эмпаглифлозин замедлял темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (по формуле СКД-EPI), а также значительно уменьшал риск удвоения уровня креатинина на 44% ($p<0,001$) и вероятность начала заместительной почечной терапии на 55% ($p=0,04$) [15]. Препарат показал хорошую переносимость. Частота развития побочных эффектов, серьезных побочных эффектов и побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, в группах наблюдения не отличалась. Прием препарата приводил к ожидаемому увеличению риска развития генитальных инфекций.

В исследованиях CANVAS и CANVAS-R канаглифлозин также продемонстрировал достоверное преимущество по комбинированной первичной конечной точке (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) по сравнению с плацебо на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97; $p=0,02$). Риск госпитализаций из-за ХСН значительно сократился на фоне приема препарата на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87). Канаглифлозин показал значимый нефропротективный эффект с уменьшением комбинированной конечной точки по почечным исходам (устойчивое 40% снижение pСКФ, потребность в заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин) и выраженности альбуминурии. В группе канаглифлозина ожидаемо чаще регистрировались эпизоды мужской половой инфекции ($p<0,001$), случаи осмотического диуреза ($p<0,001$), грибок-

вой половой инфекции у женщин ($p<0,001$). Кроме этого, на фоне приема канаглифлозина были выше риск ампутации пальцев ног, ступней или ног и частота переломов, чем на плацебо ($p<0,001$) [16, 17]. Повышенный риск ампутаций при назначении канаглифлозина подтвердился результатами крупного популяционного исследования 2020г. При этом наиболее значимое повышение риска ампутаций отмечено в подгруппе пациентов 65 лет и старше с наличием ССЗ [18].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин не показал значимого влияния на первичную конечную точку. Однако препарат достоверно снижал комбинированную конечную точку, включающую ССС и частоту госпитализаций по поводу ХСН, на 17% и риск госпитализации из-за декомпенсации ХСН на 27% по сравнению с плацебо. Как и другие представители глифлозинов, канаглифлозин увеличивал риск развития генитальной инфекции ($p<0,001$) [19].

Положительное влияние иНГЛТ-2 на течение ХСН подтвердилось в исследовании CVD-REAL. Анализ данных >300 тыс. пациентов СД 2 типа, получавших в течение 4 лет дапаглифлозин или канаглифлозин или эмпаглифлозин, показал уменьшение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 39% ($p<0,001$) и общей смертности на 51% ($p<0,001$) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. На основании результатов был сделан вывод о наличии кардиопротективного класс-специфического эффекта ингибиторов SGLT-2 [20]. В недавнем масштабном метаанализе с оценкой эффективности применения иНГЛТ-2 у 38723 пациентов продемонстрировано значимое снижение риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 12%, ССС на 12%, госпитализаций по поводу ХСН на 32% и смерти от всех причин на 15% по сравнению с плацебо [21].

Итоги завершившегося в 2019г исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин назначался пациентам с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) как с СД, так и без

Таблица 2

Основные итоги исследования DAPA-HF

Результаты	Подгруппы наблюдения							
	Возраст <55 лет (n=636)		Возраст 55-64 лет (n=1242)		Возраст 65-74 лет (n=1717)		Возраст ≥75 лет (n=1149)	
	Плацебо n=296	Дапаглифлозин n=340	Плацебо n=630	Дапаглифлозин n=612	Плацебо n=887	Дапаглифлозин n=830	Плацебо n=558	Дапаглифлозин n=592
ССС или госпитализация по поводу СН/экстренное посещение врача из-за СН								
n (%)	53 (17,9)	52 (15,3)	131 (20,8)	96 (15,7)	184 (20,7)	135 (16,3)	134 (24,0)	103 (17,4)
ОР (95% ДИ), p	0,87 (0,60-1,28), 0,49		0,71 (0,55-0,93), 0,012		0,76 (0,61-0,95), 0,015		0,68 (0,53-0,88), 0,003	
ССС								
n (%)	29 (9,8)	28 (8,2)	70 (11,1)	60 (9,8)	107 (12,1)	79 (9,5)	67 (12,0)	60 (10,2)
ОР (95% ДИ), p	0,85 (0,51-1,43), 0,54		0,87 (0,62-1,23), 0,45		0,78 (0,58-1,04), 0,089		0,83 (0,58-1,17), 0,29	
Госпитализация по поводу СН/экстренное посещение врача из-за СН								
n (%)	29 (9,8)	34 (10,0)	90 (14,3)	52 (8,5)	117 (13,2)	86 (10,4)	90 (16,1)	65 (11,0)
ОР (95% ДИ), p	1,05 (0,64-1,72), 0,85		0,56 (0,40-0,78), 0,001		0,76 (0,58-1,01), 0,056		0,64 (0,47-0,88), 0,006	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть.

него, повлияли на пересмотр клинических рекомендаций по ХСН [22, 23]. В исследование было включено 4744 пациента с СН II ФК и выше, ФВ ЛЖ ≤40%. Все пациенты в зависимости от возраста были распределены в четыре подгруппы: 636 пациентов (13,4%) — моложе 55 лет; 1242 пациента (26,2%) — в возрасте 55-64 года; 1717 пациентов (36,2%) — от 64 до 74 лет и 1149 (24,2%) пациентов — 75 лет и старше. Дополнительно к медикаментозной терапии ХСН, включавшей иАПФ у 2661 больного (56,1%); АРА — 1307 больных (27,6%); ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) — 508 больных (10,7%); β-блокаторы — 4558 больных (96%); АМКР — 3370 больных (71%); диуретики — 4433 больных (93,4%), участники получали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. или плацебо. На фоне дапаглифлозина достоверно реже фиксировались случаи госпитализаций и обращений к врачу по поводу ухудшения течения ХСН или ССС по сравнению с плацебо (16,3% случаев vs 21,2% в группе плацебо, p<0,001). Полученный результат не зависел от наличия СД (p=0,80) [24]. Более значимое снижение первичной конечной точки (ССС или случаи ухудшения течения ХСН и связанных с этим госпитализаций и обращений к врачу) по сравнению с плацебо наблюдалось в подгруппе пациентов 75 лет и старше (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53-0,88; p=0,003) в основном за счет снижения риска госпитализаций из-за ХСН (табл. 2). В подгруппах 55-64 года и 75 лет и старше произошел более выраженный регресс вторичной конечной точки (ССС/случаи повторных госпитализаций по поводу ХСН) на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,51-0,91; p=0,01) и на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53-0,94; p=0,016), соответственно.

Результаты второго исследования по оценке эффективности иНГЛТ-2 у пациентов ХСН с низкой

ФВ были представлены в августе 2020г. В исследование EMPEROR reduced включались пациенты 18 лет и старше с ХСН II-IV ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ ≤40% с уровнем N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа ≥600 пг/мл, если ФВ ЛЖ ≤30%; ≥1000 пг/мл, если ФВ ЛЖ 31-35%; и ≥2500 пг/мл, если ФВ ЛЖ >35%, с госпитализацией по поводу ХСН в течение предшествующих 12 мес. В программе не участвовали больные с острой декомпенсацией СН, с кардиомиопатиями накопления, тяжелыми пороками сердца, больные, перенесшие острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку в течение 90 дней, пациенты с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором или с сердечной ресинхронизирующей терапией в предшествующие 3 мес.; пациенты, ожидающие трансплантацию сердца. Средняя ФВ ЛЖ включенных в исследование составила 27%. Средний возраст пациентов — 67 лет, 76% мужчины. Рандомизировано 3730 пациентов в 2 группы наблюдения. Дополнительно к базисной терапии ХСН пациенты 1 группы (n=1863) получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг; 2 группы (n=1867) — плацебо. Медиана периода наблюдения — 16 мес. У основной части участников (75%) был II ФК ХСН. Только половина пациентов имела СД 2 типа. Нарушение функции почек верифицировано у 48% пациентов, которое отразилось снижением рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Большинство пациентов получало оптимальную медикаментозную терапию: иАПФ или БРА — 70%; АРНИ — 19%; АМКР — 71%; β-блокаторы — 94%. Примерно треть пациентов (31%) была с установленным кардиовертером-дефибриллятором, а 12% — с сердечной ресинхронизирующей терапией. Первичная конечная точка включала ССС или госпитализацию по поводу ХСН. На фоне приема эмпа-

Таблица 3

Первичные и вторичные конечные точки исследования EMPEROR reduced

События	Эмпаглифлозин, n=1863 (%)	Плацебо, n=1867 (%)	ОР (95% ДИ)
Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу ХСН	19,4%	24,7%	0,75 (0,65-0,86)
Сердечно-сосудистая смерть	10%	10,8%	0,92 (0,75-1,12)
Госпитализация по поводу ХСН	13,2%	18,3%	0,69 (0,59-0,81)
Смерть от всех причин	13,4%	14,2%	0,92 (0,77-1,10)
Комбинированная почечная конечная точка (хронический гемодиализ, трансплантация почки, стойкое снижение рСКФ)	1,6%	3,1%	0,50 (0,32-0,77)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

глифлозина произошло достоверное снижение частоты первичной конечной точки на 25% по сравнению с плацебо — 19,4% vs 24,7% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65-0,86, $p<0,001$). При этом риск госпитализаций по поводу ХСН в основной группе уменьшился на 31% по сравнению с плацебо. Результаты исследования отражены в таблице 3. Зафиксировано достоверно меньшее общее количество госпитализаций в группе эмпаглифлозина — 388 vs 553 ($p<0,001$). Немаловажное значение имеет субанализ влияния эмпаглифлозина на функцию почек и риск развития новых случаев СД у больных с преддиабетом. Доказано, что снижение СКФ и протеинурия коррелирует с увеличением риска прогрессирования ССЗ и развитием осложнений. Нефропротективный эффект препарата был продемонстрирован в ряде исследований, в т.ч. в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Препарат препятствовал как прогрессивному снижению СКФ, так и росту протеинурии. Среди пациентов с СД 2 типа на фоне эмпаглифлозина отмечено более значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) между исходным уровнем и 52-й нед. (-0,28%) по сравнению с группой сравнения (-0,12%) ($p<0,05$) при сопоставимой частоте развития гипогликемических состояний: 1,4% vs 1,5%. Влияние препарата на артериальное давление у больных с ХСН оказалось большим по сравнению с плацебо, однако достоверных различий между группами получено не было (-2,4 vs -1,7 мм рт.ст. ($p>0,05$)) [25, 26]. Данные исследования EMPEROR reduced увеличили доказательную базу эффективности иНГЛТ-2 у больных ХСН с низкой ФВ. Изучению клинической эффективности и сердечно-сосудистой безопасности четвертого препарата из группы глифлозинов было посвящено исследование VERTIS CV. Включенные в исследование 8246 пациентов с СД 2 типа и установленным атеросклеротическим ССЗ были рандомизированы в три группы. У 76% пациентов была ишемическая болезнь сердца, у 48% пациентов в анамнезе — перенесенный ИМ. Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² зафиксировано примерно у 22% пациентов, среднее значение рСКФ в группах на-

блюдения составило 76 мл/мин/1,73 м². Участники двух групп получали эртуглифлозин в дозе 5 мг/сут. (n=2752) или 15 мг/сут. (n=2747), третьей группы — плацебо (n=2747). Большую часть пациентов (70%) составили мужчины. Средний возраст — 64,4 года. Исследование продолжалось 3,5 года. В проект не включались больные с СД 1 типа или кетоацидозом; пациенты, у которых развилось сердечно-сосудистое событие (ИМ или инсульт) или проводились процедуры коронарного или периферического вмешательства между визитом скрининга и рандомизацией; больные с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² на скрининговом визите и с тяжелой ХСН (IV ФК; III-IV ФК до внесения поправок в протокол исследования). Средняя длительность СД 2 типа — 13 лет. Гипогликемическая терапия состояла у 76% пациентов из метформина, 48% пациентов находилось на инсулинотерапии, ~41% получали препараты сульфонилмочевин, 11% — иДПП-4. Кроме этого, больные принимали гиполипидемические препараты (82% пациентов), дезагреганты (85% пациентов). Первичная конечная точка включала смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. По первичной точке эртуглифлозин показал сопоставимый с плацебо результат. Прием эртуглифлозина сопровождался 30% снижением риска госпитализаций из-за ХСН по сравнению с плацебо. В целом эртуглифлозин достоверно снижал риск развития события ХСН (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54-0,90; $P=0,006$). У пациентов с СН снижение риска события ХСН было аналогичным для пациентов со сниженной ФВ $\leq 45\%$ по сравнению с сохраненной ФВ $>45\%$ или неизвестной ФВ. Однако в общей популяции снижение риска, как правило, было больше для людей с ФВ $\leq 45\%$ (ОР 0,48; 95% ДИ 0,30-0,76) по сравнению с ФВ $>45\%$ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,58-1,29). Эртуглифлозин снижал общее количество событий ХСН (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56-0,87) и риск комбинированной точки — смерть от СН/общая сердечно-сосудистая смертность (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,96) [27]. Положительное влияние препарата на углеводный обмен, отразившееся достоверным снижением уровня HbA_{1c} через 18 нед. на разных

дозах (5 мг, 15 мг) препарата на 0,5% по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), не сопровождалось ростом симптомных гипогликемических состояний (27,2% событий в группах эртуглифлозина vs 28,8% в группе плацебо). В группах приема препарата отмечалось снижение массы тела пропорционально дозам препарата 5 мг и 15 мг по сравнению с плацебо на 2,4 кг и 2,8 кг, соответственно. Препарат хорошо переносился. Несмотря на количественное превосходство случаев ампутаций в группах приема эртуглифлозина по сравнению с плацебо, разница не достигла статистической достоверности: 2,0% vs 1,6% ($P > 0,05$). На фоне приема препарата по сравнению с группой плацебо наблюдался прогнозируемый рост инфекции мочевыводящих путей: 12,1% vs 10,2% ($p < 0,05$), — и генитальной грибковой инфекции: 5,4% vs 1,5% ($p < 0,001$) [27, 28]. Исследование VERTIS CV в очередной раз подтвердило класс-эффект глифлозинов в отношении снижения риска госпитализаций по поводу ХСН. Однако влияние на развитие сердечно-сосудистых событий, почечные исходы, риск ампутаций у отдельных представителей иНГЛТ-2 отличаются.

В ноябре 2020г были оглашены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого параллельного многоцентрового исследования SOLOIST-WHF, в котором оценивалась эффективность не зарегистрированного в нашей стране иНГЛТ сотаглифлозина на клинические исходы у гемодинамически стабильных пациентов с СД 2 типа после недавнего обострения ХСН. В отличие от других глифлозинов, сотаглифлозин является неселективным и иНГЛТ-1 и 2. Неселективность препарата, с одной стороны, повышает его метаболическую и диуретическую эффективность, но, с другой, может увеличивать число побочных эффектов. В исследование было включено 1222 пациента (608 в группу сотаглифлозина и 614 в группу плацебо). Медиана наблюдения составила 9 мес. Первичная конечная точка включала ССС, госпитализацию или обращение к врачу по поводу ХСН. Сотаглифлозин достоверно снизил частоту первичных конечных событий по сравнению с плацебо на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,85; $p < 0,001$), риск ССС на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,58-1,22); риск смерти от любой причины на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59-1,14). Значительная разница между двумя группами впервые появилась примерно через 1 мес. от начала терапии. Анализ в подгруппах показал положительные результаты назначения сотаглифлозина у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$). Однако прием препарата сопровождался более частым развитием диареи (6,1% vs 3,4%) и эпизодов тяжелой гипогликемии (1,5% vs 0,3%), чем прием плацебо [29]. Эффективность сотаглифлозина продемонстрирована и в исследовании SCORED с участием 10584 пациентов с СД 2 типа ($HbA_{1c} \leq 7\%$), хроническим

заболеванием почек (рСКФ 25-60 мл/мин/1,73 м²) и факторами риска ССЗ. Все пациенты были рандомизированы в группу сотаглифлозина ($n=5292$) или плацебо ($n=5292$). Период наблюдения составил 16 мес. Первичная конечная точка была такой же, как в исследовании SOLOIST-WHF. Сотаглифлозин привел к снижению данного композитного показателя на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,63-0,88, $p=0,0004$), риска ССС или ИМ или нефатального инсульта на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,99, $p < 0,001$) и риска ССС или госпитализации по поводу ХСН на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,91, $p < 0,001$), общего числа смертельных и нефатальных ИМ на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,52-0,89, $p=0,004$), общего числа смертельных и нефатальных инсультов на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48-0,91, $p=0,012$). Сотаглифлозин, в отличие от других иНГЛТ-2, достоверно уменьшал риск развития инсульта. Последующий анализ данных обнаружил гипогликемическую эффективность препарата у пациентов как с умеренным, так и с тяжелым нарушением функции почек [30].

По мнению авторов недавно опубликованного обновленного документа Европейского общества кардиологов, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин неизменно демонстрируют свою эффективность для предотвращения госпитализации при СН у пациентов с СД 2 типа и установленным ССЗ или с высоким сердечно-сосудистым риском и рекомендуются для применения в данных ситуациях [31].

Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются для снижения комбинированного риска госпитализации пациентов с СН и риска смерти от ССЗ у симптоматических пациентов с СН и сниженной ФВ, уже получающих лечебную терапию, рекомендованную при ведении пациентов с СН, независимо от наличия СД 2 типа [31].

В опубликованных в 2020г Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН, подготовленных рабочей группой Российского кардиологического общества и одобренных Минздравом Российской Федерации, применение дапаглифлозина рекомендовано пациентам на фоне ХСН с низкой ФВ, при отсутствии эффекта иАПФ, АРА, препарата валсартан+сакубитрил, β -блокаторов и антагонистов альдостерона для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации, в т.ч. и без СД [32], что позволяет активно применять данную группу препаратов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска при ХСН с низкой ФВ, резистентных к стандартной терапии.

Опубликованные в 2020г данные дополнительного анализа исследования DAPA-HF в подгруппе из 2605 пациентов с СН и сниженной ФВ, без предшествующего анамнеза СД и с уровнем $HbA_{1c} < 6,5\%$ показали, что за период наблюдения 18 мес. СД раз-

вился у 93 из 1307 пациентов (7,1%) в группе плацебо и у 64 из 1298 (4,9%) в группе дапаглифлозина. Дапаглифлозин привел к снижению заболеваемости СД на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,50-0,94; $P=0,019$). Более 95% участников, у которых развился СД 2 типа, изначально имели преддиабет (HbA_{1c} 5,7-6,4%). У участников, у которых развился СД в исследовании DAPA-HF, последующая смертность была выше, чем у тех, у кого этого не было [33].

