

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с ХСН в Российской Федерации. Часть II

Комплексная физическая реабилитация пациентов с ХСН: влияние на показатели

Риск развития ХСН в зависимости от состояния фильтрационной функции почек

Резерв коронарного кровотока у пациентов с ХСНсФВ

Значение воспаления в формировании ХСН у больных, инфицированных ВИЧ

Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка

В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность

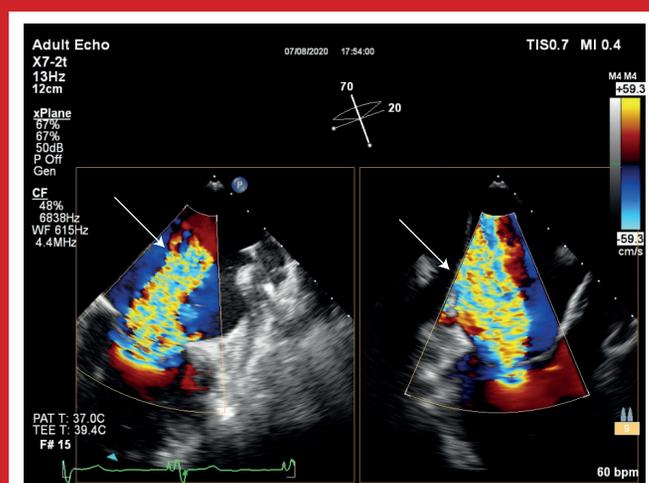


Рис. 4. Цветовое доплеровское картирование до и после операции в режиме Bi-plane. **A** — исходная центральная митральная регургитация 4 степени в режиме Bi-plane (указана стрелкой). См. на стр. 90.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



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 (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

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

№ 27 (2) 2022

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян 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

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

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

Ревивили 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)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

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

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

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

Адрес Редакции:

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

Издательство:

ООО “Силицея-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 Ниёминен (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.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина 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 (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804

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.rosradio.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, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (2) 2022

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. Kozjolova (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 EDITOR OF THE ISSUE

Natalya A. Kozjolova (Perm) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

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. Dzemeshkevich (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*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors

Evgeny A. Ryzhov

Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, 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	7	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	8	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
<i>Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Архипов М. В., Галявич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г., Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю., Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шпагина Л. А.</i> Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II	9	<i>Nedogoda S. V., Lopatin Yu. M., Arkhipov M. V., Galyavich A. S., Koziolova N. A., Lozhkina N. G., Reznik E. V., Salasyuk A. S., Frolov M. Yu., Chesnikova A. I., Chumachek E. V., Shpagina L. A.</i> Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II
<i>Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Плисюк А. Г., Орлова Я. А.</i> Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинко-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование	21	<i>Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Plisyuk A. G., Orlova Ya. A.</i> Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment
<i>Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Сарлыков Б. К., Кабельо Ф. Э., Баярсайхан М., Диане М. Л., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В.</i> Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности	29	<i>Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Sarlykov B. K., Cabello F. E., Bayarsaikhan M., Diane M. L., Safarova A. F., Vatsik-Gorodetskaya M. V.</i> Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure
<i>Чернявина А. И., Козиолова Н. А.</i> Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью	36	<i>Chernyavina A. I., Koziolova N. A.</i> Risk of heart failure depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension
<i>Мочула А. В., Копьева К. В., Мальцева А. Н., Гракова Е. В., Гуля М. О., Гусакова А. М., Завадовский К. В.</i> Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	44	<i>Mochula A. V., Kop'eva K. V., Maltseva A. N., Grakova E. V., Gulya M. O., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V.</i> Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction
<i>Козиолова Н. А., Горячева О. Г., Лицингер И. Ф.</i> Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека	53	<i>Koziolova N. A., Goryacheva O. G., Litsinger I. F.</i> Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients
<i>Горячева О. Г., Козиолова Н. А.</i> Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в моче для верификации хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека	62	<i>Goryacheva O. G., Koziolova N. A.</i> Risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide for verification of heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients
<i>Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Юдина Ю. С., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Конради А. О.</i> Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства	70	<i>Ionov M. V., Emelyanov I. V., Vakhrushev A. D., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yudina Yu. S., Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Konradi A. O.</i> Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: immediate procedural effects

Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Кучин И. В., Саидова М. А.,
Коллегаев А. С., Макеев М. И., Саличкин Д. В.,
Лепилин П. М., Марголина А. А., Бойцов С. А., Акчурин Р. С.
Транскатетерная пластика митрального клапана
по методу “край-в-край” у больных с митральной
регургитацией тяжелой степени (результаты
исследования “MitraClip Russia”)

Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Маслова М. Ю.,
Ковалевская Е. А., Сванадзе А. М., Селиванова Г. Б.
Состояние гемодинамики при различном уровне
потребления соли у больных гипертрофической
кардиомиопатией в возрастном аспекте

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С.
Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций
по хронической сердечной недостаточности Европейского
общества кардиологов 2021 года

Андреева Е. М., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н.,
Моисеева О. М.
Система нейротрофинов в патогенезе легочной
артериальной гипертензии и дисфункции правого
желудочка

83 *Imaev T. E., Komlev A. E., Kuchin I. V., Saidova M. A.,
Kolegaev A. S., Makeev M. I., Salichkin D. V.,
Lepilin P. M., Margolina A. A., Boytsov S. A., Akchurin R. S.*
Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in patients
with severe mitral regurgitation: data from the MitraClip
Russia Trial

92 *Poteshkina N. G., Krylova N. S., Maslova M. Yu.,
Kovalevskaya E. A., Svanadze A. M., Selivanova G. B.*
Hemodynamics at different levels of salt intake in patients
with hypertrophic cardiomyopathy of different age groups

LITERATURE REVIEWS

97 *Larina V. N., Skiba I. K., Skiba A. S.*
Summary of updates to the 2021 European Society
of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment
of acute and chronic heart failure

106 *Andreeva E. M., Goncharova N. S., Mikhailov E. N.,
Moiseeva O. M.*
Neurotrophins in the pathogenesis of pulmonary hypertension
and right ventricular dysfunction

Дорогие читатели!

Представляем Вам второй номер Российского кардиологического журнала за 2022 год, посвященный проблемам хронической сердечной недостаточности (ХСН). Широкая распространенность проблемы, наличие “серых” зон в диагностических критериях, высокая коморбидность и низкая выживаемость, несмотря на успехи, достигнутые в лечении ХСН, определяют актуальность темы номера.

В прошлом году Европейским обществом кардиологов были опубликованы новые Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, их перевод на русский язык готовится к публикации Российским кардиологическим обществом. Авторы рецензируемых статей, посвященных тематике номера, предлагают коллегам оценить результаты новых исследований — от вопросов профилактики до острой декомпенсации сердечной недостаточности. Авторы предлагают рассмотреть вопросы факторов риска развития ХСН у больных с неосложненной гипертонической болезнью в зависимости от состояний функции почек, дать оценку фармакоэпидемиологическому анализу рутинной практики ведения пациентов с ХСН в Российской Федерации, изучить результаты работ, посвященных комплексной физической реабилитации пациентов с ХСН, интегральной оценке застоя, возможности использования натрийуретических пептидов для диагностики ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией.

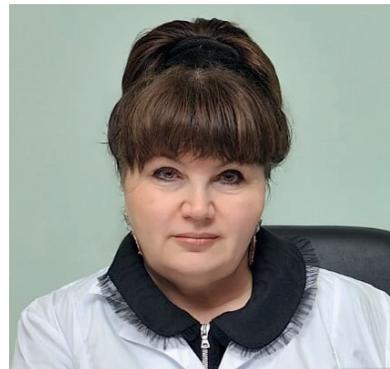
В номере представлены результаты исследований, в которых изучалось влияние некоторых хирургических и немедикаментозных методов лечения на течение резистентной артериальной гипертонии, митральной регургитации тяжелой степени, гипертрофической кардиомиопатии — состояниями, ассоциированными с высоким риском формирования и прогрессирования сердечной недостаточности.

Читателям в рамках номера журнала будут доступны для изучения три обзора литературы, которые посвящены зарубежным новостям клинической медицины, особенностям системы нейротрофинов в патогенезе легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка.

В заключении, хотелось бы выразить слова благодарности всем авторам, которые прислали свои работы в номер, и пожелать им дальнейших творческих успехов.

А читателям Российского кардиологического журнала желаем приятного чтения.

Наталья Андреевна Козиолова, д.м.н., профессор
Юрий Михайлович Лопатин, д.м.н., профессор
Евгений Николаевич Михайлов, д.м.н.



Наталья Андреевна Козиолова



Юрий Михайлович Лопатин



Евгений Николаевич Михайлов

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из США Fishbein, et al. (2022) обратились к вопросу стратификации неотложного сердечно-сосудистого риска у пациентов с COVID-19. Они включили данные 7 тыс. госпитализированных пациентов в период март-апрель 2020г, с положительным назальным мазком. Летальность в выборке составляла 27%. Независимыми факторами риска внутрибольничной смерти были среди прочего частота сердечных сокращений при поступлении >120 в мин, сатурация кислородом крови <92%, ряд изменений кислотно-основного состояния, а также гипергликемия и повышенный уровень аспарагиновой трансаминазы. Кроме того, указано, что скорректированный интервал QT (QT_c) >500 мс независимо связан с летальностью; отношение шансов 1,4. Авторы отмечают, что QT_c следует применять в качестве одного из маркеров риска.

(По данным: Heart, 2022)

Sadhvani, et al. (2022) обратились к взаимосвязи развития мозга *in utero* в случае врождённых пороков сердца плода. Сравнение проводилось методом внутриутробной магнитно-резонансной томографии мозга с когортой сопоставимых здоровых плодов. Затем в течение двух лет проводилось наблюдение за развитием мозга. Авторы делают вывод, что уменьшение размера мозга по сравнению с соответствующим сроку гестации при наличии врождённого порока сердца является сильным независимым предиктором отставания в развитии ребёнка.