В то же время в отчете о клинических случаях, недавно опубликованном Американской ассоциацией клинических эндокринологов, описано 5 случаев эугликемического диабетического кетоацидоза в течение 5 мес. наблюдения у пациентов с СД 2 типа на фоне применения иНГЛТ-2, у которых развился тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом COVID-19 (SARS-CoV-2), что может указывать, по мнению авторов отчета, на потенциально повышенную опасность использования иНГЛТ-2 при клинически выраженном течении COVID-19 [34].

Таким образом, результаты проведенных исследований показали общегрупповое положительное влияние глифлозинов на риск госпитализаций по поводу ХСН. Эффективность дапаглифлозина и эмпаглифлозина в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR reduced расширила возможности медикаментозного лечения сложной и тяжелой популяции больных с ХСН с низкой ФВ. Полученный положительный эффект сотаглифлозина при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в популяции больных с СД в исследовании SOLOIST-WHF дает предпосылки для дальнейшего изучения как механизмов действия, так и клинической эффективности представителей иНГЛТ-2 у больных с ХСН не только с низкой, но и с сохраненной ФВ ЛЖ независимо от наличия СД и даже в снижении риска развития СД 2 типа у пациентов без СД.

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

Литература/References

1. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (ЕРОСНА study, hospital stage). *Journal of Heart Failure*. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОСНА, госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(2):63-8.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations of OSSN-RKO-REPAIR. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
3. Mareev VYu, Belenkov YuN. Chronic heart failure and insulin-dependent diabetes mellitus random relationship or pattern. *Therapeutic archive*. 2003;75(10):1-10. (In Russ.) Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулинзависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность. *Терапевтический архив*. 2003;75(10):1-10.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009.
5. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020;43(3):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
6. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: the Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):725-9. doi:10.4103/2230-8210.183826.
7. Shvarts VJa. A new principle of the treatment of type 2 diabetes mellitus by stimulation of glucosuria. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(4):54-7. (In Russ.) Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(4):54-7. doi:10.14341/probl201258454-57.
8. Rahman A, Kittikulsuth W, Fujisawa Y, et al. Effects of diuretics on sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in blood pressure in obese rats suffering from the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2016;34(5):893-906. doi:10.1097/HJH.0000000000000871.
9. Balabolkin MI, Beloyartseva MF. the Role of Na^+-H^+ in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;2:49-55. (In Russ.) Балаболкин М.И., Белоярцева М.Ф. Роль Na^+-H^+ в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2001;2:49-55.
10. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
12. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
13. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-6. doi:10.1016/j.jicc.2017.12.004.
14. Filion KB, Lix LM, Yu OHY, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3342. doi:10.1136/bmj.m3342.
15. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):926-35. doi:10.1111/dom.12924.
18. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2812. doi:10.1136/bmj.m2812.
19. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89(3):524-6. doi:10.1016/j.kint.2015.12.038.
20. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1983-7. doi:10.1111/dom.13299.
21. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014908. doi:10.1161/JAHA.119.014908.
22. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
23. Kovalenko EV, Lozhkina MV, Markova LI, Arabidze GG. New direction of medical correction of chronic heart failure with a low ejection fraction. *International journal of heart and vascular diseases*. 2020;8(27):38-49. (In Russ.) Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердеч-

- ной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8(27):38-49. doi:10.15829/2311-1623-8-27.
24. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
25. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure with Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>. Accessed 10 July 2020.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
27. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;142(23):2205-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
28. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes With Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
29. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
30. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
31. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1984-6. doi:10.1002/ejhf.2026.
32. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
33. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, et al, on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021;44(2):586-594. doi:10.2337/dc20-1675.
34. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors. *AACE Clinical Case Reports*. 2020. doi:10.1016/j.aace.2020.11.019.

Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности

Серезина Е. К., Обрезан А. Г.

Сердечная недостаточность (СН) — это глобальная пандемия, распространенность которой неуклонно растет. В настоящее время, основываясь на величине фракции выброса левого желудочка, выделяют три варианта данной патологии. В ходе изучения структурных, функциональных изменений миокарда, а также анализа данных клинических фармакологических исследований была сформулирована теория, что в основе патофизиологии СН лежат два процесса: систолическая и диастолическая дисфункция миокарда. Ввиду гетерогенности СН необходима разработка методов дифференциальной диагностики разных типов данной патологии для обеспечения адекватной оценки рисков и пациент-ориентированной терапии. Принимая во внимание объективность, воспроизводимость и высокую чувствительность биомаркеров повреждения, воспаления и ремоделирования миокарда, именно эти параметры могут быть использованы для данных целей. К настоящему времени, благодаря многочисленным исследованиям, было выявлено множество био-ориентированных молекул, таких как sST2, Gal-3, GDF-15, FABP, IGFBP, микроРНК, нуклеиновая кислота, некоторые из которых по своей чувствительности и специфичности превосходят используемые сегодня натрийуретические пептиды и высокочувствительные тропонины и уже внедряются в клиническую практику. В то же время целесообразно проведение дополнительных проспективных исследований для более объективной оценки их диагностической значимости и возможности применения в рамках рутинной диагностики и прогноза СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, sST2, Gal-3, GDF-15, FABP.

Отношения и деятельность: нет.

ООО Международный медицинский центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург, Россия.

Серезина Е. К.* — врач-терапевт, аспирант, ORCID: 0000-0003-4239-9550, Обрезан А. Г. — главный врач, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

ИФР — инсулиноподобный фактора роста, ДД — диастолическая дисфункция, КТ-1 — кардиотропин-1, ЛЖ — левый желудочек, микроРНК — микроРНК, нуклеиновая кислота, ОЖК — окисление жирных кислот, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, FABP — цитоплазматические протеины, связывающие жирные кислоты, Gal-3 — галектин-3, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, H-FABP — кардиоспецифичный цитоплазматический протеин, hs-cTn — высокочувствительный тропонин, IGFBP — белок, связывающий инсулиноподобный фактора роста, NT-proBNP — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, PPAR-α — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами альфа, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа.

Рукопись получена 17.05.2020

Рецензия получена 20.06.2020

Принята к публикации 29.06.2020



Для цитирования: Серезина Е. К., Обрезан А. Г. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3914. doi:10.15829/1560-4071-2021-3914

New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types

Serezina E. K., Obrezan A. G.

Heart failure (HF) is a global pandemic that is steadily increasing in prevalence. Currently, based on the left ventricular ejection fraction, three types of HF are distinguished. A theory was created that the HF pathophysiology is based on two processes: systolic and diastolic myocardial dysfunction. Due to the heterogeneity of HF, it is necessary to develop methods for differential diagnosis of its types to ensure adequate risk assessment and patient-centered therapy. Taking into account the objectivity, reproducibility, and high sensitivity of biomarkers of injury, inflammation, and myocardial remodeling, these parameters can be used for these purposes. To date, many biological molecules have been identified, such as sST2, Gal-3, GDF-15, FABP, IGFBP, micro-ribonucleic acid, sensitivity and specificity of which are superior to natriuretic peptides and high sensitivity troponins used today, and are already being introduced into clinical practice. At the same time, it is advisable to conduct additional prospective studies for a more objective assessment of diagnostic significance and the potential of its use in routine diagnosis and prognosis of heart failure.

Key words: heart failure, biomarkers, sST2, Gal-3, GDF-15, FABP.

Relationships and Activities: none.

LLC International Medical Center SOGAZ, St. Petersburg, Russia.

Serezina E. K.* ORCID: 0000-0003-4239-9550, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Corresponding author: zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Received: 17.05.2020 **Revision Received:** 20.06.2020 **Accepted:** 29.06.2020

For citation: Serezina E. K., Obrezan A. G. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3914. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3914

Сердечная недостаточность (СН) — это глобальная пандемия, поражающая по меньшей мере 26 млн человек во всем мире, и ее распространенность растет. В настоящее время в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) принято различать следующие типы СН: СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и СН со сниженной ФВ (СНнФВ). Следует отметить, что существенную часть пациентов с СН составляют больные с СНсФВ [1]. При этом в ходе изучения структурных, функциональных изменений миокарда, а также анализа данных клинических фармакологических исследований была разработана теория, что в основе патофизиологии СН любого типа лежат два процесса: систолическая и диастолическая дисфункция (ДД) миокарда. Ввиду гетерогенности патофизиологии СН необходима разработка методов дифференциальной диагностики разных типов СН для обеспечения адекватной оценки рисков и пациент-ориентированной терапии. Принимая во внимание объективность, воспроизводимость и высокую чувствительность биомаркеров повреждения, воспаления и ремоделирования миокарда, эти параметры могут быть использованы для данных целей. Действительно, в основе миокардиальной дисфункции лежат такие механизмы, как повреждение и апоптоз кардиомиоцитов, хроническое воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда, регулирующиеся сигнальными молекулами, что составляет основу их использования в качестве биомаркеров активности описанных процессов [2]. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных поиску новых биомаркеров СН, был достигнут лишь ограниченный прогресс в контексте их внедрения в повседневную клиническую практику.

В настоящее время для диагностики СН широко используются лишь три биомаркера: натрийуретический пептид (NT-proBNP) и высокочувствительный тропонин I и T (hs-cTn I, hs-cTn T). NT-proBNP синтезируется клетками головного мозга, сосудов и в наибольшей степени кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда вследствие перегрузки давлением, что отражает факт и степень СН. Высокочувствительные тропонины, являющиеся маркерами повреждения миокарда, высвобождаются при гибели кардиомиоцитов [3], в т.ч. провоцируемой их перегрузкой при СН. Однако данные биомаркеры не могут быть корректно использованы в дифференциальной диагностике различных типов СН. Ввиду вышесказанного, в последнее время проводится множество исследований, посвященных поиску новых биомаркеров данной патологии. Рассмотрим некоторые наиболее актуальные из них.

Одним из патофизиологических механизмов, лежащих в основе СН, является хроническое воспаление и как следствие фиброз миокарда [2]. Все боль-

ше новых биологически активных молекул, участвующих в регуляции синтеза коллагена, повышенной пролиферации фибробластов и ремоделирования миокарда, описывается в последнее время. Наиболее перспективными из них в рамках диагностики СН и ее дифференциации на СНсФВ и СНнФВ являются растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа (sST2), галектин-3 (Gal-3), микроРНК (mi-RNA) и кардиотропин-1 (КТ-1).

Растворимый sST2

ST2 является членом семейства рецепторов к интерлейкину-1 и состоит из двух изоформ, трансмембранной (ST2L) и растворимой циркулирующей формы (sST2). Взаимодействие интерлейкина-33 с ST2L замедляет процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, поддерживая сохранение систолической и диастолической функции ЛЖ [4]. Уровень растворимого ST2 в сыворотке (sST2) значимо увеличивается при растяжении миокарда, повышенном давлении наполнения ЛЖ и СН [5]. С 2013г sST2 включен в рекомендации ACCF/ANA 2013г для стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН [6]. По данным ряда исследований, выявлена положительная корреляция между sST2, NT-proBNP и ФВ ЛЖ, что подтверждает значимость данного биомаркера в диагностике и клиническом прогнозе СН [7]. Однако данные о корреляции уровня sST2 с проявлениями ДД противоречивы [8]. Ввиду вышесказанного, необходимо проведение дальнейших исследований для определения возможной роли данного маркера в дифференциальной диагностике разных типов СН.

Галектин-3 (Gal-3)

По данным ряда исследований, повышение уровня Gal-3 коррелирует с увеличением степени периваскулярного и миокардиального фиброза, а также с ухудшением прогноза СН [9]. Более того, de Boer RA, et al. показали, что данный биомаркер является лучшим прогностическим предиктором СН, чем такие традиционные молекулы как С-реактивный белок и NT-proBNP [10]. Кроме того, было обнаружено, что Gal-3 участвует не только в адгезии, росте и пролиферации фибробластов, но и в механизмах проапоптоза и хронического воспаления [5]. В настоящее время выявлено нарастание концентрации данного биомаркера в крови с возрастом, что позволяет предположить его вклад в реализацию механизмов старения миокарда. Кроме того, это же исследование выявило стойкую корреляцию между Gal-3 и эхокардиографическими параметрами ДД ЛЖ, что позволяет рассматривать его как новый достоверный биомаркер СН [11].

МикроРибонуклеиновая кислота (микроРНК)

В настоящее время известно, что такие сигнальные молекулы, как sST2, Gal-3 и интерлейкин-1 реализуют свое сигнальное действие, следствием

которого является фиброз миокарда, путем регуляции окисления жирных кислот (ОЖК) на эпигенетическом уровне через систему микроРНК [12]. По данным отдельных исследований, нарушение ОЖК в кардиомиоцитах приводит к ДД миокарда и этот патологический эффект устраняется при восстановлении корректности процесса ОЖК [13]. Было выявлено различие в концентрации свободных жирных кислот в плазме у пациентов с разными типами СН. Так, у пациентов с СНнФВ количество свободных жирных кислот, как правило, было больше, чем у пациентов с СНпФВ и СНсФВ, что свидетельствует о различиях в механизмах нарушения энергетики между подтипами СН [14]. Кроме того, была исследована связь между различными микроРНК, степенью фиброза миокарда и ремоделированием сердца [15].

В настоящее время проведено много исследований, по данным которых как плазматические, так и плазменные микроРНК за счет своей стабильности показали себя надежными биомаркерами СН, а эффективность диагностики при их помощи не уступает таковой при использовании эталонного NT-proBNP [16].

Более того, недавно были выявлены новые молекулы микроРНК как перспективные биомаркеры, позволяющие не только диагностировать, но и дифференцировать СНнФВ от СНсФВ: микроРНК -125a-5p, -183-3p, -190a, -193b-3p, -193b-5p, -211-5p, -494, -545-5p, -550a-5p, -638, -671-5p, -1233, -3135b, -3908 и -5571-5p. В заключение следует отметить, что использование комбинации микроРНК и NT-proBNP повышает чувствительность и специфичность диагностики и дифференциации СН [17, 18].

Кардиотропин-1 (КТ-1)

КТ-1 является цитокином, который в кардиомиоцитах и фибробластах сердца участвует в клеточном ответе на механическое (растяжение желудочка), гуморальное (ангиотензин II, альдостерон, катехоламины), метаболическое (глюкоза, инсулин) воздействие и гипоксический стресс. При остром стрессе КТ-1 способствует выживанию клеток. Однако, если стрессовые сигналы сохраняются, хроническая активация КТ-1 приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а в последствии к дисфункции ЛЖ [19]. Современные исследования сообщают о положительной корреляции данного биомаркера и повышенного индекса массы миокарда ЛЖ [20]. КТ-1 также экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и оказывает прямые вазальные эффекты, что приводит к атерогенезу, сосудистой дисфункции, артериальной ригидности и повышению артериального давления [19].

Относительно ассоциаций КТ-1 и СН известно, что уровни КТ-1 в плазме коррелируют со степенью систолической дисфункции у пациентов с СН. Он по-

вышен у пациентов с диастолической СН и положительно коррелирует с давлением наполнения ЛЖ [19]. Кроме того, уровни КТ-1 достоверно предсказывают СН у пациентов с артериальной гипертензией: концентрация данного биомаркера положительно коррелирует с NT-proBNP и отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ [19]. КТ-1 является предиктором смертности при хронической СН, независимо как от этиологии, так и от BNP [19].

Другим патофизиологическим механизмом, лежащим в основе СН, является хроническое воспаление, активность которого регулируется множеством биологически активных молекул. Рассмотрим наиболее чувствительные и специфичные из них.

Фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15)

GDF-15 — цитокин, ингибирующий макрофаги и участвующий в регуляции гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов, продукция которого увеличивается при гипоксии и перегрузке давлением. Было показано, что точность диагностики, определения рисков и прогноза СН при помощи GDF-15 сопоставима с таковой при использовании NT-proBNP [21]. Li J, et al. показали, что более высокий уровень GDF-15 в плазме был связан с поздними классами СН (по классификации NYHA, ACCF/АНА) и со снижением ФВ ЛЖ. Более того, выявлено, что уровни GDF-15 были более значительно увеличены у пациентов с СНнФВ по сравнению с пациентами СНсФВ и СНпФВ, поэтому данный биомаркер может быть использован в дифференциальной диагностике типов СН [22]. Помимо уровня GDF-15 в дифференциальной диагностике типов СН могут быть использованы и иные биомаркеры, объединяемые, например, в нижеследующем уравнении: (С-реактивный белок + GDF-15 + sST2) / NT-proBNP [23].

Повышенный уровень GDF-15 коррелирует с такими параметрами ДД ЛЖ, как индекс массы миокарда ЛЖ, индекс объема левого предсердия и соотношение E/e' [24]. Помимо диагностических возможностей этот биомаркер может быть использован для скрининга и оценки риска развития ДД ЛЖ у пожилых, а также для повышения точности диагностики бессимптомной ДД ЛЖ [25].

Пентраксин-3

Пентраксин-3 является белком острой фазы воспаления, который вырабатывается клетками иммунной системы, адипоцитами, гладкими миоцитами и фибробластами. Он участвует в развитии таких патологических процессов, как хроническое воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция (и как следствие — артериальная гипертензия), а также ремоделирование миокарда. Исследования показали, что данный биомаркер превосходит по точности диагностики нарушений диастолической функции миокарда иных представителей своего семейства (например, высокочувствительный С-реактивный

белок) и поэтому может быть использован для диагностики ранней СН [26]. Однако пока не вполне доказана значимость пентраксина-3 в дифференциальной диагностике типов СН, а также клинического прогноза, что требует проведения дополнительных исследований.

Цитоплазматические протеины, связывающие жирные кислоты (FABP)

Среди новых маркеров миокардиального повреждения следует выделить семейство FABP. Они участвуют в клеточном метаболизме жирных кислот, обратимо связывая и транспортируя длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты из клеточных мембран в митохондрии [27]. Кроме того, данные протеины участвуют в регуляции процессов роста и пролиферации клеток и могут активировать рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR). Поэтому FABP играют функциональную роль в липидном обмене и энергетическом гомеостазе [28]. Изучение представителей данного семейства — кардиоспецифичного цитоплазматического протеина, связывающего жирные кислоты H-FABP (Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein) и подтипа FABP4 — позволили выявить положительные корреляции между этими белками и такими маркерами повреждения миокарда и СН, как NT-proBNP и hs-cTn [29]. Рассмотрим подробнее данные новые биомаркеры повреждения миокарда и возможность их применения в диагностике указанной кардиальной патологии.