(По данным: Circulation, 2022)

Канадские авторы Evers-Dörpfeld, et al. (2022) изучали связанные с полом пациента риски фибрилляции предсердий. Проводилось наблюдение 4 тыс. пациентов (28% женщин) в течение 4 лет, у которых ранее был документирован эпизод фибрилляции предсердий. Средний возраст 73 года у женщин и 70 лет у мужчин. По результатам авторы указывают, что женщины умирали реже как от сердечно-сосудистых, так и от других причин. Не было различий по полу в отношении инсульта, инфаркта миокарда, кровотечений или госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью.

(По данным: Heart, 2022)

Авторы из Мексики изучали связь витамина D и тяжести течения COVID-19 относительно содержания в теле общего жира и висцерального. Было включено >500 пациентов с подтверждённым заболеванием. Сниженный уровень витамина D был у 45%, дефи-

цит — у 10%. Риск летального исхода был в 2,1 раза выше в случае дефицита витамина, независимо от возраста, пола, индекса массы тела и эпикардиального жирового слоя, т.е. выраженности висцерального ожирения. Авторы заключают, что уровни витамина D ниже 30 нМ/л являются дополнительным существенным фактором риска неблагоприятного исхода при COVID-19.

(По данным: Front Nutr, 2022)

Sawada, et al. (2022) изучали аневризматическую ткань нисходящего отдела аорты у пациентов и у мышей на фоне введения ангиотензина II. В исследовании показаны взаимосвязи эмбриональных листков, из которых развиваются стенки аорты, и сигнальных молекул, влияющих на изменения ткани с развитием аневризмы. В частности, показана роль LRP1 (белок, связанный с рецептором липопротеина), фактора некроза опухоли бета, ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

(По данным: Circulation, 2022)

Авторы Fordyce, et al. (2022) сравнили оценку риска при помощи шкал с не формализованной оценкой риска врачом относительно подозрения на коронарную болезнь сердца. Было включено 4533 пациентов из исследования PROMISE. Врачи давали оценку коронароангиограммы; рассчитывалась оценка по Diamond-Forrester и по шкале Европейского общества кардиологов. Референтным методом была компьютерная томография с контрастированием. Обнаружено, что оценка врачей плохо совпадала с оценками по шкалам в сторону занижения выраженности у пациентов со стабильной ситуацией. Однако врачи давали более точную оценку в случае обструктивного поражения и негативного прогноза пациента.

(По данным: Heart, 2022)

Бразильские исследователи, Sá Gomes e Farias, et al. (2022), провели анализ связи дефицита сна и вариабельности артериального давления (АД). Они включили в систематический обзор 14 исследований, посвящённых разного рода взаимосвязям дефицита сна и уровня АД. Показана сильная зависимость эпизодического резкого подъёма АД в течение ночи депривации, после ночи депривации. Эквивалентом таких эпизодов могут быть изменения компенсаторных процессов, выражаемые в повышении натрийуреза или повышении парасимпатической активности.

(По данным: Sleep Med X, 2022)



Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II

Недогода С. В.¹, Лопатин Ю. М.^{1,2}, Архипов М. В.³, Галявич А. С.⁴, Козиолова Н. А.⁵, Ложкина Н. Г.⁶, Резник Е. В.⁷, Саласюк А. С.¹, Фролов М. Ю.^{1,8}, Чесникова А. И.⁹, Чумачек Е. В.¹, Шпагина Л. А.⁶

Цель. Оценка затрат системы здравоохранения на ведение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основании ретроспективного анализа первичной медицинской документации.

Материал и методы. Проведен анализ амбулаторных карт 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 7 регионах Российской Федерации. Оценка социально-экономического бремени ХСН проводилась с позиции государства. К анализу затрат был применен восходящий подход. Для расчета средних затрат на 1 пациента в год рассчитывались затраты для каждого пациента, затем вычисляли среднее значение для всей когорты. Были оценены прямые затраты (медицинские: амбулаторно-поликлиническая помощь, стационарное лечение, лекарственная терапия; немедицинские затраты: выплаты пенсий по инвалидности и листам нетрудоспособности) и непрямые затраты (потеря внутреннего валового продукта).

Результаты. Показано, что средняя стоимость ведения 1 пациента с ХСН составляет 160338,4 руб. в год. Стоимость лекарственной терапии существенно различалась в зависимости от источника финансирования — общая стоимость получаемой пациентами терапии составляла порядка 90 тыс. руб. в год, тогда как в рамках льготного лекарственного обеспечения пациенты получали терапию на сумму ~7 тыс. руб. в год. Таким образом, доля лекарственной терапии в структуре затрат на пациента с позиции государства составляла всего 4,7%, а максимальные затраты приходились на стационарное ведение (45,5%), нахождение в отделениях интенсивной терапии (16,4%) и выплаты по инвалидности (21,6%). Сумма прямых затрат на терапию ХСН за исключением лекарственной терапии (обследование, стационарное и амбулаторное лечение) составляет в среднем 108291,92 руб./год. Общие прямые немедицинские и непрямые затраты на одного пациента с ХСН в год составляют ~44519,32 руб. Следует отметить, что в расчет не включали оказание реабилитационной помощи.

Заключение. Принимая во внимание существенное бремя ХСН для системы здравоохранения Российской Федерации, растущие расходы на здравоохранение и увеличение продолжительности жизни, важное значение имеет совершенствование профилактики и лечения ХСН. Развитие сети экспертных центров по ХСН, построение “бесшовной” системы оказания помощи больным с ХСН, а также повышение доступности лекарственной терапии путем усовершенствования нормативно-правового регулирования лекарственного обеспечения и стационарного ведения пациентов может повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с ХСН в России.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, функциональный класс, бремя болезни, стоимость болезни.

Отношения и деятельность: нет.

¹Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград; ³Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ⁴Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁵Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ⁶Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ⁷Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁸Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград; ⁹Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИИМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИИМФО, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Архипов М. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ПП, ORCID: 0000-0003-3601-9830, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Ложкина Н. Г. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Резник Е. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Саласюк А. С.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИИМФО, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Фролов М. Ю. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармации ИИМФО, зав. отделом фармакологии, ORCID: 0000-0002-0389-560X, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Чумачек Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИИМФО, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): salasyukas@outlook.com

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВВП — внутренний валовой продукт, ДС — дневной стационар, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КР — клинические рекомендации, КС — круглосуточный стационар, КСЛП — коэффициент сложности лечения пациентов, ЛП — лекарственные препараты, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, МНН — международное непатентованное название, ПГГ 2021 — программа государственных гарантий, РФ — Российская Федерация, СМП — скорая медицинская помощь, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.11.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 24.01.2022



Для цитирования: Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Архипов М. В., Галявич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г., Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю., Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шпагина Л. А. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4759. doi:10.15829/1560-4071-2022-4759

Предыдущая публикация: Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Архипов М. В., Галявич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г., Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю., Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шпагина Л. А. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.

Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II

Nedogoda S. V.¹, Lopatin Yu. M.^{1,2}, Arkhipov M. V.³, Galyavich A. S.⁴, Koziolova N. A.⁵, Lozhkina N. G.⁶, Reznik E. V.⁷, Salasyuk A. S.¹, Frolov M. Yu.^{1,8}, Chesnikova A. I.⁹, Chumachek E. V.¹, Shpagina L. A.⁶

Aim. To assess the healthcare system costs for the management of patients with heart failure (HF) based on a retrospective analysis of primary medical documentation.

Material and methods. We performed the analysis of outpatient records of 1000 patients, followed up for 1 year by a general practitioner or cardiologist in ambulatory clinic in 7 Russian regions. The assessment of the HF socioeconomic burden was carried out from the perspective of the state. A bottom-up approach was applied to the cost analysis. To calculate the average costs per patient per year, the costs for each patient were calculated, followed by estimation for the entire cohort. Direct costs (medical: outpatient care, inpatient care, drug therapy; nonmedical: disability pensions and temporary disability) and indirect costs (loss of gross domestic product) were estimated.

Results. It was shown that the average cost of managing 1 HF patient is RUB 160338 per year. The cost of drug therapy varied significantly depending on the source of funding. So, the total therapy cost was about RUB 90000 per year, while within the drug assistance programs — about RUB 7000 per year. Thus, the proportion of drug therapy in cost pattern per patient from the state's perspective was only 4,7%, while the maximum costs were for inpatient care (45,5%), stay in intensive care units (16,4%) and disability payments (21,6%). The direct costs for HF therapy, with the exception of drug therapy (examination, inpatient and outpatient treatment), averages RUB 108291 per year. The total direct nonmedical and indirect costs per HF patient per year were about RUB 44519 per year. It should be noted that the rehabilitation costs were not included in the calculation.

Conclusion. Taking into account the significant burden of HF on the Russian healthcare system, the growing costs of healthcare and the increase in life expectancy, prevention and treatment of HF should be improved. The development of a HF centers' network, creating a seamless system of HF care, as well as improving the availability of medication therapy and the inpatient management of patients can improve the healthcare quality for HF patients in Russia.

Keywords: pharmacoepidemiology, heart failure, left ventricular ejection fraction, functional class, disease burden, cost of illness.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd; ³Ural State Medical University, Yekaterinburg; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm; ⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁸Volgograd Medical Research Center, Volgograd; ⁹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Arkhipov M. V. ORCID: 0000-0003-3601-9830, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X, Salasyuk A. S.* ORCID: 0000-0002-6611-9165, Frolov M. Yu. ORCID: 0000-0002-0389-560X, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Chumachek E. V. ORCID: 0000-0002-6740-8321, Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551.