H-FABP

H-FABP присутствует в цитоплазме кардиомиоцитов и быстро высвобождается в ответ на повреждение сердца [30]. При этом он быстрее, чем hs-cTn, высвобождается из клеток в системный кровоток из-за его небольшого размера, свободной цитоплазматической локализации и, предположительно, кратковременного увеличения проницаемости сарколеммных мембран [31]. Интересно, что прогностическая способность H-FABP представляется более точной, чем уровни hsTn. Это также относится к пациентам с подозрением на острый коронарный синдром, но с отрицательным показателем тропонина [32]. Кроме того, при хронической СН наблюдается постоянное повреждение миокарда и поэтому, подобно hsTn, H-FABP повышается у пациентов с данной патологией и будет являться потенциальным биомаркером повреждения миокарда [33]. Во многих исследованиях была продемонстрирована положительная корреляция между H-FABP и hs-cTn, кроме того, некоторые авторы заявляют о дополнительных преимуществах сочетания H-FABP с hs-cTn в рамках ранней диагностики повреждения миокарда [28].

Важно отметить, что на уровни H-FABP также влияют физические упражнения, уровни липидов в плазме и агонисты рецепторов, активируемых пе-

роксисомными пролифераторами (PPAR- α); следовательно, его внутриклеточные уровни зависят от метаболических возможностей кардиомиоцитов. Таким образом, плазменный H-FABP является маркером не только повреждения, но и метаболического статуса миокарда [15]. Можно предположить, что соотношение H-FABP/тропонин в плазме также отражает информацию о метаболической функции кардиомиоцитов у пациентов с СН.

Кроме изложенного, обращает внимание связь повышенного H-FABP со снижением деформационных свойств миокарда правого желудочка. Недавно была продемонстрирована сильная корреляция этого маркера с риском возникновения серьезных осложнений и смертности. Так, даже несмотря на отсутствие проспективных исследований в данной области, в Руководстве ESC 2019г по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии упоминается использование H-FABP для стратификации рисков и прогноза [34].

Данные об использовании данного биомаркера для дифференциальной диагностики СН весьма противоречивы. Так, Kutsuzawa D, et al. отметили, что уровни H-FABP в сыворотке не различались у пациентов с СНсФВ и СНнФВ [33], в то время как Dalos D, et al. наблюдали экспоненциальное повышение уровня H-FABP с уменьшением ФВ ЛЖ [35].

О возможности использования данного биомаркера для клинического прогноза проведено небольшое количество исследований, среди которых следует отметить, что Kutsuzawa D, et al. наблюдали независимую корреляцию более высоких уровней H-FABP и возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ [33].

FABP4 или адипоцитный FABP

Адипоцитный FABP экспрессируется в метаболически активных жировых клетках. Он, так же как и другие пептиды семейства FABP, участвует в метаболизме жирных кислот, липидов и эйкозаноидов, а также в регуляции липидного обмена. Кроме того, FABP4 экспрессирован и в макрофагах, поэтому он принимает участие в развитии атеросклероза как через механизм нарушения липидного обмена, так и путем поддержания хронического воспаления в интимах сосудов [36].

Интересно, что на модели атеросклероза у животных с дефицитом аполипопротеина Е было показано предупреждение образования и развития атеросклеротических бляшек при фармакологическом ингибировании FABP4 [37].

В последние годы были выявлены связи повышенного уровня FABP4 с гипертрофией ЛЖ, вызванной перегрузкой давлением, а также систолической и ДД [38]. Ремоделирование сердца, связанное с активностью FABP4, и сердечная дисфункция могут непосредственно способствовать развитию СН.

Liu N, et al. показали, что концентрации FABP4 в сыворотке значительно выше у пациентов с СН, чем у субъектов без нее, и эта ассоциация увеличивалась с приростом тяжести СН [39].

Кроме того, FABP4 положительно коррелирует с сывороточными уровнями NT-proBNP, а также со всеми параметрами эхокардиографического исследования, и особенно — с ФВ ЛЖ. Интересно, что при компенсации СН за время госпитализации концентрации данных биомаркеров значимо снижались [40]. Более того, авторы предложили FABP4 в качестве независимого фактора риска СН [39].

Учитывая вышеизложенное, фармакологическое ингибирование активности этого пептида или снижение его уровня в крови может рассматриваться как потенциальный терапевтический подход для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и СН. В настоящее время синтезированы нейтрализующие антитела к FABP4, а также целый ряд его ингибиторов, и ведутся лабораторные и клинические испытания, определяющие их эффективность и безопасность.

Таким образом, FABP4, секретируемый из жировой ткани или макрофагов и кардиомиоцитов, влияет на сердечную функцию и может выступать маркером СН, однако лежащие в основе патофизиологии молекулярные механизмы, с помощью которых FABP4 регулирует функцию кардиомиоцитов, требуют дополнительного изучения. В настоящее время проводятся дополнительные исследования, посвященные возможности применения семейства FABP в диагностике кардиальной патологии.

Инсулиноподобный фактор роста-связывающие белки (IGFBP)

Из метаболических биомаркеров СН обращают на себя внимание системы инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и ИФР-связывающих белков (IGFBP), регулирующие ремоделирование сердца,

сократимость миокарда и функции сосудистой системы и, следовательно, участвующие в механизмах появления и развития СН. На данный момент наиболее изучены такие представители семейства, как IGFBP-1, IGFBP-2 и IGFBP-7. Была выявлена положительная корреляция между увеличением концентрации данных веществ, степенью тяжести СН и клиническим прогнозом пациентов, которая оценивалась по уровню тропонинов и натрийуретических пептидов [41]. Кроме того, обнаружена связь IGFBP-7 с ДД ЛЖ и с повышенным отложением коллагена, что позволяет рассматривать данную молекулу в качестве маркера HFrEF [42]. Однако механизмы влияния и клиническая значимость данных биомаркеров не вполне изучены и требуют проведения дополнительных исследований.

Таким образом, благодаря многочисленным исследованиям, посвященным поиску новых лабораторных показателей СН, были обнаружены молекулы, обладающие большей чувствительностью и специфичностью, чем уже давно входящие в стандарты диагностики. Кроме того, данные биомаркеры могут быть использованы в дифференциальной диагностике разных типов СН и в персонифицированном прогнозе пациентов. В настоящее время проводится поиск возможностей фармакологической коррекции активности некоторых из них с целью замедления процессов ремоделирования миокарда. Однако необходимо проведение дополнительных проспективных исследований для более объективной оценки их диагностической значимости и возможности применения в рамках рутинной диагностики и прогноза СН.

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

Литература/References

- Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub5.
- Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFrEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2322. doi:10.3390/ijms20092322.
- Yan I, Börschel CS, Neumann JT, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels and Prediction of Heart Failure: Results From the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail*. 2020;8(5):401-11. doi:10.1016/j.jchf.2019.12.008.
- Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2017;73(1):41-48. doi:10.1080/00015385.2017.1325617.
- Mocan M, Mocan Hognogi LD, Anton, FP, et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Dis Markers*. 2019;2019:7583690. doi:10.1155/2019/7583690.
- Solomon SD, Zile M, Pleske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-95. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Dattagupta A, Immaneni S. ST2: current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
- Serezhina EK, Obrezan AG. Biomarkers of myocardial damage and remodeling in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;10(1):23-6. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. *Российский медицинский журнал. "Медицинское обозрение"*. 2019;10(1):23-6.
- Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (cardiotrophin-1)-Gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73(3):602-611. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
- De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43(1):60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
- Keng BMH, Gao F, Ewe SH, et al. Galectin-3 as a candidate upstream biomarker for quantifying risks of myocardial ageing. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):1068-1076. doi:10.1002/ehf2.12495.
- Chen YT, Wong LL, Liew OW, et al. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. *Cells*. 2019;8(12):1651. doi:10.3390/cells8121651.
- Choi YS, de Mattos AB, Shao D, et al. Preservation of myocardial fatty acid oxidation prevents diastolic dysfunction in mice subjected to angiotensin II infusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;100:64-71. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.09.001.
- Mraz M, Malinova K, Mayer J, et al. MicroRNA isolation and stability in stored RNA samples. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(1):1-4. doi:10.1016/j.bbrc.2009.09.061.

15. Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(4):246-63. doi:10.1080/10408363.2018.1460576.
16. Wong LL, Zou R, Zhou L, et al. Combining Circulating MicroRNA and NT-proBNP to Detect and Categorize Heart Failure Subtypes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1300-1313. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.060.
17. Chen F, Yang J, Li Y, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2018;59:209-14. doi:10.1016/j.hjc.2017.10.002.
18. Guo M, Luo J, Zhao J, et al. Combined use of circulating miR-133a and NT-proBNP improves heart failure diagnostic accuracy in elderly patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:8840-8. doi:10.12659/MSM.911632.
19. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):897-913. doi:10.5114/aoms.2016.58664.
20. Berezin AE. Prognostication in Different Heart Failure Phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. *J Circ Biomark*. 2016;5:6. doi:10.5772/62797.
21. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(2):599-614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311.
22. Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2018;24:4992-4999. doi:10.12659/msm.910671.
23. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, et al. Biomarkers for characterization of heart failure — Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;227:272-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.110.
24. Wu CK, Su M, Wu, YF, Hwang, et al. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Clin Med*. 2018;7(11):427. doi:10.3390/jcm7110427.
25. Meluzin J, Tomandl J. Can biomarkers help to diagnose early heart failure with preserved ejection fraction? *Dis Markers*. 2015;2015:426045. doi:10.1155/2015/426045.
26. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental Prognostic Significance of the Elevated Levels of Pentraxin 3 in Patients With Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000928. doi:10.1161/jaha.114.000928.
27. Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: a systemic review. *Clin Chim Acta*. 2017;474:44-53. doi:10.1016/j.cca.2017.09.007.
28. Rezar J, Gschwandtner D, Felder TK, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med*. 2020;9(1):164. doi:10.3390/jcm9010164.
29. Ho SK, Wu YW, Tseng WK, et al. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):14410. doi:10.1038/s41598-018-32210-x.
30. Liebetrau C, Nef HM, Dörr O, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart*. 2014;100(8):652-7. doi:10.1136/heartjnl-2013-305253.
31. Iida M, Yamazaki M, Honjo H, et al. Predictive value of heart-type fatty acid-binding protein for left ventricular remodelling and clinical outcome of hypertensive patients with mild-to-moderate aortic valve diseases. *J Hum Hypertens*. 2007;21(7):551-7. doi:10.1038/sj.jhh.1002195.
32. Jo MS, Lee J, Kim SY, et al. Comparison between creatine kinase MB, heart-type fatty acid-binding protein, and cardiac troponin T for detecting myocardial ischemic injury after cardiac surgery. *Clinica Chimica Acta*. 2018;488:174-8. doi:10.1016/j.cca.2018.10.040.
33. Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2012;60(6):454-61. doi:10.1016/j.jicc.2012.06.006.
34. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
35. Dalos D, Spinka G, Schneider M, et al. New Cardiovascular Biomarkers in Ischemic Heart Disease — GDF-15, A Probable Predictor for Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2019;8(7):924. doi:10.3390/jcm8070924.
36. Furuhashi, M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):216-232. doi:10.5551/jat.48710.
37. Çimen I, Kocatürk B, Koyuncu S, et al. Prevention of atherosclerosis by bioactive palmitoleate through suppression of organelle stress and inflammasome activation. *Sci Transl Med*. 2016;8(358):358ra126. doi:10.1126/scitranslmed.aaf9087.
38. Zhang J, Qiao C, Chang L, et al. Cardiomyocyte Overexpression of FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157372. doi:10.1371/journal.pone.0157372.
39. Liu M, Zhou M, Bao Y, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels are independently associated with heart failure. *Clinical Science*. 2013;124(2):115-22. doi:10.1042/CS20120004.
40. Cabre A, Valdovinos P, Lazaro I, et al. Parallel evolution of circulating FABP4 and NT-proBNP in heart failure patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):72. doi:10.1186/1475-2840-12-72.
41. Brankovic M, Akkerhuis KM, Mouthaan H, et al. Cardiometabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHIFT study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3954-3964. doi:10.1210/je.2018-01241.
42. Barroso MC, Kramer F, Greene SJ, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-7: potential novel biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):199. doi:10.1186/s12872-016-0376-2.

Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка?Илов Н. Н.^{1,2}, Пальникова О. В.², Стомпель Д. Р.², Николаева Е. В.², Нечепуренко А. А.²

Согласно действующим клиническим рекомендациям, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с сердечной недостаточностью определяется по величине фракции выброса левого желудочка. Мы считаем, что стратификация риска, а значит и выбор тактики ведения пациента, должны основываться на результатах современных диагностических методик, ставящих своей целью выявление анатомического и электрофизиологического субстрата ВСС. Поэтому одной фракции выброса левого желудочка недостаточно для решения таких задач. В данном обзоре представлен анализ актуальных научных исследований по поиску новых предикторов ВСС. К числу наиболее перспективных направлений такого диагностического поиска можно отнести выявление электрокардиологических маркеров фатальных желудочковых аритмий, использование современных ультразвуковых (тканевой доплер, технология двумерной деформации) и магнитно-резонансных томографических методик (с отсроченным контрастированием препаратами гадолиния, T1-картирование). Обсуждается значение электрофизиологического исследования в верификации риска ВСС. На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод о том, что только комбинированная оценка разных факторов способна существенно увеличить диагностическую ценность прогностической модели и улучшить первичную профилактику ВСС.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, кардиовертер-дефибриллятор, предиктор, стратификация риска, субстрат внезапной сердечной смерти.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. профессору Ардашеву А. В. за ценные советы и рекомендации по оформлению статьи.

¹ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань, Россия.

Илов Н. Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Пальникова О. В. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4476-5174, Стомпель Д. Р. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Николаева Е. В. — зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-5701-2449, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nikolay.ilov@gmail.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ЖНПС — желудочковые нарушения ритма сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — late gadolinium enhancement, TrTe — интервал от максимального значения до окончания Т волны.

Рукопись получена 08.06.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 12.08.2020



Для цитирования: Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р., Николаева Е. В., Нечепуренко А. А. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959

Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient?Ilov N. N.^{1,2}, Palnikova O. V.², Stompel D. R.², Nikolaeva E. V.², Nечepurenko A. A.²

According to current clinical guidelines, the risk of sudden cardiac death (SCD) in patients with heart failure is specified by left ventricular (LV) ejection fraction (EF). We believe that risk stratification and choice of patient management tactics should be based on modern diagnostic techniques aimed at identifying the anatomical and electrophysiological substrate of SCD. Therefore, LVEF alone is not enough to solve such problems. This review presents an analysis of current research on the novel predictors of SCD. The most promising areas include the identification of electrocardiological markers of fatal ventricular arrhythmias, modern ultrasound and magnetic resonance imaging techniques. The importance of electrophysiological tests in the verification of SCD risk is discussed. Based on the literature analysis, we can conclude that only a combination of different factors can significantly increase the diagnostic value of prognostic model and improve the primary prevention of SCD.

Key words: heart failure, sudden cardiac death, cardioverter-defibrillator, predictor, risk stratification, sudden cardiac death substrate.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors are grateful to professor A. V. Ardashev for valuable advice and recommendations on the paper design.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

Ilov N. N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Palnikova O. V. ORCID: 0000-0002-4476-5174, Stompel D. R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Nikolaeva E. V. ORCID: 0000-0001-5701-2449, Nечepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

Received: 08.06.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 12.08.2020

For citation: Ilov N. N., Palnikova O. V., Stompel D. R., Nikolaeva E. V., Nechepurenko A. A. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left

ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3959. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3959

За последние годы в Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) выросла вдвое (с 4,9% в 1998г до 10,2% в 2014г). Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, в начале XXIв распространенность ХСН любого функционального класса в европейской части Российской Федерации составила 7,0%, а тяжелой ХСН 3-4 функциональных классов — 2,1% [1].

Валидизировать реальную распространенность сердечной недостаточности (СН) крайне трудно и связано это не только с нерешенными вопросами организации систем здравоохранения, но и с методологическими подходами к верификации этого состояния. Традиционно СН классифицируют в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — основного показателя систолической функции ЛЖ. Пациентов, имеющих клинические проявления синдрома, разделяют на группы ХСН с низкой ФВ (<40%, СНнФВ), с промежуточной ФВ (от 40 до 49%) и с сохраненной ФВ ($\geq 50\%$) [2].

Не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, а именно, СНнФВ, и риском внезапной сердечной смерти (ВСС), в генезе которой доминируют гемодинамически значимые желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) [3]. Именно ВСС наряду с критической декомпенсацией сердечной деятельности является основной причиной смерти пациентов с СН [4] и предопределяет 15-20% всех летальных случаев [3].

Согласно действующим клиническим рекомендациям значения ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ соответствуют высокому риску ВСС и таким пациентам следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор (КД) [5, 6]. На практике клиницисты сталкиваются с несоответствием между этим “эталонным” значением и диагнозом СНнФВ, который устанавливается при ФВ ЛЖ <40%. По этой причине стратификация риска ВСС у пациентов с СН при “пограничных” значениях ФВ ЛЖ (35-40%) представляет определенные сложности [3].

Учитывая тот факт, что число пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ измеряется миллионами, на первый план выходят экономические вопросы целесообразности имплантации большого числа КД. В связи с этим многие эксперты призывают искать дополнительные факторы риска для определения показаний к имплантации КД в огромной когорте пациентов с ФВ ЛЖ <35%, особенно, в случае неишемического генеза СН [7]. Обсуждаются значимость верификации генетической природы

болезни [8], наличие семейного анамнеза ВСС [9], обмороков неясного генеза [10], неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) [11], отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12] и др. Имеющиеся данные неоспоримо указывают на то, что для реализации аритмогенного сценария ВСС требуются определенные предпосылки — некий субстрат, на выявление которого должна быть ориентирована любая методика, ставящая целью стратификацию риска ВСС [3].