*Corresponding author:
salasyukas@outlook.com

Received: 08.11.2021 **Revision Received:** 29.11.2021 **Accepted:** 24.01.2022

For citation: Nedogoda S. V., Lopatin Yu. M., Arkhipov M. V., Galyavich A. S., Koziolova N. A., Lozhkina N. G., Reznik E. V., Salasyuk A. S., Frolov M. Yu., Chesnikova A. I., Chumachek E. V., Shpagina L. A. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4759. doi:10.15829/1560-4071-2022-4759

Previous publication: Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Arkhipov M. V., Galyavich A. S., Koziolova N. A., Lozhkina N. G., Reznik E. V., Salasyuk A. S., Frolov M. Yu., Chesnikova A. I., Chumachek E. V., Shpagina L. A. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) связана с огромными расходами на здравоохранение. Данные целого ряда стран показывают, что ХСН является основным диагнозом примерно при 1 млн госпитализаций в год и составляет от 1 до 2% всех госпитализаций [1]. По мере роста численности пожилого населения увеличивается и количество госпитализаций по поводу ХСН, что приводит к увеличению затрат на здравоохранение. Исследования стоимости ведения пациентов с ХСН в нескольких странах с различным уровнем дохода, таких как США [2], Португалия [3], Дания [4], Китай [5] и др., показывают, что на ХСН приходится не <2% общих расходов на здравоохранение [6]. Анализ стоимости болезни (cost of illness, COI) является одним из методов клинико-экономического анализа, который используется для оценки и планирования затрат, определения тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования [7].

Потому целью нашего исследования стала оценка затрат системы здравоохранения на ведение больных ХСН на основании ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации пациентов, находившихся под наблюдением амбулаторного врача терапевта или кардиолога.

В первой части работы [8] были представлены результаты анализа клинико-демографических показателей, показателей контроля заболевания, периодичности и объемов диспансерного наблюдения, а также структуры лекарственной терапии пациентов с ХСН.

В настоящей работе приводится вторая часть результатов исследования, включающая фармакоэкономические особенности ведения пациентов с ХСН в Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

При проведении исследования использовались данные, полученные при анализе амбулаторных карт

1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) в 7 регионах РФ. В окончательный анализ были включены 888 больных ХСН, согласившихся принять участие в исследовании и подписавших формы информированного согласия (Информационный листок пациента). У 112 пациентов качество первичной медицинской документации после заполнения опросника оказалось недостаточным для обработки результатов исследования. Следует отметить, что оценка полноты и достоверности сведений в амбулаторных картах не входила в задачи данного исследования, и в анализ были включены все доступные для анализа данные.

Исследовательские центры: 9 в 7 городах РФ (Волгоград, Екатеринбург, Казань, Москва, Новосибирск, Пермь, Ростов-на-Дону) 2-3 уровня оказания медицинской помощи. Для анализа была сформирована выборка пациентов девяти крупных ЛПУ (ГБУЗ “Ростовская областная клиническая больница”, ГБУЗ ПК “Пермский краевой госпиталь ветеранов войн”, ГБУЗ “Волгоградская областная клиническая больница № 3”, ГБУЗ “Волгоградский областной клинический кардиологический центр”, ГАУЗ “Межрегиональный клиничко-диагностический центр”, г. Казань, ГАУЗ СО “Свердловская областная клиническая больница № 1”, ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 2”, г. Новосибирск, ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 1”, г. Новосибирск). Выбор ЛПУ обусловлен их общим назначением и отсутствием узкой специализации.

Поиск данных о пациентах с ХСН выполняли среди пациентов, закрепленных за вышеперечисленными ЛПУ, амбулаторные карты которых соответствовали следующим критериям: наличие заполненного листа окончательных диагнозов, мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом ХСН II-IV функционального класса (ФК) (по кодам диагнозов МКБ10: I50, I50.0, I50.1, I50.9, а также в отсутствие кодировки по текстовым формулировкам диагноза “ХСН” и “хроническая сердечная недостаточность”) в анамнезе как минимум в течение 1 года. Обязательное условие — наличие минимум одной госпитализации в стационар (кардиологическое или терапевтическое отделение) с типичной картиной острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) в течение 12 мес. наблюдения. Точкой начала отсчёта временного периода в 12 мес. являлся любой случай обращения за медицинской помощью по причине ХСН на стационарном или амбулаторном этапе в период с 01.01.2018 по 31.03.2019. Число пациентов выборки формировали нарастающим итогом до достижения набора в 1 тыс. карт. В связи с тем, что первичные амбулаторные карты пациентов учитывают ограниченный

ряд параметров, для более детального анализа, а также с целью верификации и валидации данных был разработан опросник, включающий в себя помимо включенной в амбулаторную карту информации данные о социальном статусе, наличии инвалидности и ее причине, источнике оплаты фармакотерапии и праве пациента на получение лекарственных препаратов (ЛП) по программе льготного лекарственного обеспечения (не получает, получает ЛП, получает денежную компенсацию).

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Все пациенты соглашались на участие в исследовании и подписывали форму информированного согласия. Процедуры исследования полностью соответствуют действующему законодательству Российской Федерации, в т.ч. Федеральному закону № 152-ФЗ “О персональных данных”. Сбор первичной информации по случайной выборке.

Сведения о количестве обследований, амбулаторных визитов, госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и фармакотерапии получали из первичной медицинской документации (амбулаторной карты, выписных эпикризов стационарного лечения, системы ЕМИАС). Для более детального анализа, а также с целью верификации и валидации данных был разработан опросник, включающий в себя помимо включенной в амбулаторную карту информации данные о социальном статусе, наличии инвалидности и ее причине, источнике оплаты фармакотерапии и праве пациента на получение ЛП по программе льготного лекарственного обеспечения.

Оценка социально-экономического бремени ХСН проводилась с позиции государства. К анализу затрат был применен восходящий подход. Затраты рассчитывались для каждого пациента, затем вычисляли среднее значение для всей когорты. Расчет общих затрат на лечение ХСН осуществляли на один год.

Общие затраты рассчитывались по формуле: $COI = DC(m) + DC(n) + IC$, где COI — показатель стоимости болезни (общие затраты); DC — прямые затраты (Direct Costs), включающие прямые медицинские (DCm) и прямые немедицинские (DCn) затраты; IC — непрямые затраты (Indirect Costs).

В ходе проведенного исследования анализировались источники прямых медицинских затрат и прямых немедицинских затрат в пересчете на 1 больного, а также непрямые затраты (IC).

Были выделены следующие прямые затраты, обусловленные ХСН:

- лекарственная терапия ХСН;
- сопутствующая терапия;
- амбулаторно-поликлиническая помощь;

- плановое стационарное лечение больных ХСН;
- экстренное стационарное лечение больных ХСН;
- затраты на диагностику и мониторинг состояния пациентов с ХСН.

Затраты на лекарственную терапию. В анализ были включены препараты для лечения ХСН, а также получаемая пациентами сопутствующая лекарственная терапия для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вследствие того, что ХСН является хроническим заболеванием и требует пожизненного лечения, в исследовании было сделано допущение, что пациент принимает специфическую терапию в течение всего года. Для проведения анализа было допущено, что ЛП применяли в одной и той же дозе в течение года.

К специфической терапии ХСН, согласно клиническим рекомендациям (КР) [9–11], относили базовую терапию ХСН, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина, бета-адреноблокаторы и альдостерона антагонисты (антагонисты минералокортикоидных рецепторов), которые рекомендуются для лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) для снижения госпитализации из-за СН и смерти. Сакубитрил/валсартан рекомендуется применять вместо иАПФ/БРА у пациентов с симптоматической СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную терапию иАПФ/БРА, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти. На момент проведения исследования препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в т.ч. дапаглифлозин, не были зарегистрированы по показанию ХСН, вследствие чего их не включали в расчет стоимости лекарственной терапии.

Стоимость ЛП, включенных в Перечень жизненно важных лекарственных препаратов, определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (расчет проводился 01 марта 2020г). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывался НДС (10%) и предполагаемая 12% оптовая надбавка по данным Федеральной антимонопольной службы о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ (данные по состоянию на 10.02.2020г) [12]. Стоимость препаратов, не включенных в Перечень жизненно важных лекарственных препаратов, определялась по данным Единого справочника-каталога лекарственных препаратов (по состоянию на 27 мая 2019) с учетом 10% НДС [13]. В связи с большим ко-

личеством торговых наименований ЛП и учитывая разницу в стоимости ЛП разных производителей, использовали средневзвешенную стоимость лекарственной терапии для двух вариантов анализа — стоимость терапии референтными ЛП по данным Государственного реестра предельных отпускных цен и стоимость терапии генерическими ЛП согласно получаемым пациентами международным непатентованным названиям (МНН). При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и МНН в реальной клинической практике. Средняя стоимость 1 ЕД ЛП равнялась стоимости 1 упаковки, деленной на количество ЕД в упаковке. Средняя стоимость годового курса лечения 1 пациента при назначении ЛП (руб. в год) равнялась произведению рассчитанной средневзвешенной стоимости 1 ЕД ЛП и средней назначенной суточной дозы (PDD), выраженной в ЕД/сут., умноженной на 365 дней. В итоге были рассчитаны средняя годовая стоимость специфической и сопутствующей лекарственной терапии 1 больного ХСН.

Затраты, связанные с оказанием амбулаторной медицинской помощи и вызовами СМП были рассчитаны в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2020г № 2299 “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов” (ПГГ 2021) [14]. Средние нормативы финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями, установленные на 2021г, за счет средств обязательного медицинского страхования составляли 1374,90 руб. Суммарные затраты на оказание амбулаторной помощи рассчитаны как произведение установленного норматива финансирования данной медицинской услуги и числа эпизодов оказания данного вида помощи в год. Стоимость вызова кареты СМП составила 2713,4 руб.

Для расчета затрат на оказание стационарной помощи больным ХСН были использованы коэффициенты затратно-экономности, предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам [15], и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) 37382,30 руб. или в дневной стационар (ДС) 22261,50 руб. в соответствии с ПГГ 2021 [14]. Использовали данные о фактическом распределении пациентов между госпитализацией в КС и ДС.

В соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке ЛП, утвержденными приказом ФГБУ “ЦЭККМП” Минздрава России [7], при расчете затрат использовались поправочные коэффициенты “к”, равные для

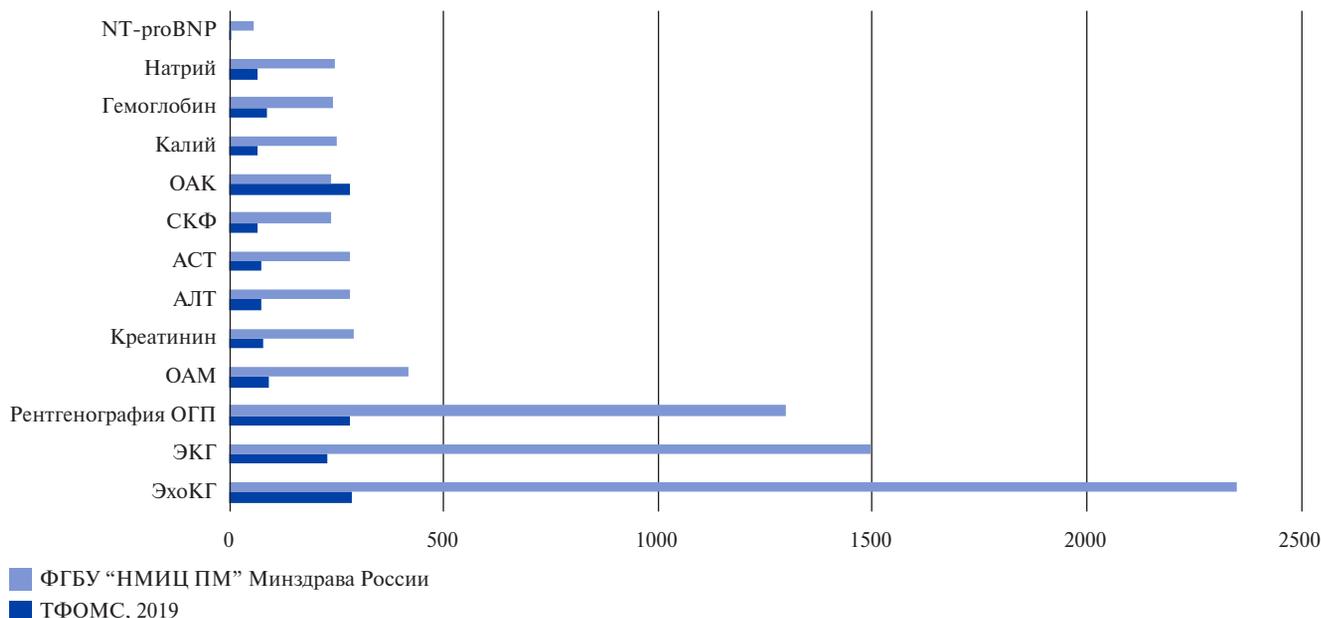


Рис. 1. Стоимость обследований на 1 пациента в год, руб.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, ОГК — органы грудной клетки, СКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой про-мозговой натриуретический пептид.

Таблица 1

Средняя стоимость амбулаторного наблюдения в расчете на 1 пациента в год

	Количество визитов	Стоимость, ПГГ 2021 (ОМС), руб.
Число посещений терапевта/ВОП за последние 12 мес.	3 [2; 4]	4785,99
Из них на дому	0 [0; 1]	678,51
Из них по причине ХСН	1 [1; 2]	2314,11
Число посещений кардиолога за последние 12 мес.	1 [1; 2]	1976,69
Из них на дому	0 [0; 0]	3,01
Из них по причине ХСН	1 [1; 2]	1738,54

Сокращения: ВОП — врач общей практики, ОМС — обязательное медицинское страхование, ПГГ — программа государственных гарантий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

КС 0,65 и для ДС 0,60 (65% и 60% от среднего норматива финансовых затрат, соответственно), отражающие нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ.

Помимо этого, в связи с наличием в структуре пациентов с ХСН лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типов, а также пациентов старше 75 лет, учитывался также коэффициент сложности лечения пациентов (КСЛП) [15]. Расчеты суммарного значения КСЛП (КСЛПсумм) при наличии нескольких критериев выполняются по формуле: $КСЛП_{сумм} = КСЛП_1 + (КСЛП_2 - 1) + (КСЛП_n - 1)$. При этом в соответствии с рекомендациями суммарное значение КСЛП при наличии нескольких критериев не превышало 1,8 за исключением случаев сверхдлительной госпитализации [7]. Управленческий коэффициент и коэффициент дифференциации были признаны равными 1 в связи с их региональной спецификой, что может быть рассмотрено как ограничение исследования.

Стоимость госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации рассчитывалась согласно тарифам ТФОМС 2021г [16] в зависимости от ее продолжительности (стоимость реанимации 1-й категории сложности составляла 17047,26 руб., 2-й категории сложности — 97193,09 руб., 3-й категории сложности (свыше 96 ч до 144 ч включительно) 139188,75 руб., 4-й категории сложности (до 192 ч включительно) — 178017,75 руб., 5-й категории сложности (>192 ч) — 221825,88 руб.).

Затраты на диагностику и мониторинг состояния пациентов с ХСН оценивали по двум источникам — стоимость согласно тарифам ТФОМС 2021г [16] и по тарифам ФГБУ "НМИЦ ПМ" Минздрава России [17].

Анализ прямых немедицинских затрат (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности и выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности) рассчитывали на основании

Таблица 2

Средняя стоимость госпитализаций в расчете на 1 пациента в год

Показатель	Значение на когорту	Значение на 1 человека	Стоимость, руб.
Число госпитализаций всего	1067	1,20	72934,71
Из них число госпитализаций, МКБ I50	410	0,51	15505,72
Средняя длительность госпитализации, дней	11,46±4,09	-	-
Госпитализация в КС, N (%)	819 (76,8%)	0,92	62059,67
Госпитализация в ДС, N (%)	241 (22,6%)	0,27	10875,04
Госпитализация в ОРИТ, N (%)	241 (22,6%)	0,27	26271,28
Госпитализированные пациенты, N (%)	888 (100%)	-	-
Пациенты с 1 госпитализацией, N (%)	714 (80,4%)	-	-
Пациенты с 2 госпитализациями, N (%)	146 (16,8%)	-	-
Пациенты с ≥3 госпитализациями, N (%)	23 (0,02%)	-	-

Сокращения: ДС — дневной стационар, КС — круглосуточный стационар, МКБ — Международная классификация болезней, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

количества больных, ставших инвалидами вследствие ХСН, и размера пенсии по инвалидности, которая в 2021г составляла для инвалидов I группы — 183596,64 руб./год, II группы — 102302,04 руб./год, III группы — 85223,64 руб./год [18] (состоит из пенсии по инвалидности, ежемесячной единовременной денежной выплаты без учета набора социальных услуг и ежемесячного набора социальных услуг). При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину среднемесячной начисленной заработной платы по стране за 2020г умножали на количество дней временной нетрудоспособности. Средняя заработная плата в 2020г в РФ составляла 51344 руб./мес., или 1369,2 руб./сут. [19].

Анализ непрямых затрат (расчет недополученного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения) осуществлялся на 1 год. Недополученный ВВП вследствие потерь заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте, которые несут государство и общество в целом, как упущенную выгоду в производстве ВВП рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 1997,69 руб./сут. (объем ВВП на душу населения в 2020г составлял 729157,87 руб. [20]).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием STATISTICA 10.0, “Stat Soft Inc.” и Microsoft Excel 2016. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Непрерывные количественные данные выражались в виде среднего значения и его стандартного отклонения: M (SD), при отличном от нормального распределении количественного признака данные

представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25-75 перцентили). Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%).

Результаты

Из 1 тыс. пациентов, включенных в исследование, в анализ включено 888 пациентов. У 112 пациентов качество первичной медицинской документации после заполнения опросника оказалось недостаточным для обработки результатов исследования.

Общая стоимость диагностических обследований на 1 пациента в год с учетом частоты предоставления составила 1786,39 руб. по тарифам ТФОМС 2021г и 8002,50 руб. по тарифам ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, что иллюстрирует разницу при оценке бремени ХСН с позиций государства и пациента [21] (рис. 1).

Анализ периодичности диспансерного наблюдения больных с ХСН выявил соответствие КР, действовавшим на момент проведения анализа [10, 11]. Средняя стоимость амбулаторного наблюдения в расчете на 1 пациента в год по тарифам ПГГ 2021 представлена в таблице 1.

При анализе числа госпитализаций показано, что среднее число госпитализаций по любой причине на одного пациента с ХСН составило 1,21 госпитализаций в год, из них по МКБ I50 — 0,51 госпитализаций. Средняя стоимость госпитализаций в расчете на 1 пациента в год по тарифам ПГГ 2021 представлена в таблице 2.

Всего 888 пациентам с ХСН назначено 4457 ЛП, структура лекарственной терапии и соответствие ее КР приведены в первой части работы [8].

Оценка качества лекарственного обеспечения пациентов показала, что за личные средства пациенты покупают ЛП в 3966 из 4457 назначений, региональ-

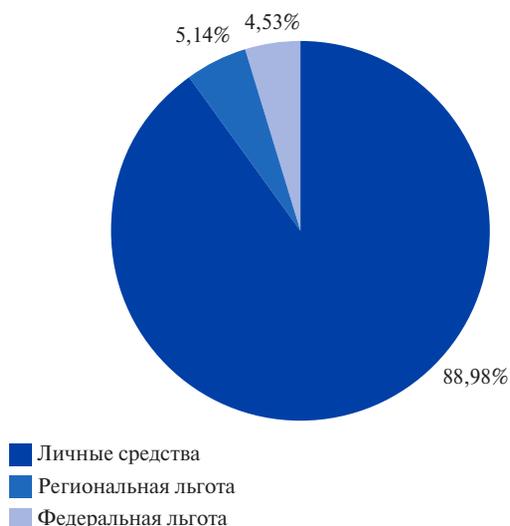


Рис. 2. Источники получения лекарственной терапии.