Анатомический и электрофизиологический субстрат ВСС

Инициация и поддержание фатальных ЖНРС у пациентов с СН возможны только при наличии анатомического субстрата (гипертрофия миокарда, постинфарктный кардиосклероз, фиброз) и определенных предрасполагающих электрофизиологических условий (повышенный автоматизм, триггерная активность, дисперсия рефрактерных периодов) [6].

В основе клеточного ремоделирования при гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) лежит снижение плотности натриевых и калиевых каналов, приводящее к уменьшению концентрации внутриклеточного калия и удлинению фазы реполяризации. Формирующееся снижение экспрессии мембранного белка коннексина 43 и появление полей фиброза обуславливает интерстициальное ремоделирование миокарда, влияющее на фазу деполяризации [13]. Увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) снижает резерв коронарного кровотока, повышая потребность миокарда в кислороде, ухудшает наполнение и сократимость ЛЖ. В итоге при ГЛЖ создаются условия как для re-entry, так и для фокальных механизмов формирования ЖНРС, а ММЛЖ, по мнению ряда авторов, может выступать в качестве самостоятельного предиктора ВСС [14].

Миокардиальный фиброз является важнейшим компонентом аритмогенеза как в случае верифицированной ишемии миокарда, так и при неишемической кардиомиопатии [7, 11]. Возникающая вследствие острой ишемии и/или активного воспаления травма кардиомиоцитов инициирует структурное и функциональное ремоделирование миокарда с исходом в гипертрофию и/или замещение экстрацеллюлярного матрикса соединительной тканью [15]. Формируются зоны “медленного” проведения (функциональной блокады проведения), повышенного автоматизма и дисперсии рефрактерности миокарда. Такая электрофизиологическая анизотропия в ко-

нечном итоге создает условия для возникновения и поддержания ЖНРС [16].

Электрическая активность кардиомиоцитов связана с формированием трансмембранного потенциала действия за счет трансмембранного движения ионов через потенциал-зависимые натриевые, кальциевые и калиевые каналы. Дисфункция этих белковых каналов может приводить к удлинению или укорочению продолжительности потенциала действия и повышать риск развития жизнеопасных аритмий [6]. СН может приводить к ремоделированию ионных каналов, равно как и сами каналопатии могут приводить к развитию СН [17].

Поиск субстрата ВСС: электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) — рутинно используемая методика регистрации электрической активности сердца, благодаря которой можно получить представление о характере процессов деполяризации и реполяризации в миокарде, а значит, установить наличие электрофизиологического субстрата ЖНРС.

При изменении продолжительности деполяризации и/или реполяризации формируется электрическая гетерогенность миокарда — основа летальных желудочковых аритмий [12]. О появлении такой дисперсии рефрактерных периодов в разных участках миокарда можно судить по регистрации на ЭКГ удлинённого или укороченного скорректированного интервала QT [18].

Доказав тесную взаимосвязь между удлинённым интервалом QT и риском ВСС, авторы исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) продемонстрировали, что из всех компонентов этого интервала (начало-пик R волны, пик-окончание R волны, сегмент ST, начало-пик T волны, пик-окончание T волны) самую большую прогностическую информацию предоставляет интервал от начала до максимального значения волны T [19].

Результаты крупного метаанализа, проведенного Tse G, et al. (2017), указывают на важность измерения интервала от максимального значения до окончания T волны (TpTe) [20]. Исследовательская группа Ochsner cardiac electrophysiology group, изучив данные больных с КД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС (ФВ ЛЖ <35%), пришла к заключению о том, что по интервалу TpTe независимо от других факторов можно прогнозировать вероятность развития ЖТ и ВСС [21].

В 1994г Rosenbaum D, et al., выполняя электрофизиологическое исследование (ЭФИ), впервые сообщили о связи между восприимчивостью миокарда к развитию ЖНРС и изменением вектора и амплитуды T волны на ЭКГ, названными впоследствии альтернативой T волны [22]. В настоящее время известно, что эти изменения на ЭКГ появ-

ляются вследствие нарушения транспорта кальция саркоплазматического ретикула и/или неполного восстановления активности одного или нескольких ионных каналов во время реполяризации. Возникающая дискордантная альтернатива образует субстрат, создающий условия для блока проведения импульса; при этом активация круга ре-ентри может быть легко инициирована экстрасистолой [23]. Доказанной является связь ВСС с едва уловимыми изменениями зубца T на микроскопическом, или микровольтном, уровне (микровольтная альтернатива T волны), для выявления и анализа которых применяются сложные сигнал-преобразующие методики [24], что не позволяет сделать эту методику рутинной.

Обсуждается клиническое значение ранней реполяризации желудочков, которая может свидетельствовать об имеющемся дисбалансе между деполяризацией и реполяризацией в миокардиальных структурах базальных отделов и верхушки сердца. Описаны случаи этого ЭКГ-феномена у пациентов с перенесённой идиопатической фибрилляцией желудочков, высказываются предположения об ассоциации ранней реполяризации желудочков с риском ЖНРС в будущем, особенно, у ишемических пациентов [25].

Диагностика ГЛЖ по ЭКГ основывается на выявлении вольтажных признаков, имеющих относительно низкую чувствительность и достаточно высокую специфичность [26]. ЭКГ, действительно, уступает в чувствительности эхокардиографической (ЭхоКГ) диагностике ГЛЖ, но имеются данные о сопоставимом и независимом прогностическом значении этих методик для стратификации риска ВСС. Narayanan K, et al. (2014), вопреки традиционному мнению, предположили, что применимо к риску ВСС ЭКГ критерии ГЛЖ стоит рассматривать в качестве самостоятельного маркера нежелательного электрического ремоделирования миокарда, а не относиться к ним как к недостаточно чувствительному индикатору повышенной ММЛЖ [27].

Группа исследователей из Финляндии, изучив разные вольтажные критерии ГЛЖ у большой когорты пациентов, подвергнутых проспективному исследованию, доказала наличие корреляции между риском ВСС и количественными значениями индексов Соколова-Лайона, Корнелла и Пегуэро-Ло Прести [14]. Был показан высокий риск ВСС при одновременной ЭКГ-верификации ГЛЖ в соответствии с индексами Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5(V6)} \geq 35$ мм) и Корнелла ($S_{V3} + R_{aVL} > 20$ мм у женщин и > 28 мм у мужчин).

ЭКГ-маркером субстрата ВСС у больных с СН могут быть поздние потенциалы желудочков, регистрируемые на сигнал-усредненной ЭКГ [28]. В исследовании Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

(MUSTT) выявление этих патологических сигналов у пациентов с ишемической болезнью сердца и ФВ ЛЖ <30% ассоциировалось с высокой аритмической смертностью.

При несомненной ценности каждого из вышеописанных ЭКГ критериев, большую диагностическую ценность приобретает их сочетание у одного пациента. Исследование Oregon Sudden Unexpected Death Study показало, что использование нескольких ЭКГ предикторов в кумулятивной шкале оценки риска ВСС существенно улучшает прогностические возможности этой модели. Было продемонстрировано, что выявление 4 и более патологических ЭКГ признаков (частота сердечных сокращений в покое >75 в мин, ГЛЖ, смещение переходной зоны влево, QTc, смещение электрической оси сердца, удлинение TrTe) увеличивает риск ВСС в 20 раз и не связано с ФВ ЛЖ, т.е. может применяться для стратификации риска ВСС даже при ФВ ЛЖ >35% [29].

Поиск субстрата ВСС: ЭхоКГ

Исторически одной из первых методик, применяемых для визуализации миокарда, не утратившей своей актуальности и по сей день, является трансторакальная ЭхоКГ [30]. Полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые ЭхоКГ-параметры, прежде всего ФВ и ММЛЖ, могут помогать в выявлении пациентов с высоким риском ВСС [31].

Значение величины ФВ ЛЖ для прогноза ВСС было продемонстрировано рядом крупных рандомизированных исследований и в настоящее время активно используется для отбора пациентов на имплантацию КД [11, 12]. В то же время многие эксперты рассматривают ФВ ЛЖ как слишком обобщенный показатель, который может выступать интегральным индикатором общей сердечно-сосудистой смертности, но лишен специфичности в определении риска ВСС [26]. Известно, что лишь 20% от числа всех эпизодов ВСС регистрируются у больных с ФВ ЛЖ <35%. Более того, лишь 3-5% пациентов с КД, имплантированными для первичной профилактики ВСС, получают оправданную жизнеспасующую терапию [32]. Очевидно, что сама по себе ФВ ЛЖ не указывает на существование субстрата в ЛЖ для формирования ЖНРС. Этот показатель лишь позволяет заподозрить наличие такого субстрата [33].

Объемные характеристики камер сердца и толщина их стенок, ММЛЖ могут предоставить ценную информацию о наличии анатомического субстрата ЖНРС [34]. Ценными в решении этой задачи могут быть нарушения кинетики стенок (уменьшение, отсутствие или парадоксальное движение), усиление плотности эхосигнала в области нарушения локальной сократимости, уменьшение толщины стенки и фракции систолического утолщения

стенки в области предполагаемого рубца (фиброза).

Применение новейших ЭхоКГ методов исследования движения миокарда в реальном времени (тканевого доплера, технологии двухмерной деформации) улучшает точность диагностики субстрата ЖНРС и воспроизводимость традиционной ЭхоКГ. Оценка значений продольной, радиальной и циркулярной деформации миокарда, механической дисперсии предоставляют возможность проводить ультразвуковой поиск интерстициального фиброза, предрасполагающего к электрической гетерогенности миокарда [3]. Глобальный продольный стрейн (показатель деформации или относительного изменения длины сегмента миокарда) может выступать в качестве независимого фактора риска аритмических событий у пациентов с ишемией миокарда и даже использоваться для решения вопроса об имплантации КД в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). При комбинированной оценке всех показателей двухмерной деформации чувствительность и специфичность модели в предсказании развития ЖНРС возрастает до 93% и 80%, соответственно [35].

Активно обсуждается использование альтернативных ЭхоКГ предикторов ВСС, которые, между тем, не указывают напрямую на наличие субстрата ЖНРС. К примеру, была показана ассоциация кальциноза митрального кольца с повышенной общей летальностью, кардиоваскулярной смертностью, смертностью вследствие декомпенсации СН и с ВСС [36]. Хотя точного объяснения этому не найдено, предполагается, что этот признак отражает прогрессирование атеросклероза, ответственного за развитие ишемии миокарда, формирование нарушений проводимости и как результат за возникновение желудочковых аритмий. Высказывается мнение о прогностическом значении диаметра левого предсердия, что может объясняться более высоким риском развития ФП и/или формирующейся диастолической дисфункцией [31].

Высказывается мнение, что возникающие при пролапсе митрального клапана раннее преждевременное систолическое движение и смещение назад его створок во время поздней диастолы, в сочетании с аномальной тракцией папиллярных мышц, могут служить механическим триггером желудочковых аритмий [37]. Поэтому ЭхоКГ выявление пролапса и/или предрасполагающего к нему аномального расположения папиллярных мышц должно инициировать диагностический алгоритм поиска и исключения других факторов риска ВСС.

Поиск субстрата ВСС: МРТ сердца

Важное место в визуализации анатомического субстрата ЖНРС занимает методика контрастиро-

вания миокарда с помощью хелатных солей гадолиния и выявления во время МРТ исследования зон отсроченного накопления этого препарата — late gadolinium enhancement (LGE). Будучи инертным внеклеточным агентом, это вещество способно проникать через мембрану кардиомиоцитов только при их повреждении, поэтому при постинфарктном кардиосклерозе и фиброзе любой этиологии возникает повышенное накопление этого контрастного препарата [37].

Применяя специализированные инструменты постпроцессинга возможно отграничить миокардиальный рубец и жизнеспособный миокард, оценить пограничную околорубцовую зону, представляющую наибольшую аритмогенную опасность [38]. Описаны возможности LGE МРТ визуализировать внутри рубцовых зон участки жизнеспособной ткани. Электрофизиологические исследования показали, что в этих зонах могут располагаться критические каналы проведения, ответственные за поддержание ре-ентри ЖТ [39].

Согласно данным Disertori M, et al. (2016) LGE МРТ стоит рассматривать в качестве мощного предиктора ЖНРС у пациентов с СН как ишемической, так и неишемической этиологии [40]. В мета-анализ было включено 2850 пациентов из 19 ранее проведенных клинических исследований, срок наблюдения составил 2,8 лет. Композитная аритмическая конечная точка (эпизод ВСС, устойчивая ЖТ, фибрилляция желудочков или мотивированная КД терапия) была зарегистрирована у 23,9% с позитивным LGE тестированием и лишь у 4,9% лиц с отсутствием накопления гадолиния ($p < 0,0001$).

В некоторых случаях МРТ позволяет верифицировать природу фиброза. Так, постишемические изменения выглядят как участки повышенной интенсивности, распространяющиеся от эндокардиальных к эпикардиальным слоям и располагающиеся в бассейне соответствующей коронарной артерии [16]. Накопление контраста в средне-перегородочной области характерно для дилатационной кардиомиопатии [33].

Возможности контрастной МРТ могут быть реализованы и при выявлении аритмогенного субстрата у больных с пролапсом митрального клапана. Показано, что у пациентов с этой патологией, погибших от ВСС, при микроскопии выявляется пятнистый очаговый фиброз на уровне папиллярных мышц и в нижне-базальной стенке ЛЖ под задней створкой митрального клапана [41]. В этих же зонах локализуется отсроченное накопление гадолиния при проведении МРТ-исследования больным с пролапсом митрального клапана и ЖТ [38]. Аритмогенная роль очагов фиброза в этих областях подтверждается морфологией ЖТ на ЭКГ и результатами электрофизиологического картирования [37].

Перспективным инструментом определения анатомического субстрата ВСС является T1-картирование. Суть метода заключается в определении T1-времени продольной релаксации ткани и построении цветных карт миокарда на основе полученных значений. Такая визуализация патологической структуры миокарда позволяет уточнить, к примеру, целевые зоны для аблации ЖТ [16]. При совмещении пиксельных карт до и после контрастирования с поправкой на уровень гематокрита рассчитывается внеклеточный объём (extracellular volume), отражающий степень интерстициального фиброза. Между тем, связь между внеклеточным объёмом и ВСС пока остаётся мало доказанной и является предметом будущих исследований [42].

МРТ сердца, помимо прочего, позволяет оценить функциональное и структурное состояние правого желудочка (ПЖ), а ряд МРТ-характеристик (размер, ФВ ПЖ, наличие жировых включений в миокарде ПЖ, повышенное содержание эпикардиального жира с “наполнением” на миокард ПЖ) помогает верифицировать аритмогенную дисплазию ПЖ, клинически манифестирующую ЖНРС с высоким риском ВСС [6].

Морфологические изменения в миокарде предшествуют манифестации ЖНРС и ВСС, а значит, МРТ с гадолинием может использоваться для стратификации риска у пациентов, приверженных к развитию таких осложнений. Широкое внедрение МРТ сердца в клиническую практику сдерживают высокая стоимость оборудования и программного обеспечения для обработки и анализа изображений, дефицит высококвалифицированных медицинских кадров. По этим причинам экспертная МРТ диагностика сердечной патологии доступна, как правило, лишь в крупных специализированных центрах, имеющих в своем составе кардиологические и кардиохирургические отделения [38].

Поиск субстрата ВСС: внутрисердечное ЭФИ

По всей видимости, обнаружение анатомического субстрата без оценки его электрофизиологических свойств, т.е. аритмогенного потенциала, может существенно снижать значение диагностической находки для определения риска ВСС. Пожалуй, единственным исследованием, позволяющим верифицировать ЖНРС, локализовать источник и попытаться понять механизмы аритмии, а также оценить эффективность фармакологической терапии и немедикаментозных способов лечения (имплантируемые антиаритмические устройства, хирургическая или катетерная аблация), является внутрисердечное ЭФИ [12].

Начало изучению электрофизиологического субстрата ЖНРС было положено в 1970-х, когда Жо-

sephson ME, et al. обнаружили, что в основе устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов, перенесших ИМ, лежит механизм re-entry. Тогда же было показано, что более, чем в 90% случаев воспроизвести клиническую ЖТ возможно во время ЭФИ, используя протокол программируемой желудочковой стимуляции [43].

В 1980-х электрофизиологи начали активно использовать этот диагностический инструмент и при отсутствии в анамнезе желудочковых аритмий, расценивая индуцируемую во время ЭФИ ЖТ в качестве ценного маркера высокого риска ВСС. Оконченное в 1999г исследование Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) показало, что наличие индуцируемой устойчивой ЖТ в ходе ЭФИ у постинфарктных пациентов в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) может выступать в качестве независимого предиктора аритмической смерти, равно как и общей и сердечно-сосудистой летальности. Один только факт индукции ЖТ увеличивал аритмическую смертность с 12% до 18% (на 71%) за 24 мес. ($p=0,005$), с 24% до 32% (на 66%) за 60 мес. ($p<0,001$) [44].

У пациентов с неишемической кардиомиопатией значение ЭФИ для составления прогноза ВСС оказалось не таким однозначным. Авторы большинства исследований, посвященных этой проблеме, отмечают несоответствие между фактом индукции ЖНРС при ЭФИ и клинической манифестацией ЖНРС в последующий период наблюдения [45]. Существенным ограничением такой трактовки результатов является клиническая неоднородность исследуемых пациентов, применение разных протоколов индукции ЖНРС, неодинаковые конечные точки исследований [46].

Отмечается, что для достижения высокого уровня специфичности ЭФИ может потребоваться увеличение числа и длительности экстрастимулов, укорочение базового цикла стимуляции и программируемой задержки, приближение места стимуляции к предполагаемому субстрату аритмии. Это увеличивает агрессивность методики и вероятность индукции ЖНРС. При этом значительно снижается чувствительность метода, а значит и его диагностическая ценность, что подчеркивает важность опыта и квалификации оператора, проводящего диагностический протокол [47].

Интерес к ЭФИ снизили как инвазивный характер процедуры, так и результаты исследования MADIT-II, позволившие верифицировать высокий риск ВСС только по величине ФВ ЛЖ — более доступному и безопасному предиктору [11]. В настоящее время при отсутствии анамнестических указаний на сердечный арест, необъяснимые предобморочные состояния или обмороки, учащенное сердцебиение и/или устойчивые/неустойчивые же-

лудочковые аритмии современное отношение врачебного сообщества к использованию программируемой желудочковой стимуляции во время ЭФИ крайне скептическое [18].