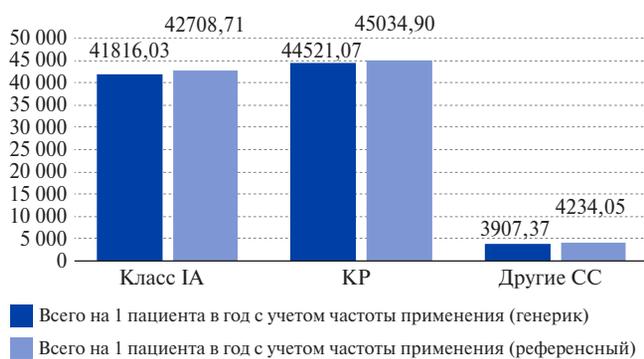


Рис. 4. Стоимость лекарственной терапии пациента с ХСН в течение 1 года, руб.

Сокращения: KP — клинические рекомендации, CC — сердечно-сосудистые.

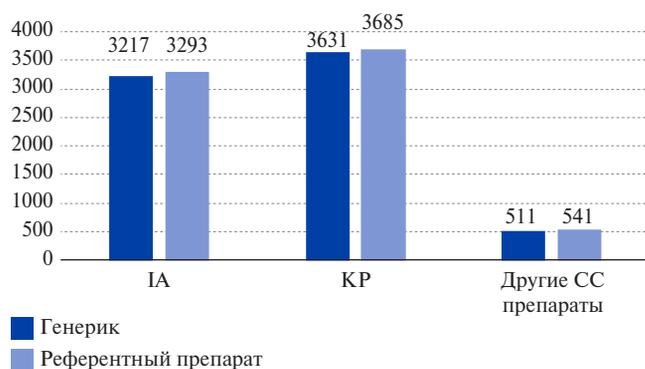


Рис. 3. Стоимость назначенной терапии в рамках льготного канала финансирования, руб.

Сокращения: KP — клинические рекомендации, CC — сердечно-сосудистые.

ная льгота покрывает 229 назначений, федеральная льгота — 202 (рис. 2).

Расчет стоимости лекарственной терапии в рамках льготного канала финансирования с учетом среднесуточных доз препаратов при постоянном приеме в зависимости от позиции в KP представлен на рисунке 3.

В рамках льготного лекарственного обеспечения из группы IA KP наиболее дорогостоящим ЛП оказалась эплеренон, годовая стоимость терапии составила 2658,7 руб. на пациента или 80,75% от стоимости терапии препаратами IA класса. Среди остальных препаратов, включенных в KP, наибольшие затраты приходились на валсартан — 1057,32 руб. в год на человека или 28,70% от всех затрат на ЛП в данной группе, розувастатин (723,29 руб. или 19,6%), ривароксабан (641,96 руб. или 17,4%) и торасемид (488,40 руб. или

Таблица 3

Средняя стоимость лекарственной терапии ХСН на 1 пациента в год с учетом частоты применения, руб.

Препарат	Медианная доза в сут., мг	Частота применения, %	Средняя стоимость на 1 пациента в сут., руб.		Средняя стоимость на 1 пациента в год с учетом частоты применения		Всего на 1 пациента в год с учетом частоты применения	
			Генерический препарат	Референтный препарат	Генерический препарат	Референтный препарат	Генерический препарат	Референтный препарат
Класс IA по KP МЗ							41816,03	42708,71
Атенолол	25	0,23%	0,13	0,64	0,11	0,53		
Бисопролол	5	51,83%	2,78	4,90	526,48	926,76		
Каптоприл	50	0,80%	1,08	11,37	3,14	33,17		
Карведилол	50	4,11%	19,46	22,16	291,89	332,37		
Лизиноприл	10	6,85%	5,39	9,17	134,83	229,14		
Метопролол	100	17,69%	3,78	4,40	244,42	283,94		
Небиволол	10	8,68%	74,42	74,42	2356,48	2356,48		
Периндоприл	5	18,72%	12,26	10,66	837,65	728,51		
Рамиприл	5	2,28%	22,63	22,63	188,60	188,60		
Спиронолактон	25	47,49%	3,56	3,88	616,85	673,14		
Фозиноприл	20	2,63%	137,04	137,04	1313,28	1313,28		
Эналаприл	10	27,28%	0,75	4,17	74,54	415,01		
Эплеренон	25	18,15%	531,74	531,74	35227,78	35227,78		

Таблица 3. Продолжение

Препарат	Медианная доза в сут., мг	Частота применения, %	Средняя стоимость на 1 пациента в сут., руб.		Средняя стоимость на 1 пациента в год с учетом частоты применения		Всего на 1 пациента в год с учетом частоты применения	
			Генерический препарат	Референтный препарат	Генерический препарат	Референтный препарат	Генерический препарат	Референтный препарат
Другие ЛП, входящие в КР МЗ							44521,07	45034,90
Азилсартан+хлорталидон	40	1,48%	1084,60	1084,60	5874,92	5874,92		
Апиксабан	10	5,02%	166,50	166,50	3052,51	3052,51		
Аторвастатин	20	38,58%	11,10	13,19	1563,58	1857,03		
Ацетазоламид	250	0,68%	5,94	8,23	14,85	20,59		
Валсартан	160	7,53%	422,93	422,93	11630,52	11630,52		
Валсартан+Сакубитрил	200	2,28%	169,54	169,54	1412,86	1412,86		
Варфарин	5	6,96%	3,89	3,80	98,96	96,56		
Гидрохлортиазид	25	4,57%	0,88	1,35	14,59	22,47		
Дабигатран	150	4,00%	64,51	64,51	940,80	940,80		
Дапаглифлозин	10	0,23%	83,65	83,65	69,71	69,71		
Дигоксин	0,125	9,70%	0,52	0,52	18,47	18,47		
Ивабрадин	10	1,94%	35,81	42,38	253,62	300,21		
Изосорбид моно/динитрат	40	3,54%	1,87	3,91	24,21	50,56		
Индапамид	1,5	2,28%	10,33	12,14	86,11	101,20		
Кандесартан	8	1,60%	83,68	83,68	488,13	488,13		
Клопидогрел	75	10,62%	27,03	33,53	1047,46	1299,42		
Лозартан	50	21,35%	4,47	3,08	348,03	239,96		
Питавастатин	4	0,11%	45,79	45,79	19,08	19,08		
Ривароксабан	20	9,02%	154,07	154,07	5071,52	5071,52		
Розувастатин	10	19,75%	108,49	108,49	7820,54	7820,54		
Симвастатин	20	2,17%	6,08	3,21	48,14	25,39		
Телмисартан	40	0,68%	216,48	216,48	541,20	541,20		
Торасемид	10	34,25%	32,56	32,56	4070,00	4070,00		
Фуросемид	40	4,91%	0,63	0,63	11,25	11,26		
Другие ЛП для лечения ССЗ							3907,37	4234,05
Амиодарон	200	6,51%	0,60	6,73	14,31	159,94		
Амлодипин	5	21,69%	0,66	2,96	52,62	234,33		
Анаприлин	40	0,11%	1,58	1,58	0,66	0,66		
Ацетилсалициловая кислота	75	57,31%	1,22	0,91	255,50	190,89		
Верапамил	40	0,11%	1,46	2,15	0,61	0,90		
Дилтиазем	90	0,11%	4,51	4,51	1,88	1,88		
Доксазозин	2	0,11%	14,97	30,85	6,24	12,86		
Калия аспарагинат и магния аспарагинат	1	0,46%	7,58	2,89	12,64	4,82		
Лалпаконитина Гидробромид	50	0,46%	40,20	40,20	67,00	67,00		
Лерканидипин	10	1,14%	94,36	94,36	393,16	393,16		
Моксонидин	0,2	1,83%	9,39	19,26	62,62	128,41		
Молсидомин	2	0,11%	15,45	15,45	6,44	6,44		
Никорандил	10	0,23%	76,85	76,85	64,04	64,04		
Нифедипин	30	0,68%	5,42	3,08	13,54	7,69		
Пропафенон	75	0,23%	4,12	4,80	3,43	4,00		
Соталол	80	2,05%	2,70	3,28	20,24	24,61		
Тикагрелор	90	0,68%	87,20	87,20	218,01	218,01		
Триметазидин	80	3,42%	203,54	203,54	2544,30	2544,30		
Этиловые эфиры омега-3 жирных кислот	1500	0,57%	81,67	81,67	170,14	170,14		

Сокращения: КР МЗ — клинические рекомендации Минздрава РФ [11], ЛП — лекарственные препараты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 4

Расчет средней стоимости ведения 1 пациента с ХСН в течение 1 года, руб.

Показатель	Количество в расчете на 1 пациента	Стоимость, руб.
Прямые затраты		
Прямые медицинские затраты, из них:		115819,12
Лекарственная терапия (генерики/референтные препараты)		
— в рамках только ЛЛО, из них:		7360,6/7527,2
Препараты IA класса		3216,9/3292,5
Препараты, входящие в КР МЗ, кроме IA класса		3631,0/3684,6
Другие препараты для лечения ССЗ		511,0/541,1
— включая все каналы получения ЛП, из них:		90244,5/91977,7
Препараты IA класса		41816,0/42708,7
Препараты, входящие в КР МЗ, кроме IA класса		44521,1/45034,9
Другие препараты для лечения ССЗ		3907,4/4234,1
Амбулаторное наблюдение	3,64±2,37	5004,8
Обследование		1786,4
Стационар (КС и ДС)	1,21	72934,7
Вызовы СМП	0,85	2294,8
ОРИТ	0,27	26271,3
Прямые немедицинские затраты, из них:		38662,2
Выплаты по листам нетрудоспособности	0 [0; 0]	4014,3
Выплаты по инвалидности	33%	34647,9
Непрямые затраты, из них:		5857,1
Потеря в ВВП	0 [0; 0]	5857,1
Итого		160338,4

Сокращения: ВВП — внутренний валовой продукт, ДС — дневной стационар, КР МЗ — клинические рекомендации Минздрава РФ [11], КС — круглосуточный стационар, ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, ЛП — лекарственные препараты, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

13,3%). Среди остальных ЛП для лечения ССЗ основной объем средств затрачивался на терапию триметазидином — 339,24 руб. в год (62,7%).

При этом общая стоимость лекарственной терапии, получаемой пациентами для лечения ХСН и ССЗ, составляет 90244,5/91977,7 в год с учетом стоимости генерических и референтных препаратов, соответственно (рис. 4).

При анализе средней стоимости лекарственной терапии на 1 пациента в год с учетом частоты применения из группы IA КР наиболее дорогостоящим ЛП оказался эплеренон, годовая стоимость терапии составила 35227,78 руб. на пациента или 82% от стоимости терапии препаратами IA класса. Среди остальных препаратов, включенных в КР, наибольшие затраты приходились на валсартан — 11630,52 руб. в год на человека или 25,8% от всех затрат на ЛП в данной группе, розувастатин (7820,54 руб. или 17,4%) и ривароксабан (5071,52 руб. или 11,3%). Среди остальных ЛП для лечения ССЗ основной объем средств затрачивался на терапию триметазидином — 2544,30 руб. в год (60,1%).

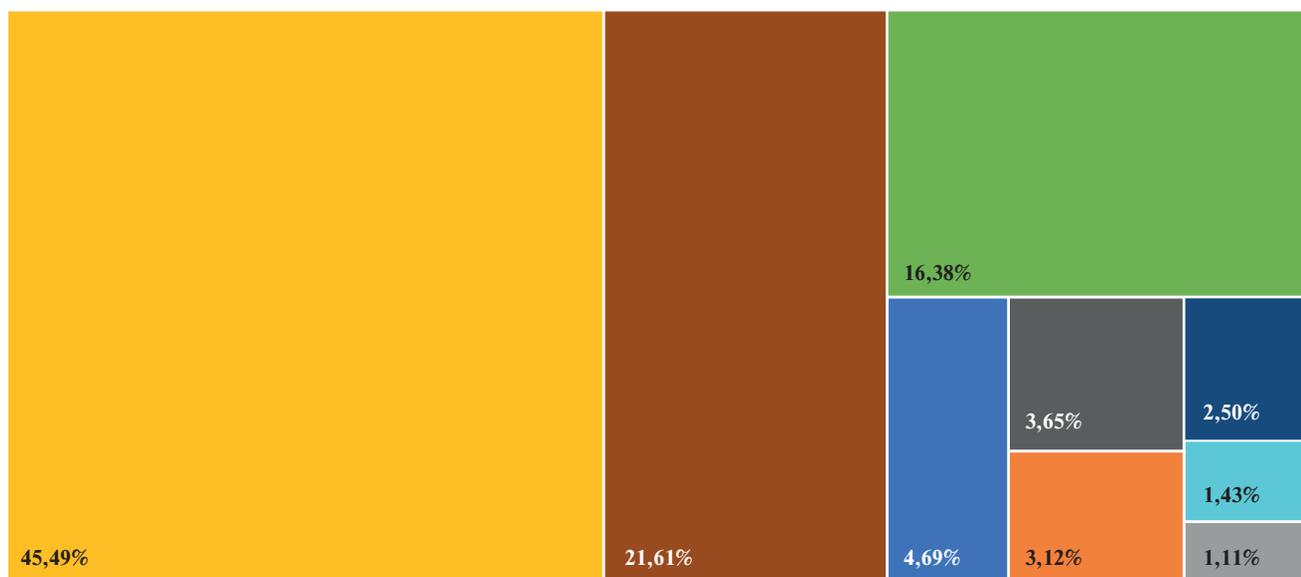
Стоимость отдельных компонентов лекарственной терапии ХСН с учетом частоты предоставления представлена в таблице 3.

Расчет стоимости ведения пациента с ХСН

На основании полученных данных, согласно описанной выше методике, была рассчитана средняя стоимость ведения одного пациента с ХСН в РФ в условиях реальной клинической практики (табл. 4).

Стоит отметить, что стоимость лекарственной терапии существенно различалась в зависимости от источника финансирования — общая стоимость получаемой пациентами терапии составляла порядка 90 тыс. руб. в год, тогда как в рамках льготного лекарственного обеспечения пациент получали терапию на сумму ~7 тыс. руб. в год. При рассмотрении затрат только системы здравоохранения доля лекарственной терапии в структуре затрат на пациента с позиции государства составляла всего 4,7%, а максимальные затраты приходились на стационарное ведение (45,5%), нахождение в отделениях интенсивной терапии (16,4%) и выплаты по инвалидности (21,6%), рисунок 5.

Сумма прямых затрат на терапию ХСН за исключением лекарственной терапии (обследование, стационарное и амбулаторное лечение) составляет в среднем 108291,92 руб./год. Общие прямые немедицинские и непрямые затраты на одного пациента с ХСН в год составляют ~44519,32 руб. в год. Следует



- Лекарственная терапия
- Амбулаторное наблюдение
- Обследование
- Стационар
- Вызовы СМП
- ОРИТ
- Выплаты по листам нетрудоспособности
- Выплаты по инвалидности
- Потеря в ВВП

Рис. 5. Структура затрат на пациента с ХСН в течение 1 года.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ВВП — внутренний валовой продукт, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СМП — скорая медицинская помощь.

отметить, что в расчет не включали оказание реабилитационной помощи. Это является значительным экономическим бременем для пациентов и государства, учитывая, что подавляющее большинство пациентов не работают или имеют инвалидность.

Обсуждение

Еще в 2014г бремя ХСН в РФ составило свыше 520 млрд руб., и отмечался серьезный рост затрат по сравнению с 2008-2010гг [22]. Проведенный нами анализ показал, что общие прямые расходы на ведение 1 пациента с ХСН составляют 115819,12 руб. в год, что по курсу ЦБ РФ на 20.08.2021 составляет ~1636,34 долларов. Аналогичные исследования, проведенные в других странах, показывают, что ежегодные затраты на СН колеблются от 908 до 40971 долларов на пациента [1]. Недавний анализ, проведенный в Дании, показал, что общие прямые затраты на пациента с ХСН составляют ~11926 евро в год [4]. Проведенный Shafie A, et al. (2018) систематический обзор опубликованных исследований стоимости болезни ХСН показал, что несмотря на то, что представленные оценки затрат были непоследовательными из-за различий в методологических подходах,

стоимость госпитализации является основным фактором общей стоимости медицинского обслуживания пациента с ХСН и составляет от 44% до 96% всех прямых затрат. В нашем исследовании стоимость стационарного лечения составляла 45,5% от всех прямых затрат, что в среднем соответствует мировым данным. В индустриально развитых странах 62-75% всех средств расходуется на стационарное лечение пациентов с ХСН [1, 23], а в период с 2012 по 2030гг ожидается увеличение затрат на 127% [24]. Другой систематический обзор исследований стоимости ХСН Lesyuk W, et al. [6] также показал, что расходы на госпитализацию являются самым дорогостоящим элементом затрат, а оценочные ежегодные затраты на пациентов с ХСН колеблются от 868 долларов в Южной Корее до 25 532 долларов в Германии. При этом стоимость ведения пациентов с ХСН оценивалась в 126819 долларов на пациента за весь период жизни.

Именно вследствие этого еще в 2010г реформа здравоохранения в США определила снижение количества повторных госпитализаций при ХСН в качестве ключевой области для достижения потенциального снижения затрат на ведение пациентов с ХСН [25].

Стоит отметить, что в РФ, в связи с особенностями кодирования и финансирования госпитализаций по поводу ХСН в рамках системы оплаты по клинико-статистическим группам [15], стоимость законченного случая лечения пациента с данной нозологией оказывается ниже, чем при других ССЗ. Вследствие этого среднее число госпитализаций по любой причине на одного пациента с ХСН составило 1,21 госпитализаций в год, из них по МКБ I50 только 0,51 госпитализаций. Данная тенденция отражается на статистическом наблюдении и понимании важности проблемы ХСН в аспекте профилактики увеличения числа пациентов с ХСН III-IV ФК, для которых характерны частые повторные госпитализации [14].

Кроме того, следует подчеркнуть, что основная часть стоимости лекарственной терапии покрывается за счет собственных средств пациентов — общая стоимость получаемой пациентами терапии составляла порядка 90 тыс. руб. в год, тогда как в рамках льготного лекарственного обеспечения пациенты получали терапию на сумму ~7 тыс. руб. в год.

Ограничения исследования. Исследование является ретроспективным и основано на использовании данных, включенных в амбулаторные карты. Несмотря на высокую репрезентативность выборки, экстраполировать полученные результаты на более широкую популяцию следует с осторожностью, т.к. исследование носит исключительно описательный характер и основано на данных о лечении и клинических состояниях, вносимых врачами в амбулаторные карты в 9 ЛПУ. Кроме того, как указывалось ранее, оценка полноты и достоверности сведений в амбулаторных картах не входила в задачи данного исследования. В связи с большим количеством торговых

наименований ЛП и учитывая разницу в стоимости ЛП разных производителей, использовали средневзвешенную стоимость лекарственной терапии для двух вариантов анализа — стоимость терапии референтными ЛП по данным Государственного реестра предельных отпускных цен и стоимость терапии генерическими ЛП согласно получаемым пациентами МНН. В расчет не включали оказание реабилитационной помощи. Также следует отметить, что не проводился учет оказания инвазивной медицинской помощи и хирургического лечения заболеваний, приведших к развитию ХСН (коронарография, стентирование коронарных артерий, электрокардиостимуляция, катетерные абляции и т.п.).

Заключение

В ходе выполнения исследования были получены данные, которые позволяют сделать следующие выводы:

1. Максимальные затраты на ведение пациентов с ХСН с позиции государства приходятся на стационарное ведение и нахождение в отделениях интенсивной терапии.

2. Доля лекарственной терапии в структуре затрат на пациента с позиции государства составляет всего 4,7%, 89% препаратов покупаются пациентами за личные средства.

3. Среднее число госпитализаций по любой причине на одного пациента с ХСН составило 1,21 госпитализаций в год, из них по МКБ I50 только 0,51 госпитализаций.