Существует мнение, что ЭФИ все же сохраняет свою прогностическую ценность, но применимо к больным с имеющимися неинвазивными маркерами ВСС. Gatzoulis KA, et al. (2018) смогли доказать, что индукция ЖТ во время ЭФИ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с хотя бы одним из таких маркеров (семейный анамнез ВСС, необъяснимые пресинкопы/синкопы, неустойчивые ЖТ, толщина стенки ЛЖ >30 мм) предсказывает ВСС или обоснованное срабатывание КД в будущем [48]. В исследовании PRESERVE EF (2018) был продемонстрирован потенциал ЭФИ в определении риска ВСС у больных, перенесших ИМ с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ [49]. При индукции ЖТ во время программируемой желудочковой стимуляции у больных с ЭКГ маркерами (неустойчивые ЖНРС, поздние потенциалы желудочков, увеличенный QT, альтернация Т волны, снижение вариабельности сердечного ритма) в 22% случаев регистрировался эпизод ВСС, фатальных ЖНРС или обоснованная КД терапия (период наблюдения 32 мес.).

Hilfiker G, et al. (2015) проводили ЭФИ пациентам разных категорий, направленных на имплантацию КД с целью первичной или вторичной профилактики ВСС. В соответствии с полученными результатами ЭФИ не значительно улучшает стратификацию риска ВСС при ФВ ЛЖ $<35\%$, но способно прогнозировать низкий риск ВСС у больных с ФВ ЛЖ $>35\%$ [50].

Таким образом, можно предположить, что значение ЭФИ для оценки риска ВСС в ближайшем будущем может быть пересмотрено. Применение результатов инвазивной диагностики в сочетании с другими доказанными предикторами ВСС может оказаться перспективным и востребованным, особенно при “пограничных” показаниях к имплантации КД [49].

Заключение

Вероятно, ФВ ЛЖ не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью при выборе кандидатов на имплантацию КД с целью первичной профилактики ВСС. Это значит, что часть пациентов останется клинически недооцененной и погибнет по причине ВСС, другим же будет имплантирован КД, который ни разу не сработает. Инструментальная идентификация возможного анатомо-электрофизиологического субстрата ЖНРС позволяет значительно улучшить стратификацию риска ВСС. Для решения этих задач в настоящее время наиболее перспективным является выявление ЭКГ-

маркеров фатальных желудочковых аритмий, использование современных ультразвуковых и МРТ-методик. Имеющиеся данные указывают на то, что программируемая желудочковая стимуляция, проводимая во время ЭФИ, может быть важным инвазивным прогностическим инструментом, предоставляющим информацию о наличии как анатомического, так и электрофизиологического субстрата ВСС. По всей видимости, только комбинированная оценка этих факторов способна существенно

увеличить диагностическую ценность прогностической модели и улучшить первичную профилактику ВСС.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. профессору Ардашеву А. В. за ценные советы и рекомендации по оформлению статьи.

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

Литература/References:

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. Russ J Cardiol. 2016;136(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;136(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Mareev VY, Fomin OV, Ageev FT, 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):8-164. (In Russ.) Мареев Ю. В., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечения. Кардиология. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Masalone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. J Clin Med. 2018;7(11):436. doi:10.3390/jcm7110436.
- Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):556-69. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.078.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
- Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). M.: "MedPraktika-M". 2018. p. 247. (In Russ.) Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) — М.: "МедПрактика-М". 2018. с. 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
- Notaristefano F, Ambrosio G. Defibrillator and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: A never ending story. Eur Heart Journal, Suppl. 2019;21:B5-B6. doi:10.1093/eurheartj/suz005.
- Roberts R. Discovery of a Gene Responsible for Sudden Cardiac Death. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(3):289-90. doi:10.1016/j.jacep.2016.11.009.
- Hamid L, Abdelfattah A, Hussien K, et al. Screening general population for family history of sudden cardiac death unmasks high risk individuals as potential victims (pilot study). Egypt J Crit Care Med. 2018;6(1):9-16. doi:10.1016/j.ejccm.2018.04.002.
- Koene RJ, Adkisson WO, Benditt DG. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention. J Arrhythmia. 2017;33(6):533-44. doi:10.1016/j.joa.2017.07.005.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. Circulation. 2018;138(13):e210-e271. doi:10.1161/CIR.0000000000000548.
- Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for the use of electrophysiological study, catheter ablation and implantable cardiac electronic devices. 2017. p. 702. (In Russ.) Ревишвили А. Ш., Шляхто Е. В., Попов С. В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. с. 702. ISBN: 978-5-9500922-0-6.
- Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. Int J Cardiol. 2017;237:60-3. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
- Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. Int J Cardiol. 2018;(xxx). doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.104.
- Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. Hear Lung Circ. 2019;28(1):6-14. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.026.
- Sharykin AS, Badtjeva VA, Trunina II, Osmanov IM. Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):126-35. (In Russ.) Шарыкин А. С., Бадтеева В. А., Трунина И. И., Османов И. М. Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов?
- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):126-35. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135.
- Rahm AK, Lugenbiel P, Schweizer PA, et al. Role of ion channels in heart failure and channelopathies. Biophys Rev. 2018;10(4):1097-106. doi:10.1007/s12551-018-0442-3.
- Ramallo D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. Rev Port Cardiol (English Ed). 2018;37(5):435-46. doi:10.1016/j.repc.2017.07.010.
- O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2017;10(10):e005485. doi:10.1161/CIRCEP.117.005485.
- Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak — Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. Hear Rhythm. 2017;14(8):1131-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031.
- Rosenthal TM, Stahls PF, Abi Samra FM, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. Hear Rhythm. 2015;12(8):1789-97. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.035.
- Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. N Engl J Med. 1994;330(4):235-41. doi:10.1056/NEJM199401273300402.
- Bokeriya OL, Bazaev VA, Sanakoev MK. Microvolt T-wave alternans: mechanisms and value as a predictor of sudden cardiac death. Annals of arrhythmology. 2010;1:11-20. (In Russ.) Бокерия О. Л., Базаев В. А., Санакоев М. К. Микровольтовая альтернация Т-волны: механизмы и применение как предиктора внезапной сердечной смерти. Анналы аритмологии. 2010;1:11-20.
- Pastore CA. The use of microvolt T-wave alternans in chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2018;110(5):418-9. doi:10.5935/abc.20180081.
- Pranata R, Yonas E, Vania R, et al. Electrocardiographic early repolarization is associated with future ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction — Systematic Review and Meta-Analysis. J Arrhythmia. 2019;35(4):626-35. doi:10.1002/joa3.12196.
- Zaman S, Goldberger JJ, Kovoov P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018-2019: The Old and the New. Hear Lung Circ. 2019;28(1):57-64. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.027.
- Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. Hear Rhythm. 2014;11(6):1040-6. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.023.
- Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, et al. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future. J Arrhythmia. 2018;34(3):222-9. doi:10.1002/joa3.12062.
- Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur Heart J. 2017;38(40):3017-3025. doi:10.1093/eurheartj/ehx331.
- Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
- Konety SH, Koene RJ, Norby FL, et al. Echocardiographic predictors of sudden cardiac death. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(8):10.1161/CIRCIMAGING.115.004431. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004431.
- Chen CY, Stevenson LW, Stewart GC, et al. Real world effectiveness of primary implantable cardioverter defibrillators implanted during hospital admissions for exacerbation of heart failure or other acute co-morbidities: Cohort study of older patients with heart failure. BMJ. 2015;351:h3529. doi:10.1136/bmj.h3529.
- Bijl P Van Der, Delgado V, Bax JJ. Progress in Cardiovascular Diseases Imaging for sudden cardiac death risk stratification: Current perspective and future directions. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(3):205-11. doi:10.1016/j.pcad.2019.04.005.
- Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. Am J Cardiol. 2014;114(7):1049-52. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.015.

35. Nguyen BL, Capotosto L, Persi A, et al. Global and Regional Left Ventricular Strain Indices in Post-Myocardial Infarction Patients with Ventricular Arrhythmias and Moderately Abnormal Ejection Fraction. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(2):407-17. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.025.
36. Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Community-Dwelling Elderly Individuals With Calcification of the Fibrous Skeleton of the Base of the Heart and Atherosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006;97(9):1281-6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.065
37. Narayanan K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Hear Rhythm*. 2016;13(2):498-503. doi:10.1016/j.hrthm.2015.09.026.
38. Auricchio A, Faletta FF. Use of Contemporary Imaging Techniques for Electrophysiological and Device Implantation Procedures. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):851-65. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.043.
39. Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Fernández-Armenta J, et al. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2015;17(6):938-45. doi:10.1093/europace/euu310.
40. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1046-55. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.033.
41. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015;132(7):556-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291.
42. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017;136(2):215-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134.
43. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1984;69(3):532-40. doi:10.1161/01.CIR.69.3.532.
44. Buxton AE, Lee KL, Dicarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1937-45. doi:10.1056/NEJM200006293422602.
45. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1879-89. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.021.
46. Chung FP, Lin CY, Lin YJ, et al. Ventricular arrhythmias in nonischemic cardiomyopathy. *J Arrhythmia*. 2018;34(4):336-46. doi:10.1002/joa3.12028.
47. Manolis A. The Diminished Role of an Electrophysiology Study in the Current Guidelines for Sudden Cardiac Death. *Rhythm*. 2018;13(1):1-5.
48. Gatzoulis KA, Georgopoulos S, Antoniou CK, et al. Programmed ventricular stimulation predicts arrhythmic events and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;254:175-81. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.033.
49. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: The PRESERVE EF study. *Eur Heart J*. 2019;40(35):2940-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz260.
50. Hilfiker G. Utility of electrophysiological studies to predict arrhythmic events. *World J Cardiol*. 2015;7(6):344-50. doi:10.4330/wjc.v7.i6.344.

Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики

Давыдов В. В.¹, Арехина Е. Л.²

Обзор включает данные о патогенезе кардиоренального синдрома (КРС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Важной причиной его развития и прогрессирования определена почечная гипертензия. Рассмотрены механизмы ее формирования на фоне низкого сердечного выброса. В этих условиях развивалась вазоконстрикция в почках вследствие активации нейроэндокринных механизмов и внешняя компрессия паренхимы органа, обусловленная повышенным внутрибрюшным давлением. Оба механизма были причиной снижения скорости клубочковой фильтрации. Гипокалиемия часто сопровождала КРС. Ее связывали со снижением функции почек по механизму обратной связи. Дефицит калия в организме усугублял снижение сердечного выброса и провоцировал развитие аритмии. Это усиливало почечную гипертензию. Установлено, что избыточное применение фуросемида при терапии острой декомпенсации ХСН в некоторых случаях приводило к повреждению почек. Оно развивалось вследствие гиповолемии и гипокалиемии, при недостаточном контроле диуреза. Рассмотрены такие побочные эффекты фуросемида, как повышение активности нейроэндокринных механизмов с последующей вазоконстрикцией в органе и развитие эндотелиальной дисфункции вследствие активации окислительного стресса. Предложены два направления профилактики нефротоксических эффектов препарата. Предложенные методы профилактики показали обнадеживающие результаты.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Городская больница, Барнаул, Россия.

Давыдов В. В.* — профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-7667-910X, Арехина Е. Л. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-7049-5585.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
6davr@mail.ru

КРС — кардиоренальный синдром, ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП — острое повреждение почек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 26.10.2020

Рецензия получена 16.11.2020

Принята к публикации 27.11.2020



Для цитирования: Давыдов В. В., Арехина Е. Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4160. doi:10.15829/1560-4071-2021-4160

Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in heart failure patients. Prevention methods

Davydov V. V.¹, Arekhina E. L.²

The review includes data on the pathogenesis of cardiorenal syndrome (CRS) in patients with heart failure (HF). Renal hypertension has been identified as an important cause of its development and progression. The mechanisms of its formation in patients with low cardiac output are considered. In this setting, renal vasoconstriction, due to neuroendocrine activation, and external parenchymal compression, due to increased intra-abdominal pressure, developed. Both mechanisms were responsible for the decreased glomerular filtration rate. Hypokalemia has often accompanied by CRS. Potassium deficiency aggravated the decrease in cardiac output and provoked arrhythmias. This increased renal hypertension. High doses of furosemide in the treatment of acute decompensated HF sometimes damaged the kidneys due to hypovolemia and hypokalemia. Such side effects of furosemide as a neuroendocrine activation with subsequent vasoconstriction and the development of endothelial dysfunction due to oxidative stress are considered. Two directions of prevention of nephrotoxic effects of the drug are proposed. The proposed prevention methods have shown encouraging results.

Key words: cardiorenal syndrome, heart failure.

Relationships and Activities: none.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²City Hospital, Barnaul, Russia.

Davydov V. V.* ORCID: 0000-0001-7667-910X, Arekhina E. L. ORCID: 0000-0002-7049-5585.

*Corresponding author:
6davr@mail.ru

Received: 26.10.2020 **Revision Received:** 16.11.2020 **Accepted:** 27.11.2020

For citation: Davydov V. V., Arekhina E. L. Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in heart failure patients. Prevention methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4160. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4160

Нарушение функции почек при хронической сердечной недостаточности (ХСН) определено как кардиоренальный синдром (КРС). По существующему консенсусу КРС это расстройство сердца и почек, когда острая или хроническая дисфункция в одном органе вызвала острую или хроническую дисфункцию в другом. У пациентов с ХСН возможно развитие двух видов КРС. Функционирование организма в условиях пониженного сердечного выброса приводило к формированию КРС 2 типа, т.е. хронической болезни почек (ХБП). Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) могла провоцировать КРС 1 типа, или острое повреждение почек (ОПП), с последующим восстановлением функции органа, развитием ХБП или ее прогрессированием. Распространенность, прогностическая роль КРС, его развитие при различных типах ХСН изучены недостаточно. Это состояние наблюдалось одинаково часто у пациентов со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Во время эпизодов ОДХСН оно развивалось в 20-60% случаев [1]. Исследователи указывали на прямую связь более высоких показателей смертности у пациентов с КРС по сравнению с пациентами, у которых течение ХСН не сопровождалось выраженным нарушением функции почек [2].

Патогенез КРС при ХСН

Ведущими причинами развития КРС при ХСН определены: перегрузка объемом вследствие задержки жидкости, венозная гипертензия и повышение внутрибрюшного давления. Перегрузка объемом приводила к венозной гипертензии и повышению внутрибрюшного давления. Эти патофизиологические сдвиги провоцировали более частое развитие ОДХСН и другие неблагоприятные последствия. При моделировании ХСН у экспериментальных животных путем хронического увеличения объема циркулирующей крови установлено, что через 21 нед. снижались почечный кровоток, экскреция натрия, выработка мочи и развивалась протеинурия [3]. Высокое внутрибрюшное давление при ХСН установлено не только у пациентов с асцитом, но и без видимых его признаков. Этот элемент патогенеза играл важную роль в нарушении перфузии внутренних органов, в т.ч. почек. Причинами высокого внутрибрюшного давления при отсутствии асцита являлись венозная застой и венозная гипертензия. Эти проявления приводили к перераспределению объема крови в венозный отдел сосудистого русла и значительному уменьшению внутрибрюшного артериального кровотока, что уменьшало перфузию органов и способствовало развитию полиорганной недостаточности [4]. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что при моделировании ХСН происходило повышение внутрибрюшного давления. Увеличение этого показателя на 10 мм рт.ст. и выше сопровождалось выраженным снижением мочевого потока, экскреции натрия с мочой, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и перфузии почек [5]. Исследователи обнаружили пере-

растяжение венул вокруг дистальных отделов нефрона и последующую компрессию канальцев. При повышении давления в канальцах из-за их компрессии происходило обратное поступление фильтрата в интерстиций почек и задержка жидкости в организме с дальнейшим ростом центрального венозного давления, которое приводило к прогрессированию внутрибрюшной гипертензии. Экспериментальные исследования на здоровых добровольцах показали, что на фоне повышения внутрибрюшного давления >20 мм рт.ст. значительно снижалась СКФ, что объяснялось внешней компрессией почечных вен и паренхимы [6]. Установлено, что значение повышенного центрального венозного давления в развитии нарушения функции почек при ХСН превосходило роль снижения системного артериального давления и сердечного выброса [7]. Почечный венозный застой также связывали с гипоксией интерстиция, воспалением и повреждением нефронов, что проявлялось нарушением СКФ и протеинурией [8]. Почечная дисфункция сопровождалась нарушениями баланса электролитов: кальция, магния, калия. Наиболее изучена роль дискалиемии как причины неблагоприятных исходов при кардиоренальном синдроме. Ее триггерами могли быть не только патофизиологические сдвиги, но и терапия заболевания. Изменения уровня калия в плазме установлены при проведении корректирующей терапии разными комплексами диуретиков. Оценка показателя в популяции больных ХСН выявила в 11,2% наблюдений гиперкалиемию, в 28,0% случаев гипокалиемию [9].

Важным звеном патогенеза формирования нарушения функции почек при ХСН являлось изменение активности нейроэндокринных механизмов. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем приводила к вазоконстрикции в почках, уменьшению в них объема кровотока, развитию хронической ишемии со снижением функциональных способностей почечных клубочков [10]. Гемодинамические сдвиги и активация нейроэндокринных механизмов провоцировали развитие субклинического воспаления почек. Это сопровождалось повышением таких маркеров воспаления, как липополисахарид-связывающий белок, интерлейкины и количество активированных моноцитов. Степень выраженности системного воспаления была одинаковой у пациентов с прогрессированием ХБП на фоне ОДХСН и у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, не связанных с болезнями сердца [11]. В научных работах последнего времени отражена важная роль эндотелиальной дисфункции, развивающейся в результате высокого уровня маркеров воспаления и окислительного стресса у больных ХСН в развитии КРС 2 типа [12]. Перекрестное повреждение сердца и почек сопровождалось чрезмерной экспрессией цитокинов и хемокинов, повышением миграции нейтрофилов, что служило причиной прогрессирования эндотелиальной дисфункции и индуцировало отдаленную органную дисфункцию [13].