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

Литература/References

- Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23(1):131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
- Jackson SL, Tong X, King RJ, et al. National Burden of Heart Failure Events in the United States, 2006 to 2014. *Circ Heart Fail.* 2018;11(12):e004873. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004873.
- Gouveia M, Ascensão R, Fiorentino F, et al. The current and future burden of heart failure in Portugal. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):254-61. doi:10.1002/ehf2.12399.
- Bundgaard JS, Mogensen UM, Christensen S, et al. The economic burden of heart failure in Denmark from 1998 to 2016. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1526-31. doi:10.1002/ejhf.1577.
- Jackson JD, Cotton SE, Bruce Wirta S, et al. Burden of heart failure on caregivers in China: results from a cross-sectional survey. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1669-78. doi:10.2147/DDDT.S148970.
- Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):74. doi:10.1186/s12872-018-0815-3.
- Methodological recommendations for assessing the impact on the budget within the framework of the implementation of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens, approved by order of the Federal State Budgetary Institution. "Center for examination and quality control of medical care" of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2018 No. 242-od. (In Russ.) Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденные приказом ФГБУ "Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи" Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. <https://rosmedex.ru/hta/recom>.
- Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
- 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). *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
- 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(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РПМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- 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 (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Data limits wholesale premiums and limits retail markups to the prices for vital and essential pharmaceuticals established in constituent entities of the Russian Federation

- (data of February 10, 2020). (In Russ.) Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные на 10 февраля 2020). <https://fas.gov.ru/documents/686367>.
13. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 19, 2019 N 1064n "On approval of the Procedure for determining the initial (maximum) contract price, the price of a contract concluded with a single supplier (contractor, performer), the initial unit price of goods, work, services in the procurement of drugs for medical use". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 декабря 2019 года N 1064н "Об утверждении Порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), начальной цены единицы товара, работы, услуги при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения". <https://docs.cntd.ru/document/564066041?marker=6540IN>.
 14. Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2020 No. 2299 "On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2021 and for the Planning Period of 2022 and 2023". (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2020 г. № 2299 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов". <http://government.ru/docs/all/132406>.
 15. Letter of the Ministry of Health of Russia N 11-7 / 1 / 2-20691, FFOMS N 00-10-26-2-04 / 11-51 dated 12/30/2020 "On methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance funds". (In Russ.) Письмо Минздрава России N 11-7/И/2-20691, ФФОМС N 00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования". <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>.
 16. Tariff agreement for payment of medical care provided under the Territorial program of compulsory medical insurance of the city of Moscow for 2021 (concluded in Moscow on 12.01.2021) (as revised on 27.08.2021). (In Russ.) Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2021 год. (Заключено в г. Москве 12.01.2021) (ред. от 27.08.2021). <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2021>.
 17. Medical services. Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. (In Russ.) Медицинские услуги. Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России. <https://gnicpm.ru/services>.
 18. Pension fund of the Russian Federation. (In Russ.) Пенсионный фонд Российской Федерации. <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/invalidam>.
 19. Federal State Statistics Service. Average monthly nominal accrued wages of workers in the whole economy of the Russian Federation in 1991-2021. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991-2021 гг. https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries.
 20. Federal State Statistics Service. National accounts. GDP years (since 1995). (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. ВВП годы (с 1995 г.). <https://rosstat.gov.ru/accounts>.
 21. Omelyanovsky VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Methodological issues of cost of illness analysis. Medical technologies. Assessment and choice. 2011;1:42-50. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авхентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;1:42-50.
 22. Gorokhova SG, Riazhenov VV, Pfaf VF. About the burden of heart failure in Russia. Lechebnoe delo. 2014;3:42-50. (In Russ.) Горохова С.Г., Ряженев В.В., Пфаф В.Ф. О бремени сердечной недостаточности в России. Лечебное дело. 2014;3:42-50.
 23. 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.
 24. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
 25. Zohrabian A, Kapp JM, Simoes EJ. The economic case for US hospitals to revise their approach to heart failure readmission reduction. Ann Transl Med. 2018;6(15):298. doi:10.21037/atm.2018.0730.

Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование

Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Плисюк А. Г., Орлова Я. А.

Цель. Оценка динамики показателей функционального, клинического и психологического состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса, проходивших комплексную кардиореабилитацию.

Материал и методы. Включались пациенты обоих полов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения и подписавшие информированное согласие. Процесс тренировок состоял из 4 нед. тренировки дыхательной мускулатуры (ДМ) с помощью дыхательного тренажера THRESHOLD® IMT с последующим 12-нед. циклом аэробных тренировок (АТ) умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке). АТ проходили под контролем инструктора 3 раза/нед. по 40 мин. Тренировки ДМ проводились пациентами дома самостоятельно 5-7 раз/нед. Оценивались качество жизни (MLwHFQ.23), тревожная и депрессивная симптоматика (HADS). Оценка происходила перед началом исследования (визит 1), через 4 нед. дыхательных тренировок (визит 2) и по окончании 16 нед. АТ (визит 3).

Было проведено сравнение базовых характеристик пациентов, прошедших скрининг и отказавшихся от включения в исследование, в сравнении с пациентами, участвовавшими в тренировках.

Результаты. Сто два пациента были включены в исследование (прошли первый визит по протоколу). В дальнейшем, по разным причинам, в т.ч. в связи с началом пандемии, 82 пациента отказались от участия в исследовании. Только 20 пациентов в течение 4-нед. участвовали в тренировках ДМ с последующим 12-нед. циклом АТ умеренной интенсивности, медиана возраста 67,0 (58,7-74,3) лет, 70% мужчин; Δ пикового объема кислорода ($VO_{2\text{пик}}$) (1-2) = 1,1, $p=0,3863$; $\Delta VO_{2\text{пик}}$ (1-3) = 2,3 мл/кг/мин, $p=0,139$. За 16 нед. тренировок увеличилась сила мышц выдоха (Δ МЕР) = 10 см H_2O ($p=0,037$), тест с шестиминутной ходьбой (6МТХ) на Δ 6МТХ = 60 м ($p=0,005$), количество баллов по ШОКС ($p=0,0117$), Δ HADS = -2 балла ($p=0,0346$). Пациенты, отказавшиеся от включения в исследование, были старше, у них было ниже артериальное давление, и они хуже оценивали качество жизни. По другим клиническим, функциональным и лабораторным параметрам группы достоверно не отличались.

Заключение. Мотивация пациентов к тренировкам была связана с более молодым возрастом и лучшим субъективным восприятием состояния здоровья и не зависела от объективного статуса. У пациентов, проходивших комплексную программу реабилитации, произошло достоверное изменение силы ДМ, увеличение дистанции 6МТХ, клинического и психологического состояния уже на этапе дыхательных тренировок. Эта тенденция сохранялась и на этапе АТ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дыхательная мускулатура, аэробные тренировки, пиковый объем кислорода, тест с шестиминутной ходьбой.

Отношения и деятельность: нет.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Беграмбекова Ю. Л.* — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Каранадзе Н. А. — н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: нет, Плисюк А. Г. — к.м.н., с.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: нет, Орлова Я. А. — д.м.н., руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
julia.begrambekova@ossn.ru

АТ — аэробные тренировки, ДИ — доверительный интервал, ДМ — дыхательная мускулатура, КЖ — качество жизни, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, МЕР — максимальное давление на выдохе, RER — коэффициент легочного газообмена, $VO_{2\text{пик}}$ — пиковый объем кислорода, 6МТХ — тест с шестиминутной ходьбой.

Рукопись получена 09.01.2022

Рецензия получена 03.02.2022

Принята к публикации 07.02.2022



Для цитирования: Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Плисюк А. Г., Орлова Я. А. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4814. doi:10.15829/1560-4071-2022-4814

Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment

Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Plisyuk A. G., Orlova Ya. A.

Aim. To evaluate functional, clinical and psychological status of patients with class II-III heart failure, who underwent comprehensive cardiac rehabilitation program.

Material and methods. Patients of both sexes with class II-III heart failure who met the inclusion criteria, did not have the exclusion criteria, and signed informed consent were included. The training process consisted of a 4-week respiratory muscle (RM) training using the THRESHOLD® IMT breathing trainer followed by a 12-week moderate intensity aerobic exercise (AE). AE were conducted under the supervision of an instructor 3 times a week for 40 minutes.

RM training was carried out by patients at home on their own 5-7 times a week. Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLwHFQ.23) was used to assess quality of life. In addition, we applied Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The evaluation was performed before the start of the study (visit 1), after 4 weeks of respiratory training (visit 2) and at the end of 16 weeks of AE (visit 3).

The baseline characteristics of patients who were screened and not enrolled in the study were compared with those who participated in training.

Results. A total of 102 patients were included in the study (passed the first visit). Subsequently, for various reasons, including due to the pandemic, 82 patients refused to participate in the study. Only 20 patients participated in RM training for 4 weeks followed by a 12-week cycle of moderate-intensity AR (median age, 67,0 (58,7-74,3) years; men, 70%; Δ peak oxygen uptake (VO_2 peak) (1-2) = 1,1, $p=0,3863$; ΔVO_2 peak (1-3) = 2,3 ml/kg/min, $p=0,139$). During 16-week training, we revealed an increase in expiratory muscle strength (EMS) ($\Delta EMS = 10$ cmH₂O ($p=0,037$), six-minute walk test (6MWT) ($\Delta 6MTX=60$ meters, $p=0,005$), and SHOKS score ($p=0,0117$), as well as improvement in anxiety and depression symptoms ($\Delta HADS = -2$ points, $p=0,0346$). Patients who refused to be included in the study were older, had lower blood pressure, and had a worse quality of life. The groups did not differ significantly in other clinical, functional and laboratory parameters.

Conclusion. Patients' motivation to exercise was associated with younger age and better subjective health perception and did not depend on objective status. In patients undergoing a comprehensive rehabilitation program, there was a significant change in RM strength, as well as an increase in 6MWT distance, clinical and psychological status already at the stage of respiratory training. This trend continued at the AE stage as well.

Keywords: heart failure, respiratory muscles, aerobic training, peak oxygen uptake, six-minute walk test.

Relationships and Activities: none.