Причины прогрессирования ХСН при дисфункции почек

В настоящее время установлена обратная связь между наличием ХБП и прогрессированием ХСН, т.е. формирование КРС 4 типа. Доказано, что нарушение функции почек может оказывать неблагоприятное влияние на сердечную функцию. Дисфункция почек способствовала задержке жидкости в организме, изменению кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса. Задержка жидкости увеличивала нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Изменение баланса электролитов (калия, натрия, кальция, магния) нарушало формирование потенциала действия кардиомиоцитов и способствовало развитию метаболического ацидоза, при котором снижалась чувствительность β -адренорецепторов к эндогенным катехоламинам. Этот комплекс причин подавлял инотропную функцию сердца, способствовал развитию ОДХСН и ухудшал прогноз пациентов [14].

Нарушение функции почек рассматривалось как важная причина нарушения гомеостаза калия. Гипокалиемия выявлялась как у значительного количества пациентов с ХСН, так и у большинства пациентов с коморбидной ХСН и ХБП [15]. Калий — наиболее распространенный катион во внутриклеточной жидкости, имеющий жизненно важное значение в поддержании нормальных функций возбудимых клеток, в т.ч. и кардиомиоцитов. Формирование потенциала действия кардиомиоцитов зависит от соотношения электролита во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Сердечный выброс в условиях гипокалиемии снижался по причине нарушения формирования потенциала действия кардиомиоцитов, что в условиях возрастающей постнагрузки за счет увеличения объема циркулирующей крови провоцировало появление симптомов ОДХСН. Это увеличивало риск развития неблагоприятного исхода [16]. Роль хронической гипокалиемии в качестве причины прогрессирования ХСН и развития ОДХСН являлась предметом изучения. Экспериментальные исследования на животных показали, что в условиях снижения уровня внеклеточного калия с 5 ммоль/л до 2,7 ммоль/л нарушался процесс формирования потенциала действия кардиомиоцитов, связанный с реактивацией тока натрия и перегрузкой клеток кальцием. Эти явления сопровождались гиперполяризацией мембран, повышенной генерацией спонтанных волн и ранней постдеполяризацией. Такое состояние мембраны кардиомиоцитов, обусловленное гипокалиемией, связывали с развитием нарушений ритма, т.к. уровень внеклеточного калия $<3,5$ ммоль/л встречался у значительного числа больных с пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочков [17]. Изучение на экспериментальных животных модели ремоделирования сердца, характерного для ХСН, показало, что комбинация гипокалиемии и повышения постнагрузки инициировала летальные аритмии. Эти исследования позволили приблизиться к пониманию электрофизиологического субстрата развития ОДХСН и внезапной

сердечной смерти. Данные наблюдений трех рандомизированных клинических исследований, включенных в базу данных INDANA, за 3620 пациентами с артериальной гипертензией в возрасте >70 лет в течение 4,5 лет позволили изучить сочетанное влияние уровня калия в сыворотке крови и функции почек на возникновение внезапной сердечной смерти. Применение Байесовского метода прогнозирования показало, что оцененные вероятности развития внезапной сердечной смерти достоверно увеличиваются при гиперкалиемии ($>5,0$ ммоль/л), гипокалиемии ($<3,5$ ммоль/л) в сочетании с ХБП [18]. Проведено большое исследование зависимости связи уровня калия плазмы и смертности у 911698 человек в возрасте от 50 лет и старше на протяжении 18 мес. Были выделены 5 групп исследуемых: без грубой патологии, с ХСН, с ХБП, сахарным диабетом и сочетаниями этих патологий. Установлено, что у 27,6% уровень калия плазмы был $<4,0$ мэкв/л, а у 5,7% $>5,0$ мэкв/л. Подавляющее количество дискалиемий установлено среди пациентов с хроническими заболеваниями и в комбинированной когорте. Во всех группах отмечалась U-образная ассоциация между сывороточным калием и смертностью. Самые низкие показатели смертности от всех причин (1,2%) установлены в контроле (исследуемые без грубой патологии) со значениями калия от 4,0 до 5,0 мэкв/л. Показатели смертности от всех причин у пациентов с уровнем калия в интервалах 2,5–3,9 мэкв/л и 5,1–8,0 мэкв/л были стабильно выше. При ХСН смертность составила 22%, при ХБП — 16,6%, при сахарном диабете — 6,6%, в объединенной когорте — 29,7% [19].

Вопросы терапии КРС и ОДХСН

КРС является глобальным бременем для здоровья пациентов. Методы эффективной терапии окончательно не определены. Основными лекарственными препаратами для лечения больных ХСН на протяжении многих лет неизменно оставались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретики [20]. Признаки и симптомы объемной перегрузки являлись наиболее частой причиной госпитализации при ОДХСН [21]. Петлевые диуретики в этом случае были единственным эффективным фармакологическим средством. Поэтому они являлись основным методом лечения у пациентов со стабильной гемодинамикой [22]. Несмотря на длительную историю применения этой группы препаратов и их небольшой выбор, оптимальный тип и режимы дозирования, развитие осложнений до настоящего времени недостаточно изучено [23]. Терапия диуретиками острых состояний оставалась в значительной степени эмпирической, и в настоящее время недостаточно фактических данных для принятия соответствующих решений. Особенно это относилось к пациентам с КРС, для которых рекомендации по терапии с высоким уровнем доказательности крайне ограничены. Эффективность диуретиков ча-

сто снижалась при прогрессировании сердечной недостаточности, в т.ч. при ОДХСН. Это требовало увеличения их дозы или использования альтернативы в виде экстракорпоральной ультрафильтрации [24].

Терапия КРС 1 типа сложна, поскольку механизмы, лежащие в основе ее патофизиологии, разнообразны. Рандомизированные контролируемые данные обычно фокусировались на лечении ОДХСН с сердечными специфическими конечными точками и не принимали во внимание ухудшение функции почек. Когда заболевание сердца считалось провоцирующим событием, острое состояние управлялось с помощью вазодилаторов, петлевых диуретиков и при необходимости инотропной поддержкой. В этот период уделялось недостаточно внимания ингибированию нейрогормональной оси, в результате чего почечная гипертензия выходила из-под контроля. Даже оптимальная консервативная терапия при рефрактерной гиперволемии и выраженной почечной дисфункции не приводила к необходимому результату, что требовало применения эфферентных методов. Ингибирование нейрогуморальной оси и адекватное лечение гиперволемии — фундаментальные элементы современной терапии сердечной недостаточности. Это направление открыло новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечно-почечных неблагоприятных исходов у пациентов с коморбидностью ХСН и ХБП [25]. Пришедшее понимание относительно взаимодействия сердечной и почечной дисфункции предполагало, что основным фактором ухудшения функции почек во время ОДХСН могла быть почечная гипертензия [26]. Для контроля над ней предложены новые таргетные методы лечения. В т.ч.: разработка ингибиторов ангиотензина неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2. В британском исследовании HARP-III при оценке влияния ингибирования неприлизина на функцию почек в краткосрочной и среднесрочной перспективе положительного эффекта обнаружено не было, но установлено снижение сердечных биомаркеров и улучшение исходов при ХСН [27]. В настоящее время проводится оценка этих новых диагностических и терапевтических стратегий, от которых ожидают улучшения результатов лечения. В т.ч. это относится и к расширению спектра препаратов. Промежуточные результаты исследований позволили надеяться на то, что применение β -блокаторов у этой категории пациентов улучшит исходы. Установлено снижение смертности от всех причин у пожилых пациентов с ХСН и ХБП, в т.ч. с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии β -адреноблокаторами [28].

Одной из причин нарушения функции почек названо агрессивное противоотечное лечение [1]. Работы, посвященные терапии ОДХСН, указывали, что диуретики могли быть потенциально связаны со снижением функции почек по причине уменьшения объема циркулирующей крови с последующей гипотензией и ги-

поперфузией почек [29]. В ряде сообщений было показано, что увеличение доз петлевых диуретиков коррелировало с увеличением смертности при ОДХСН. Причиной было повреждение почек, которое являлось предиктором плохого прогноза у пациентов с ХСН [30]. Рутинное применение диуретиков и нейрогуморальная активация как следствие их применения, вызывали гипокалиемию у пациентов с ОДХСН [31]. Это способствовало повышенному риску желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [32]. При изучении маркеров окислительного стресса у пациентов с ОПП, получавших терапию фуросемидом, было показано, что препарат усиливал почечный окислительный стресс. Его увеличение наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелым ОПП, которым назначались самые большие дозы препарата. Эти результаты позволили сформулировать гипотезу о том, что общепринятая практика введения высоких доз фуросемида для перевода олигурического ОПП в неолигурический могла индуцировать повреждающий окислительный стресс в почках [33]. Побочные эффекты фуросемида установлены у пациентов, экстренно госпитализированных в связи с одышкой, вызванной ОДХСН. К этим эффектам относились снижение функции почек, активация симпатической нервной системы и РААС [34]. В свою очередь, ингибирование РААС в некоторых случаях приводило к ухудшению функции почек и гиперкалиемии. Таким образом, краеугольные камни лечения ХСН часто неадекватно использовались у пациентов с ХБП, что само по себе являлось фактором риска ухудшения исходов в этой популяции пациентов [35]. Описаны случаи развития КРС 1 типа при терапии ОДХСН комплексом “эналаприл и фуросемид” у детей без исходного нарушения функции почек. После отмены препаратов наблюдалось постепенное восстановление. Сделан вывод, что комбинированное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и фуросемида могло действовать синергически в индукции этого осложнения. Риск ОПП был особенно высок у пациентов, получающих фуросемид в дозе ≥ 2 мг/кг/сут. во время начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [36].

Профилактика негативного влияния лекарственной терапии на прогрессирование КРС

КРС требует междисциплинарной помощи как нефрологов, так и кардиологов для того, чтобы обеспечить высокий уровень терапии с максимальным благоприятным результатом и минимумом побочных эффектов, связанных с лечением. Индукция даже кратковременного снижения функции почек в процессе оказания помощи пациентам с ОДХСН на фоне ингибирования РААС и применения мочегонных препаратов ассоциировалось с ухудшением прогноза [37]. Профилактика осложнений терапии диуретиками, которые выражались в ухудшении функции почек, имеет большое клиническое значение. Это связано с тем,

что современные исследования показали снижение сердечно-сосудистого риска при сохранении функции почек у пациентов с ОДХСН [38]. Для снижения количества осложнений рассматривались разные подходы к применению петлевых диуретиков. Изучалась возможность снижения дозы петлевых диуретиков за счет их комбинации с ингибиторами карбоангидразы, в результате чего уменьшалось количество электролитных нарушений [9]. Применение селективного перорального антагониста вазопрессиновых V_2 -рецепторов толваптана в комплексе с петлевыми диуретиками позволяло снизить дозу последних. Препарат применялся у больных с ОДХСН, осложненной ХБП в стадиях от 3б до 5-й с различным уровнем натрия плазмы (гипонатриемией и нормонатриемией), в самой ранней фазе лечения в течение 7 дней. Комплекс толваптана со сниженными дозами фуросемида позволил обеспечить удовлетворительную скорость выведения жидкости с восстановлением уровня натрия плазмы [39]. Отмечено, что толваптан — перспективный препарат для профилактики ОПП у пациентов с ХБП при ОДХСН. Преимуществом его было обеспечение удовлетворительного уровня диуреза без отрицательного влияния на почечную гемодинамику и отсутствие активации симпатической системы и РААС. Проведена сравнительная оценка клинических исходов после применения фуросемида и толваптана в группах пациентов с ОДХСН. Изучались частота развития среднетяжелого поражения почек (повышение сывороточного креатинина $>0,3$ мг/дл) через 6 мес. после выписки и долгосрочная частота нежелательных явлений. В группе толваптана риски развития среднесрочного прогрессирования ХБП и рецидивов ОДХСН были достоверно ниже [40].

В качестве еще одного метода профилактики осложнений терапии ОДХСН петлевыми диуретиками стало изменение программы их введения. В современных клинических рекомендациях по терапии острой сердечной недостаточности предлагалось использовать непрерывное медленное введение фуросемида с целью снижения резистентности к нему. Эти рекомендации связаны с отдельными сообщениями, что для одной и той же заданной дозы непрерывная инфузия фуросемида превосходила диуретический эффект струйных инъекций. Исследователи отмечали недостаточный эффект быстрых болюсов препарата, когда клиренс креатинина составлял <20 мл/мин или выход мочи составлял <500 мл/12 ч. В таких случаях факторы, связанные с острым повреждением канальцев, могли препятствовать индуцированному фуросемидом диуретическому выходу. Удовлетворительный результат достигался при проведении непрерывной инфузии фуросемида со скоростью 20 мг/ч. Эта скорость инфузии позволяла создавать уровень препарата в плазме крови ниже 20 мг/л, что, с одной стороны, обеспечивало удовлетворительный диуретический эффект, с другой, была безопасна и не

ототоксична [41]. Непрерывное или болюсное дозирование фуросемида было давней дискуссией для клиницистов, оказывающих помощь пациентам с ОДХСН [42]. Пилотное многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование у взрослых пациентов с ОПП показало, что инфузия фуросемида отрицательного влияния на почки не оказывала [43]. Изучение эффекта непрерывной внутривенной инфузии фуросемида в высоких дозах в течение 72 ч после неудовлетворительного эффекта от традиционного введения у 90 пациентов с отеком легких на фоне проведения инвазивной респираторной поддержки показало хорошие результаты в 88,9% случаев. Это выражалось в увеличении количества выделяемой мочи и повышении индекса оксигенации через 6 ч от начала терапии. При этом была возможность корректировать вводимую дозу препарата при развитии полиурии [44]. Разницы в отношении смертности от всех причин, продолжительности пребывания в стационаре и электролитных нарушений между этими двумя стратегиями введения препарата установлено не было [45].

Заключение

КРС широко распространен среди пациентов с ХСН и ухудшает ее течение и исходы. Основными звеньями патогенеза определены венозная гипертензия и повышение внутрибрюшного давления, приводящие к почечной гипертензии. С ней связывают задержку жидкости и дисбаланс электролитов, которые, в свою очередь, отрицательно влияют на инотропную функцию сердца и ухудшают течение заболевания. Развитие и прогрессирование КРС могло провоцировать использование основных препаратов комплекса терапии ОДХСН, в т.ч. высокие дозы петлевых диуретиков. Они могли провоцировать гиповолемию с последующим снижением среднего артериального давления и гипоперфузией почек, нейрогуморальную активацию с прогрессированием почечной гипертензии, электролитные нарушения с риском снижения инотропной функции сердца и развития аритмий. В качестве методов профилактики негативных явлений активно изучались 2 способа. Первый — комбинированное применение селективного антагониста вазопрессиновых V_2 -рецепторов толваптана в комплексе с петлевыми диуретиками, что позволяло снизить дозу последних и уменьшить отрицательное влияние на функцию почек. Второй — изменение режима введения препарата с быстрых болюсов на непрерывную инфузию. Предварительные результаты оценки предложенных методов позволяют надеяться на возможность снижения опасности развития и прогрессирования КРС у пациентов с ОДХСН.

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

Литература/References

- Palazzuoli A, Ruocco G. Heart–Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):408-17. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.013.
- Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya.* 2017;57(S4):19-30. (In Russ.) Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология.* 2017;57(S4):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
- Melenovsky V, Cervenka L, Viklicky O, et al. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(5):1437-50. doi:10.1159/000493657.
- Ostraga M, Gierlotka MJ, Stonka G, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of patients with ischemic and nonischemic acute severe heart failure: analysis of data from the COMMIT-AHF registry. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):328-35. doi:10.20452/pamw.3996.
- Bishara B, Abu-Saleh N, Awad H, et al. Pneumoperitoneum aggravates renal function in cases of decompensated but not compensated experimental congestive heart failure: role of nitric oxide. *J Urol.* 2011;186(1):310-7. doi:10.1016/j.juro.2011.03.040.
- Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):615-21. doi:10.1016/j.asn.2010.12.222.
- Lazzarini V, Bettari L, Bugatti S, et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):291-303. doi:10.1007/s10741-011-9253-3.
- Medvedeva EA, Shilyaeva NV, Iskhakov EN, Schukin YuV. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(1):136-41. (In Russ.) Медведева Е. А., Шилыева Н. В., Исхаков Э. Н., Щукин Ю. В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):136-41. doi:15829/1560-4071-2017-1-136-141.
- Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta cardiologica.* 2019;74(2):100-7. doi:10.1080/00015385.2018.1455947.
- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;1(45):5-22. (In Russ.) Резник Е. В., Никитин И. Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины.* 2019;1(45):5-22. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
- Linhardt C, Ulrich C, Greinert D, et al. Systemic inflammation in acute cardiorenal syndrome: an observational pilot study. *ESC heart failure.* 2018;5(5):920-30. doi:10.1007/s00392-017-1195-x.
- Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018;138(9):929-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814.
- Virzi GM, Clementi A, Brocca A, et al. Epigenetics: a potential key mechanism involved in the pathogenesis of cardiorenal syndromes. *J Nephrol.* 2018;31(3):333-41. doi:10.1007/s40620-017-0425-7.
- Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.
- Cunningham JW, Mehra MR. Hypokalemia in heart failure: A low or a high point? *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320914745. doi:10.1177/2047487320914745.
- Straburzyńska-Migaj E. Treatment and prognosis in patients with acute severe heart failure: does etiology matter? *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):308-9. doi:10.20452/pamw.4035.
- Tazmini K, Frisk M, Lewalle A, et al. Hypokalemia Promotes Arrhythmia by Distinct Mechanisms in Atrial and Ventricular Myocytes. *Circ Res.* 2020;126(7):889-906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315641.
- Fauvel JP, Gueyffier F, Thijs L, Ducher M. Combined effect of renal function and serum potassium level in sudden cardiac death in aging hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2018;41(6):469-74. doi:10.1038/s41440-018-0035-3.
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All–Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):213-21. doi:10.1159/000479802.
- Zyryanov SK, Ushkalova EA. Comparative pharmacoeconomic analysis of medication for patients after acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3690. (In Russ.) Зырянов С. К., Ушкалова Е. А. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3690. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3690.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, 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(S6):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. *Кардиология.* 2018;58(S6):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Salleck D, John S. Cardiorenal syndrome. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019;114(5):439-43. doi:10.1007/s00063-017-0346-1.
- Chitturi C, Novak JE. Diuretics in the Management of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):425-33. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.008.
- Costanzo MR. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):81-97. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.010.
- Scurt FG, Kuczera T, Mertens PR, Chatzikyrou C. The Cardiorenal Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(13):910-6. doi:10.1055/a-0768-5899.
- Rubinstein J, Sanford D. Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):267-73. doi:10.1016/j.ccl.2019.04.002.
- Haynes R, Zhu D, Judge PK, et al. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(4):558-64. doi:10.1093/ndt/gfz058.
- Molnar AO, Petrich W, Weir MA, et al. The association of beta-blocker use with mortality in elderly patients with congestive heart failure and advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):782-9. doi:10.1093/ndt/gfz167.
- Wu X, Zhang W, Ren H, et al. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail.* 2014;36(7):1051-5. doi:10.3109/0886022X.2014.917560.
- Ikedo Y, Inomata T, Kida K, et al. Different diuretic properties between tolvaptan and furosemide in congestive heart failure patients with diuretic resistance and renal impairment: a subanalysis of the K-STAR. *Kanagawa Aquareis Investigators, Heart and vessels.* 2019;34(3):442-51. doi:10.1007/s00380-018-1270-x.
- Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova YaA. Use of loop diuretics in heart failure: Current aspects. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(9):115-9. (In Russ.) Курлыкина Н. В., Середенина Е. М., Орлова Я. А. Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):115-9. doi:10.17116/terarkh2017899115-119.
- Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia–Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. *Front Physiol.* 2018;9:1500. doi:10.3389/fphys.2018.01500.
- Silbert BI, Ho KM, Lipman J, et al. Does Furosemide Increase Oxidative Stress in Acute Kidney Injury. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(5):221-6. doi:10.1089/ars.2016.6845.
- Ju K, Saito K, Ishida I, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC heart failure.* 2016;3(3):177-88. doi:10.1002/ehf2.12088.
- Heine GH, Rogacev KS. Pharmacologic treatment of heart failure with reduced ejection fraction in chronic kidney disease. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2019;144(24):1714-20. doi:10.1055/a-0887-0792.
- Fabiano V, Carnovale C, Gentili M, et al. Enalapril Associated with Furosemide Induced Acute Kidney Injury in an Infant with Heart Failure. A Case Report, a Revision of the Literature and a Pharmacovigilance Database Analysis. *Pharmacology.* 2016;97(1-2):38-42. doi:10.1159/000441950.
- Brandenburg V, Heine GH. The Cardiorenal Syndrome. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 2019;144(6):382-6. doi:10.1055/s-00000011.
- Wettersten N, Maisel AS, Cruz DN. Toward Precision Medicine in the Cardiorenal Syndrome. *Advances in chronic kidney disease.* 2018;25(5):418-24. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.017.
- Tominaga N, Kida K, Inomata T, et al. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremic Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study. *American journal of nephrology.* 2017;46(5):417-26. doi:10.1159/000481995.
- Nakano Y, Mizuno T, Niwa T, et al. Impact of Continuous Administration of Tolvaptan on Preventing Medium-Term Worsening Renal Function and Long-Term Adverse Events in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. *International heart journal.* 2018;59(1):105-11. doi:10.1536/ihj.16-625.
- Mariano F, Mella A, Vincenti M, Biancone L. Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: a new role for an old drug. *Journal of nephrology. J Nephrol.* 2019;32(6):883-93. doi:10.1007/s40620-019-00614-1.
- Jalaba S, Palermo J, Budavari AI. Which dosing of furosemide is better in acute decompensated heart failure? *JAAPA.* 2017;30(3):11-2. doi:10.1097/01.JAA.0000512242.43624.7a.
- Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P, et al. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: A pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *Journal of critical care.* 2017;42:138-46. doi:10.1016/j.jccr.2017.07.030.
- Ni J, Jiang H, Wang F, et al. Effect of continuous furosemide infusion on outcome of acute kidney injury. *Pakistan journal of medical sciences.* 2019;35(3):754-7. doi:10.12669/pjms.35.3.1012.
- Ng KT, Yap JLL. Continuous infusion vs. intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2018;73(2):238-47. doi:10.1111/anae.14038.

Современные инструментальные возможности выявления и мониторинга бессимптомного застоя у пациентов с сердечной недостаточностьюКобалава Ж. Д.¹, Кохан Л. В.¹, Сафарова А. Ф.^{1,2}, Вацик-Городецкая М. В.², Галочкин С. А.¹

Застойные явления, связанные с перегрузкой давлением и/или объемом, играют центральную роль в патофизиологии, проявлениях и прогнозе сердечной недостаточности, являясь одной из важных целей её терапии. Существующие методы диагностики застоя, в основном, клинические, имеют низкую чувствительность и специфичность, что может привести к отсрочке диагностики и начала лечения.

В течение последних десятилетий были разработаны новые, более чувствительные и специфичные ультразвуковые методы для выявления повышенного внутрисердечного давления и/или перегрузки объемом, обеспечивающие раннюю и точную диагностику и облегчающие формирование стратегии лечения. В обзоре обсуждается роль современных инструментальных методов выявления и количественной оценки застойных явлений, включающих визуализацию лёгких (В-линии), почек (внутрипочечный венозный кровоток) и венозной системы (диаметр нижней полой и внутренней яремной вен), фиброэластомерию.

Ключевые слова: застой, хроническая сердечная недостаточность, В-линии, нижняя полая вена, внутрипочечный венозный кровоток, фиброэластометрия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Кохан Л. В. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональ-

ной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0002-5556-7106, Сафарова А. Ф.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-2412-5986, Вацик-Городецкая М. В. — к.м.н., зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, ORCID: нет, Галочкин С. А. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0001-7370-8606.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aytensaf@mail.ru

ВПК — венозный почечный кровоток, ВЯВ — внутренняя яремная вена, ДХСН — декомпенсация хронической сердечной недостаточности, КВИ — коэффициент венозного импеданса, НПВ — нижняя полая вена, НУП — натрийуретические пептиды, НФЗ — непрямая фиброэластометрия, ОДВЯВ — отношение диаметра внутренней яремной вены, ПП — правое предсердие, СН — сердечная недостаточность, УЗ — ультразвуковой, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВД — центральное венозное давление, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 28.12.2020

Рецензия получена 14.01.2021

Принята к публикации 27.01.2021



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Кохан Л. В., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В., Галочкин С. А. Современные инструментальные возможности выявления и мониторинга бессимптомного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4265. doi:10.15829/1560-4071-2021-4265

Potential of modern investigations for detecting and monitoring asymptomatic congestion in patients with heart failureKobalava Zh. D.¹, Kokhan L. V.¹, Safarova A. F.^{1,2}, Vatsik-Gorodetskaya M. V.², Galochkin S. A.¹

Congestion associated with pressure and/or volume overload plays a central role in the pathophysiology, manifestations and prognosis of heart failure, being one of the important aims of its therapy. The current methods for congestion diagnosis, mainly clinical, have low sensitivity and specificity, which can lead to a delay in diagnosis and initiation of treatment.

Over the past decades, novel, more sensitive and specific ultrasound techniques have been developed to detect increased intracardiac pressure and/or volume overload, providing early and accurate diagnosis and facilitating treatment strategies. The review discusses the role of modern investigations for detecting and quantifying congestion, including visualization of the lungs (B-lines), kidneys (intrarenal venous flow) and the venous system (diameter of the inferior vena cava and internal jugular veins), and transient elastography.

Key words: congestion, heart failure, B-lines, inferior vena cava, intrarenal venous flow, transient elastography.

Relationships and Activities: none.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Kokhan L. V. ORCID: 0000-0002-5556-7106, Safarova A. F.* ORCID: 0000-0003-2412-5986, Vatsik-Gorodetskaya M. V. ORCID: none, Galochkin S. A. ORCID: 0000-0001-7370-8606.

*Corresponding author: aytensaf@mail.ru

Received: 28.12.2020 **Revision Received:** 14.01.2021 **Accepted:** 27.01.2021

For citation: Kobalava Zh. D., Kokhan L. V., Safarova A. F., Vatsik-Gorodetskaya M. V., Galochkin S. A. Potential of modern investigations for detecting and monitoring asymptomatic congestion in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4265. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4265

Застойные явления являются неотъемлемым компонентом хронической сердечной недостаточности (ХСН) вне зависимости от фракции выброса левого желудочка, а их нарастание — ведущая причина госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ДХСН). Причем если частота первичных госпитализаций с ХСН за последние декады имеет тенденцию к уменьшению, что, по-видимому, объясняется относительными успехами в лечении инфаркта миокарда и артериальной гипертензии, то количество повторных госпитализаций с ХСН за этот же период осталось прежним или даже несколько увеличилось.

Характерной траекторией течения сердечной недостаточности (СН) даже в случае приема рекомендованной медикаментозной терапии является чередование периодов компенсации и декомпенсации [1]. Помимо развития декомпенсации, еще одной точкой, когда диссоциация между клиническими и гемодинамическими признаками застоя может быть критически значимой, является достижение эуволемиического состояния во время госпитализации по поводу ДХСН и в ранний постгоспитальный период (рис. 1).

Считается, что одним из маркеров успешности проведенной за время госпитализации терапии ХСН является отсутствие застойных явлений к моменту выписки из стационара [2]. Однако данные наблюдательных исследований демонстрируют, что, во-первых, у существенной части госпитализированных пациентов во время выписки сохраняются симптомы и признаки застоя, что закономерно ассоциировано

с увеличением риска неблагоприятных исходов, а во-вторых, даже в их отсутствии наличие выявляемого с использованием различных методик остаточного, но уже субклинического застоя опять же связано с увеличением риска таких неблагоприятных исходов, как регоспитализации по поводу СН и смерть от всех причин [3–6]. Соотношение диагностической значимости клинических и параклинических методов в определении статуса гидратации представлено на рисунке 2.

Число методик, использование которых предлагается для характеристики застойных явлений при СН, увеличивается. Однако в целом все их можно объединить в 4 категории: 1) симптомы и признаки, а также основанные на их комбинации шкалы; 2) биомаркеры; 3) ультразвуковые (УЗ) методы; 4) прямая оценка гемодинамических параметров и биоимпедансометрия.

В этом обзоре рассматриваются экстракардиальные УЗ методики оценки внесосудистой жидкости в лёгких, повышенного венозного давления, а также фиброэластометрия печени. В таблице 1 представлена характеристика новых УЗ методов количественной оценки застоя у пациентов с СН.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких

Наиболее обсуждаемой визуализирующей методикой выявления застойных явлений при СН в последние годы стало УЗИ легких [7–9]. Признаком застоя в легких при УЗИ является обнаружение так называемых В-линий, увеличение числа которых соответствует большему количеству жидкости в интер-

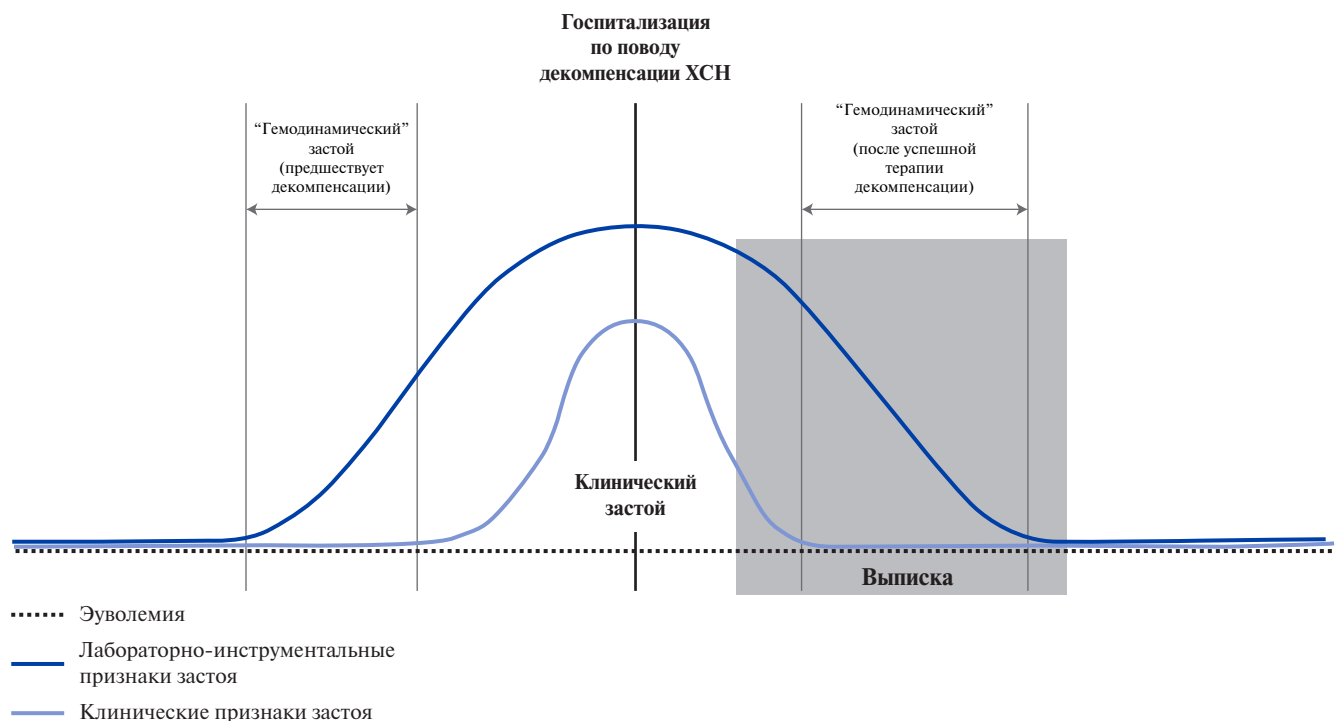


Рис. 1. Вариант течения ХСН (декомпенсация — госпитализация — выписка).

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 1

Характеристика УЗ методов количественной оценки застоя у пациентов с СН

	НПВ	ОДВЯВ	ВПК	УЗИ легких	ФЭМ
УЗИ датчик	Фазированный или конвексный	Линейный	Конвексный	Фазированный или конвексный	S+, M+, XL+
Корреляция с инвазивными методиками	Умеренная	Данных нет	Умеренная	Умеренная	Умеренная
Корреляция с BNP/NT-proBNP	Низкая/умеренная	Низкая/умеренная	Умеренная	Умеренная/хорошая	Умеренная/хорошая
Диагностическое значение (при ДХСН)	Мало данных	Данные практически отсутствуют	Данные практически отсутствуют	Есть	Мало данных
Подходит для мониторинга?	Да	Да	Да	Да	Да
Прогностическое значение	Да	Да	Да	Да	Да
Вариабельность при оценке 1 исследователем	Данных нет	0,42 (-1,26; 2,11) [30]	4±13% [35]	0,05 (-1,3; 1,4) В-линий при оценке 8 зон [51]	F2 от 7,1 до 8,8 кПа; F3,5 до 12,5 кПа; F4 от 12,5 до 17,6 кПа [52]
Межисследовательская вариабельность	-0,04 (-2,48; -2,4) мм [33]	-0,22 (-1,24; 0,8) [30]	5±12% [54]	-0,3 (-1,9; 1,3) линий при оценке 8 зон [48]	0,98, 95% ДИ (0,977-0,987) [53]
Ограничения	Ожирение, ИВЛ, невозможность сделать глубокий вдох	Изменение с положением пациента, невозможность выполнения маневра Вальсальвы	Ожирение, выраженная одышка	Интерстициальные заболевания легких, ОРДС, пневмоторакс, ожирение, плевральный выпот	Ожирение, асцит, узкие межреберные промежутки

Сокращения: ВПК — венозный почечный кровоток, ДИ — доверительный интервал, ДХСН — декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НПВ — нижняя полая вена, ОДВЯВ — отношение диаметра внутренней яремной вены, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФЭМ — фиброзластометрия, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона.



Рис. 2. Оценка статуса гидратации при совместном использовании клинических и параклинических признаков застоя.

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

Таблица 2

Оценка выраженности застоя по данным УЗИ легких

Локализация зон	Метод	Результат исследования
Передняя и боковая поверхности грудной клетки	Количественный	Сумма В-линий во всех зонах: 6-15 — легкий 16-30 — умеренный >30 — тяжелый
Передняя и боковая поверхности грудной клетки	Балльный	0 баллов <3 В-линий в зоне 1 балл ≥3 В-линий в зоне Итог: число баллов

стициальном пространстве легких. В метаанализе Platz E, et al. (2017), объединившем 13 исследований, изучавших динамику или прогностическое значение УЗ-признаков легочного застоя при СН, была продемонстрирована отчетливая связь между изменением числа В-линий и стартом терапии острой СН, а также ассоциация между большим числом В-линий при выписке или во время амбулаторного визита и неблагоприятным прогнозом [10]. Схожие данные были продемонстрированы и другими исследователями в более поздних работах [4, 5, 11]. Обсуждаются оптимальная методика выполнения УЗИ легких, а также количественные критерии застоя [12, 13]. Были предложены протоколы проведения УЗИ легких у пациентов с одышкой (от 4 до 28 зон передней поверхности грудной клетки), но наиболее часто используется протокол с исследованием 8 зон. Повторные исследования следует выполнять в одном и том же положении, т.к. на число В-линий влияет положение пациента, при положении на спине выявляется большее их число [14].

Для УЗИ легких ультразвуковой датчик располагают продольно или поперечно к ребрам в межреберных промежутках, глубина сканирования ~15-18 см. Для оценки данных используется 2 подхода: количественный и балльный. Первый предполагает оценку числа В-линий с их суммацией во всех зонах. При использовании балльного метода оценивается число В-линий в каждой зоне. Зона является “положитель-

ной”, если обнаружено В-линий >3 . Далее количество “положительных” зон суммируется (табл. 2).

УЗИ лёгких может быть использовано для выявления количественной оценки внесосудистой жидкости в лёгких у пациентов с СН в покое или при физической активности [15-17]. Scali M, et al. (2017) предполагают, что выполнение УЗИ легких при нагрузке может позволить выявить скрытый в покое гемодинамический застой. Кроме того, предложены 3 фенотипа гемодинамического состояния легких (“сухое”, “мокрое” и “очень мокрое” легкое), определяющих риск ДХСН [18].

В то же время УЗИ легких имеет существенные ограничения, связанные с его невысокой специфичностью относительно определения причины появления В-линий. В-линии часто наблюдаются у пациентов с СН, но также могут возникать и при других состояниях, таких как некардиогенный отек легких и интерстициальные заболевания легких [19].

Прогностическое значение УЗИ легких в развитии неблагоприятных исходов пациентов с ХСН показано в различных исследованиях. В одном из исследований показано, что у пациентов с ДХСН количество В-линий ≥ 30 при выписке представляло более ценную прогностическую информацию в отношении регоспитализации по поводу ХСН или смерти от всех причин в течение 3 мес., чем оценка выраженности ХСН по NYHA и уровню натрийуретических пептидов (НУП) (integrated discrimination index = 15%; $p=0,02$) [20].

В исследовании, выполненном в нашем центре, у 162 пациентов с ДХСН УЗИ легких при выписке показала высокую частоту остаточного легочного застоя (52%). Было установлено, что сумма В-линий >5 при выписке ассоциировалась с риском смерти от всех причин, сумма В-линий >15 — с более высоким риском регоспитализации по поводу СН в течение 12 мес. [4].

Ассоциацию с выраженностью гемодинамического застоя, оцениваемого во время катетеризации сердца (давление заклинивания легочной артерии; давление в правом предсердии (ПП)), имеет диаметр нижней полой вены (НПВ) и степень ее коллабирования при вдохе [21, 22]. Для этих характеристик продемонстрирована связь с прогнозом при острой и хронической СН [23].

Оценка венозного застоя

НПВ — это податливый сосуд, анатомически продолжающийся в ПП. Существенное и устойчивое повышение давления в ПП, которое наблюдается при СН, приводит к растяжению НПВ. Однако исследования, проведенные среди пациентов, которым проводилась катетеризация сердца, выявили лишь умеренную корреляцию между давлением в ПП и диаметром НПВ, определяемом по данным эхокардиографии [24].

Диаметр НПВ измеряется в положении пациента лёжа на спине, при субкостальном доступе, на 1,0-2,0 см от соединения с ПП, по продольной оси. НПВ с диаметром <21 мм и коллабирующая более чем на 50% наблюдается при нормальном давлении в ПП. Диаметр НПВ может отражать повышение внутрисосудистого объема даже раньше, чем появятся любые изменения в симптомах или в массе тела у амбулаторных пациентов с СН [6], а также позволяет отследить ответ на диуретики у госпитализированных пациентов [25]. Персистирующий застой в НПВ является предиктором плохого прогноза [26, 27]. На данный момент изучается, может ли терапия диуретиками, проводимая под контролем периодической оценки НПВ, по сравнению с обычной терапией снизить число повторных госпитализации (NCT03140566; NCT02892227). Почти у половины пациентов с СН, имеющих минимальную выраженность клинических симптомов застоя, наблюдается расширение НПВ и другие УЗ маркеры повышенного внутрисердечного давления или внесосудистой жидкости в легких, ассоциированные с повышенными уровнями НУП и более высокой смертностью [27].

Еще одним маркером перегрузки объемом и давлением, а также правожелудочковой СН является повышенное давление в яремной вене, ассоциированное с повышенной смертностью у пациентов с СН [28]. Выявление и количественная оценка растяжения яремной вены может быть затруднена у полных пациентов, и повышенное давление в яремной вене может остаться незамеченным по клиническим данным [29].

Внутренняя яремная вена (ВЯВ) — это поверхностный и растяжимый сосуд, лежащий близко к каротидной артерии под грудино-ключично-сосцевидной мышцей. Оценка ВЯВ должна проводиться у пациента в положении полулёжа, голова и шея приподняты под углом 45° . В большинстве случаев ВЯВ обнаруживается на 5 см ниже угла нижней челюсти. Далее измеряются диаметр ВЯВ и его изменения: в покое и при проведении пробы Вальсальвы, а также отношение диаметра ВЯВ (ОДВЯВ). Выявлены низкие различия в измерениях ОДВЯВ между несколькими специалистами [30]. Другие авторы предложили измерять площадь поперечного сечения ВЯВ в покое и во время пробы Вальсальвы [30, 31].

У пациентов без СН или при отсутствии застойных явлений диаметр ВЯВ в покое небольшой ($\sim 0,10$ - $0,15$ см), но при этом он увеличивается при проведении пробы Вальсальвы (обычно до 1 см) [30, 32]. Когда нарастает застой в сосудах, диаметр ВЯВ увеличивается в покое, приводя к снижению ОДВЯВ. ОДВЯВ <4 является признаком патологии, и при тяжёлых застойных явлениях это отношение может снижаться до <2 [27, 30]. У амбулаторных пациентов с СН низкое ОДВЯВ слабо соотносится

с тяжестью симптомов, повышением НУП, правожелудочковой дисфункцией, трикуспидальной регургитацией [30]. Низкое ОДВЯВ является предиктором плохого прогноза в отношении госпитализации или смертей по причине СН независимо от уровня НУП [27, 32]. При использовании площади поперечного сечения ВЯВ наблюдается большая вариативность при проведении пробы Вальсальвы, что позволяет выявить пациентов, у которых скорее всего будет нормальное давление в ПП и лучшие исходы [31].

При ДХСН часто происходит ухудшение функции почек, что часто связано с повышенным центральным венозным давлением (ЦВД), которое приводит к повышенному интерстициальному давлению в почке, частичному коллапсу нефронов, ишемии и нейрогуморальной активации [33]. Недавно были описаны методики УЗ оценки почечного кровотока при СН [34–37]. И, хотя артериальный кровоток может быть описан при помощи доплера, прогрессирование СН [38], повышение ЦВД в первую очередь влияет именно на венозный почечный кровоток (ВПК).

Доплеровское исследование ВПК проводится при положении пациента лёжа на левом боку. Датчик располагают вдоль нижнего межрёберного промежутка и визуализируют продольный вид правой почки. ВПК измеряется с помощью импульсно-волнового доплера при задержке дыхания в конце выдоха. В норме междолевой ВПК постоянен, с небольшой вариативностью амплитуды в течение сердечного цикла [39]. При повышении ЦВД вариативность повышается с минимальной скоростью, постепенно приближающейся к нулю, в конечном итоге возникает ранний прерывистый поток или “пульсирующий” кровоток [40]. Дальнейшее повышение ЦВД приводит к возникновению двухфазного паттерна, имеющего две отдельных фазы кровотока в течение сердечного цикла. В очень тяжёлых случаях ВПК может стать монофазным с одной фазой кровотока в диастолу. Другими количественными мерами являются коэффициент венозного импеданса (КВИ) и венозный индекс прерывистости. КВИ — это отношение разницы между максимальной и минимальной скоростью к максимальной скорости в течение сердечного цикла с возможными значениями от 0 (нет разницы скоростей) до 1 (минимальная скорость равна нулю) [39]. Так как ЦВД повышает вариативность амплитуды ВПК, КВИ также повышается до тех пор, пока кровоток не становится прерывистым, и КВИ принимает значение равное 1. Повышенный венозный индекс прерывистости, выражаемый как процент времени с отсутствующим кровотоком во время сердечного цикла, это ещё один способ оценки застоя. Отметим, что другие состояния, повышающие ЦВД (например, обструк-

ция), внутрибрюшное давление (например, асцит) или интрапаренхиматозное давление в почке (например, обструктивная уропатия), также могут приводить к нарушениям ВПК [41].

У пациентов с СН (n=217) монофазный паттерн ВПК ассоциирован с очень высоким давлением в ПП и плохим прогнозом [34]. Другое исследование выявило эффект нагрузки объёмом и диуретиков на ВПК у 50 пациентов со стабильной СН с сохранной фракцией выброса или СН со сниженной фракцией выброса [35]. После нагрузки объёмом КВИ значительно повышался, и число пациентов с прерывистым ВПК увеличилось с 32% до 80% без каких-либо изменений в уровне ЦВД, измеренном внутривенозным катетером. Это, вероятно, может означать, что ВПК является ранним маркером развития застоя.

Непрямая фиброэластометрия (НФЭ) — неинвазивный метод, широко используемый для оценки выраженности фиброза при хронических заболеваниях печени. Оценка плотности печени методом НФЭ выполняется в проекции правой доли печени на уровне 8 или 9 межреберного промежутка по передней или срединной подмышечной линии. Показатель плотности печени определяется в килопаскалях (кПа) [42]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о прямой зависимости плотности печени от уровня ЦВД и печеночной гемодинамики [43]. Имеются данные об ассоциации цирроза печени и застойной СН. Продemonстрировано неблагоприятное прогностическое значение плотности печени >8 кПа при выполнении фиброэластометрии у 212 госпитализированных по разным причинам пациентов [44]. У пациентов с ДХСН плотность печени $\geq 11,1$ кПа при поступлении и выписке $\geq 8,2$ кПа ассоциировалась с клиническими и эхокардиографическими признаками дисфункции правых отделов сердца и с большей вероятностью регоспитализаций с СН при поступлении [45].

Комплексная полуколичественная оценка венозного давления (диаметр НПВ, ВЯВ; ВПК) и внесосудистой жидкости в лёгких (В-линии) с помощью УЗИ имеет определённые преимущества и потенциальное применение у пациентов с СН. Эти методики являются неинвазивными, не связаны с использованием ионизирующего излучения и позволяют проводить исследования в динамике непосредственно у постели больного и поддаются количественной оценке. В настоящий момент клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) предлагают использовать диаметр НПВ для оценки волемического статуса пациента с СН, а УЗИ легких может использоваться для выявления внесосудистой жидкости в лёгких (класс IIb, уровень доказательности: C, для обеих рекомендаций) [46]. В противо-

положность к этому в Американских рекомендациях по СН ультразвук не упоминается как метод оценки внутри- и внесосудистого волемиического статуса [47]. Пока имеющиеся уровни доказательности для описанных УЗ методов варьируют, может быть рассмотрено включение УЗИ легких в будущие клинические рекомендации по СН для оценки внесосудистой жидкости у пациентов с неуточнённой причиной одышки [48, 49].

Требуются дальнейшие исследования для лучшего понимания клинического значения новых УЗ методов. Например, более тщательная оценка застойных явлений может оптимизировать время выписки пациентов с СН, госпитализированных в стационар, или же помочь адаптировать терапию диуретиками для амбулаторных пациентов [50]. Необходимы рандомизированные исследования, чтобы показать безопасность тактики лечения СН, основанной на данных УЗ-оценки, а также подтвердить, что она способствует улучшению симптомов и качеству жизни и отдалённых исходов.

Литература/References

- Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(15):1928-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f2173.
- Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1966-2011. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.001.
- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835-43. doi:10.1093/eurheartj/ehs444
- Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion assessed by lung ultrasound in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(8):5-14. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(8):5-14. doi:10.18087/cardio.2019.8.n534.
- Alvarez-Garcia J, Rivas-Lasarte M, Benedicto AM, et al. Subclinical Pulmonary Congestion: A Silent And Prevalent Killer At Heart Failure Discharge. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1093. doi:10.1016/s0735-1097(20)31720-4.
- Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;258:185-91. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
- Kobalava ZhD, Safarova AF, Kokhan EV, Islamova MR. Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3666. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Кохан Е.В., Исламова М.Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3666. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3666.
- Grodin JL, Drazner MH. Lung Ultrasound: Our New "Sixth Sense"? *JACC Hear Fail*. 2019;7(10):859-61. doi:10.1016/j.jchf.2019.08.006.
- Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for the Cardiologist. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1692-705. doi:10.1016/j.jcmg.2018.
- Platz E, Merz AA, Jhund PS, et al. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1154-63. doi:10.1002/ehf.839.
- Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Hear Fail*. 2019;7(10):849-58. doi:10.1016/j.jchf.2019.07.008.
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;577-91. doi:10.1007/s00134-012-2513-4.
- Platz E, Jhund PS, Gierd N, et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):844-51. doi:10.1002/ehf.1499.
- Frasure SE, Matilsky DK, Siadecki SD, et al. Impact of patient positioning on lung ultrasound findings in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):326-32. doi:10.1177/2048872614551505.
- Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2016;218:104-108. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.010.
- Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, et al. Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1468-1478. doi:10.1002/ehf.776.
- Simonovic D, Coiro S, Carluccio E, et al. Exercise elicits dynamic changes in extravascular lung water and haemodynamic congestion in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1366-69. doi:10.1002/ehf.1228.
- Scali MC, Zagatina A, Simova I, et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(11):2558-66. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.007.
- Picano E, Scali MC. The lung water cascade in heart failure. *Echocardiography*. 2017;34(10):1503-1507. doi:10.1111/echo.13657.
- Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1172-81. doi:10.1002/ehf.344.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360. doi:10.1093/ehjci/ew082.
- Huttin O, Fraser AG, Coiro S, et al. Impact of Changes in Consensus Diagnostic Recommendations on the Echocardiographic Prevalence of Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3119-3121. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.039.
- Hubert A, Gierd N, Le Breton H, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol*. 2019;281:62-68. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.055.
- Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(11):1141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2013.08.004.
- Laffin LJ, Patel AV, Saha N, et al. Focused cardiac ultrasound as a predictor of readmission in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(7):1075-1079. doi:10.1007/s10554-018-1317-1.
- Cubo-Romano P, Torres-Macho J, Soni NJ, et al. Admission inferior vena cavameasurements are associated with mortality after hospitalization for acute decompensated heart failure. *J Hosp Med*. 2016;11(11):778-784. doi:10.1002/jhm.2620.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день доступен широкий перечень УЗ методов объективизации застойных явлений. Все они, несмотря на продемонстрированную для большинства прогностическую значимость у пациентов с ХСН, пока до конца не изучены и, по-видимому, не лишены недостатков.

УЗ оценка НПВ, диаметра ВЯВ, ВПК, НФЭ могут облегчить выявление повышенного венозного давления, в то время как УЗИ легких позволяет обнаруживать и количественно определять внесосудистую жидкость в лёгких у пациентов с СН. Эти УЗ методы могут дополнить клинические методы, традиционные инструменты диагностики и мониторинга и потенциально позволить улучшить диагностику и ведение пациентов с установленной СН или подозрением на СН.

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

27. Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, et al. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):904-916. doi:10.1002/ehf.1383.
28. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):574-81. doi:10.1056/NEJMoa010641.
29. Pellicori P, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Non-invasive measurement of right atrial pressure by near-infrared spectroscopy: preliminary experience. A report from the SICA-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):883-892. doi:10.1002/ehf.825.
30. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Zhang J, et al. Revisiting a classical clinical sign: jugular venous ultrasound. *Int J Cardiol.* 2014;170(3):364-70. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.015.
31. Simon MA, Schnatz RG, Romeo JD, Pacella JJ. Bedside Ultrasound Assessment of Jugular Venous Compliance as a Potential Point-of-Care Method to Predict Acute Decompensated Heart Failure 30-Day Readmission. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15):e008184. doi:10.1161/JAHA.117.008184.
32. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Dierckx R, et al. Prognostic significance of ultrasound-assessed jugular vein distensibility in heart failure. *Heart.* 2015;101(14):1149-58. doi:10.1136/heartjnl-2015-307558.
33. Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart.* 2010;96(4):255-60. doi:10.1136/hrt.2009.166256.
34. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart fail.* 2016;4(8):674-82. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.016.
35. Nijst P, Martens P, Dupont M, et al. Intrarenal Flow Alterations During Transition From Euvolemia to Intravascular Volume Expansion in Heart Failure Patients. *JACC Heart fail.* 2017;5(9):672-681. doi:10.1016/j.jchf.2017.05.006.
36. Puzzovivo A, Monitillo F, Guida P, et al. Renal Venous Pattern: A New Parameter for Predicting Prognosis in Heart Failure Outpatients. *Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(4):52. doi:10.3390/jcdd5040052.
37. de la Espriella-Juan R, Nunez E, Minana G, et al. Intrarenal venous flow in cardiorenal syndrome: a shining light into the darkness. *ESC heart failure.* 2018;5(6):1173-1175. doi:10.1002/ehf2.12362.
38. Ciccone MM, Iacoviello M, Gesualdo L, et al. The renal arterial resistance index: a marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):210-6. doi:10.1002/ehf.34.
39. Jeong SH, Jung DC, Kim SH, Kim SH. Renal venous doppler ultrasonography in normal subjects and patients with diabetic nephropathy: value of venous impedance index measurements. *J Clin Ultrasound.* 2011;39(9):512-8. doi:10.1002/jcu.20835.
40. Tang WH, Kitai T. Intrarenal Venous Flow: A Window Into the Congestive Kidney Failure Phenotype of Heart Failure? *JACC Heart fail.* 2016;4(8):683-6. doi:10.1016/j.jchf.2016.05.009.
41. Bateman GA, Cuganesan R. Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(4):921-5. doi:10.2214/ajr.178.4.1780921.
42. Morozov SV, Kucheraviy YuA, Stukova NYu, Krasnaykova EA. Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment. *Dokazatelnaya gastroenterologiya.* 2013;2(2):31-7. (In Russ.) Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснаякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени — к контролю над лечением. *Доказательная Гастроэнтерология.* 2013;2(2):31-7.
43. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, et al. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113(3):552-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.10.018.
44. Lindvig K, Mössner BK, Pedersen C, et al. Liver stiffness and 30-day mortality in a cohort of patients admitted to hospital. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(2):146-52. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02571.x.
45. Solovyeva AE, Kobalava ZD, Villevalde SV, et al. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. *Kardiologiia.* 2018;58(10S):20-32. (In Russ.) Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В. и др. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. *Кардиология.* 2018;58(10S):20-32. doi:10.18087/cardio.2488.
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
48. Gargani L, Sicari R, Raciti M, et al. Efficacy of a remote web-based lung ultrasound training for nephrologists and cardiologists: a LUST trial sub-project. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):1982-1988. doi:10.1093/ndt/gfw329.
49. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):754-766. doi:10.1002/ehf.1379.
50. Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Martinez-Amezcuca P, et al. A randomized controlled trial of lung ultrasound-guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study). *Am Heart J.* 2020;227:31-39. doi:10.1016/j.ahj.2020.06.003.
51. Wang Y, Gargani L, Barskova T, et al. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):206. doi:10.1186/s13075-017-1409-7.
52. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(1):48-54. doi:10.1002/hep.20506.
53. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-73. doi:10.1136/gut.2006.111302.
54. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

2–3 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | БЕЛГОРОД

28–29 МАЯ 2021 ГОДА | КРЫМ

24–25 ИЮНЯ 2021 ГОДА | ПЯТИГОРСК

24–25 СЕНТЯБРЯ 2021 ГОДА | КРАСНОЯРСК