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Begrambekova Yu. L.* ORCID: 0000-0001-7992-6081, Karanadze N.A. ORCID: none, Plisyuk A.G. ORCID: none, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author: julia.begrambekova@ossn.ru

Received: 09.01.2022 **Revision Received:** 03.02.2022 **Accepted:** 07.02.2022

For citation: Begrambekova Yu. L., Karanadze N.A., Plisyuk A.G., Orlova Ya. A. Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4814. doi:10.15829/1560-4071-2022-4814

Регулярные аэробные нагрузки умеренной интенсивности указаны в качестве обязательного компонента лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) как в Европейских, так и в Российских рекомендациях [1, 2]. Аэробные тренировки (АТ) улучшают функциональное состояние пациентов [3, 4], уменьшают выраженность симптоматики [4], улучшают психоэмоциональное состояние [5] и качество жизни (КЖ) [6]. Показано, что АТ приводят в действие механизмы центральной и периферической адаптации, вызывая улучшение эндотелиальной функции, снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, уровня системного воспаления [7]. В некоторых исследованиях также было показано влияние АТ на смертность и госпитализацию пациентов [8]. Однако в крупных рандомизированных клинических исследованиях по влиянию АТ на жесткие конечные точки пока не было продемонстрировано убедительных результатов. Так, в наиболее крупном на сегодняшний день контролируемом рандомизированном исследовании HF-ACTION [3], в которое был включен 2331 пациент, хотя и было продемонстрировано статистически достоверное улучшение КЖ и функциональной способности пациентов по сравнению с контрольной группой, был показан только незначительный эффект по влиянию на первичную конечную точку исследования (смертности от всех причин и сердечно-сосудистой госпитализации). В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании TELEREN-HF 850 пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) I-III функционального класса (ФК) через 6 мес. после госпитализации были рандомизированы на участие в программе реабилитации с использованием телемедицинских технологий в течение 9 нед. или на обычное ведение [9]. Очевидный положительный эффект в отношении суррогатных конечных точек (пикового объема кислорода (VO_2 пик) и КЖ) в группе телереабилитации

по сравнению с группой контроля, так же как в исследовании HF-ACTION, не сопровождался достоверным влиянием на жесткие конечные точки в течение длительного периода наблюдения (до 26 мес.). В исследовании ARISTOS [10] проверялась возможность оптимизации режима тренировок с помощью добавления к режиму АТ умеренной интенсивности тренировок дыхательной мускулатуры (ДМ) и/или силовых тренировок. Гипотеза была основана на том, что снижение толерантности к нагрузке у пациентов с ХСН связано не только со снижением мышечной выносливости, но также с ослаблением и снижением функционального резерва ДМ, что приводит к усилению таких симптомов сердечной недостаточности (СН), как слабость и одышка во время нагрузки [11]. Все режимы тренировок привели к увеличению VO_2 пик и ФВ левого желудочка без существенных различий между группами, демонстрируя эффективность тренировок и важность участия в этих программах для пациентов с ХСН. Была показана определенная тенденция к более выраженному увеличению VO_2 пик в группе трехкомпонентного тренинга ARIS по сравнению со всеми другими группами, процентное соотношение увеличения VO_2 пик составило 19% для ARIS, 9% для АТ/силовых тренировок, 11% для АТ/аэробный и дыхательный тренинг и 10% для группы только АТ. Хотя в исследовании ARISTOS были получены важные данные в отношении влияния разных комбинаций тренировок на показатели кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ), функции сердечной мышцы, толерантности к нагрузке и КЖ, однако дизайн исследования не позволял выделить влияние различных компонентов тренировок на клинические и лабораторные показатели, а также на показатели, связанные с силой ДМ. В нашем исследовании, также как во многих других работах, предусматривающих активное вовлечение пациентов в процесс исследования (частые визиты, участие в тренировках),

серьезной проблемой является включение и удержание пациентов в исследовании. К факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, как было показано ранее на российской популяции, относятся принадлежность к мужскому полу, более высокий уровень образования, более молодой возраст и лучшее восприятие состояния собственного здоровья [12].

Мы провели небольшое исследование, целью которого являлась оценка динамики показателей функционального, клинического и психологического состояния у пациентов с ХСН II-III ФК, проходивших комплексную реабилитацию, состоящую из тренировок ДМ, в качестве подготовительного этапа перед АТ умеренной интенсивности. А также сравнение демографических, клинических и психологических особенностей пациентов, согласившихся принять участие в исследовании по сравнению с пациентами, отказавшимися от участия.

Материал и методы

Набор пациентов проводился в амбулаторных условиях. На этапе скрининга всем пациентам со стабильным течением ХСН было проведено комплексное обследование: сбор анамнестических данных, объективное обследование, оценка лабораторных показателей (клинический анализ крови, уровень мозгового натрийуретического пептида, ST2). Симптоматика пациентов оценивалась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева.

В исследование включались пациенты обоих полов с ХСН II-III ФК, ФВ $\leq 49\%$, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев не-включения и подписавшие информированное согласие. Информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова. 82 пациента отказались от посещения центра для участия в тренировках по различным причинам. 20 пациентов, включенных в исследование, в течение 4 нед. участвовали в тренировках ДМ с последующим 12-нед. циклом АТ умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке). Для дыхательных тренировок использовался дыхательный тренажер THRESHOLD® IMT. Пациенты должны были тренироваться 5-7 раз в нед. по 10-15 мин. Так как тренировки ДМ проводились пациентами дома самостоятельно, мы выбрали умеренную интенсивность тренировок — 40% от максимальной силы вдоха, т.к. такая нагрузка не вызывала у пациентов головокружения и других нежелательных явлений. АТ проходили под контролем инструктора 3 раза в нед. по 1 часу и включали разминку, работу на беговой дорожке и заминку. В первую очередь оценивалось влияние последовательного

назначения тренировок ДМ и АТ на изменение силы дыхательных мышц, функциональные возможности (VO_2 пик) и толерантность к физической нагрузке по динамике теста с шестиминутной ходьбой (6МТХ). Вторичные показатели эффективности включали сывороточные биомаркеры (NT-proBNP и ST2) и ангиотензин II. Также оценивались КЖ, связанное со здоровьем (MLwHFQ.23), и психоэмоциональное состояние пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

Для оценки связи объективного и психологического статуса пациентов с готовностью к физической реабилитации был проведен анализ исходных данных группы пациентов, прошедших скрининг, но отказавшихся от продолжения исследования, в сравнении с пациентами, участвовавшими в тренировках.

Статистический анализ. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя квартили (НКв) в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием модифицированного критерия Шапиро-Вилка. Анализ динамики различных показателей во временной точке 2 по сравнению с временной точкой 1, а также во временной точке 3 по сравнению с временными точками 1 и 2 проводился с использованием непараметрического рангового критерия Уилкоксона. Анализ динамики различных показателей как множественное сравнение связанных показателей проводился с использованием Friedman ANOVA. В модель однофакторного анализа включалась лишь одна предикторная переменная. Статистическая значимость модели оценивалась методом максимального правдоподобия. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты

В группу тренировок было включено 20 пациентов (из них 70% мужчин), медиана возраста составила 67,0 (58,7-74,3) лет, 30% имели II и 70% III ФК, 70% имели СН ишемической этиологии, 20% гипертонической и остальная часть (10%) — кардиомиопатию. Медиана VO_2 пик составила 12,45 (6,63-17,35) мл/кг/мин, а ФВ левого желудочка — 40,0 (38,0-44,0)%. Все включенные пациенты характеризовались высокой частотой применения основных классов медикаментозной терапии, показанных для пациентов с ХСН в соответствии с действующими рекомендациями. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 90% пациентов, еще 10% получали ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина; 100% пациентов получали бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретические препараты. Медикаментозная терапия за время исследования

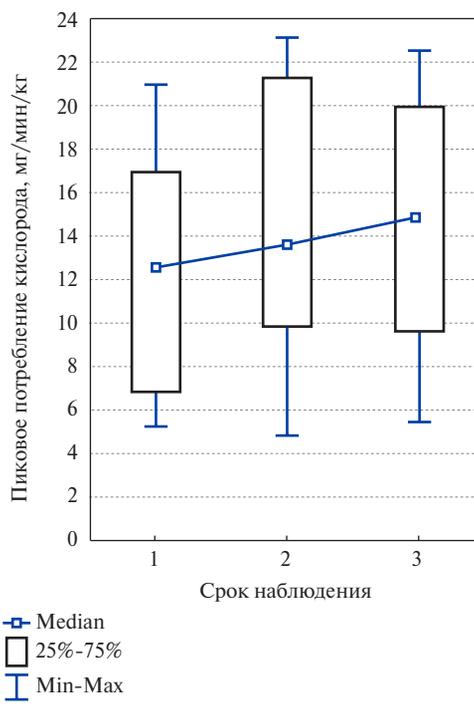
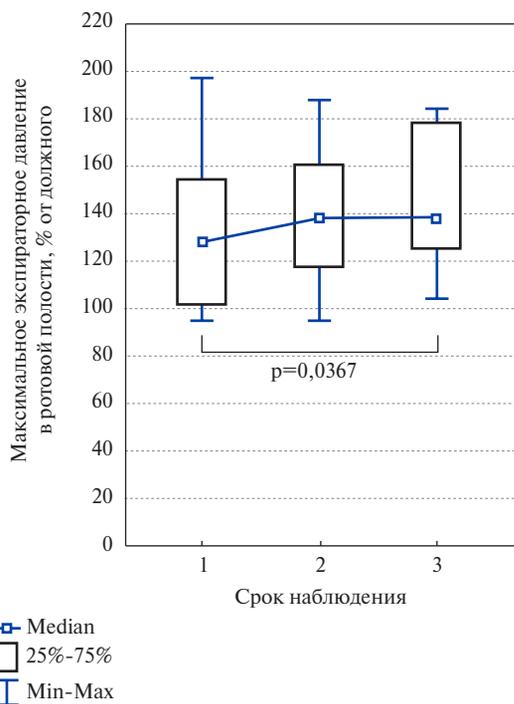


Рис. 1. Изменение максимального экспираторного давления в ротовой полости.

Рис. 2. Динамика $VO_{2\text{пик}}$.

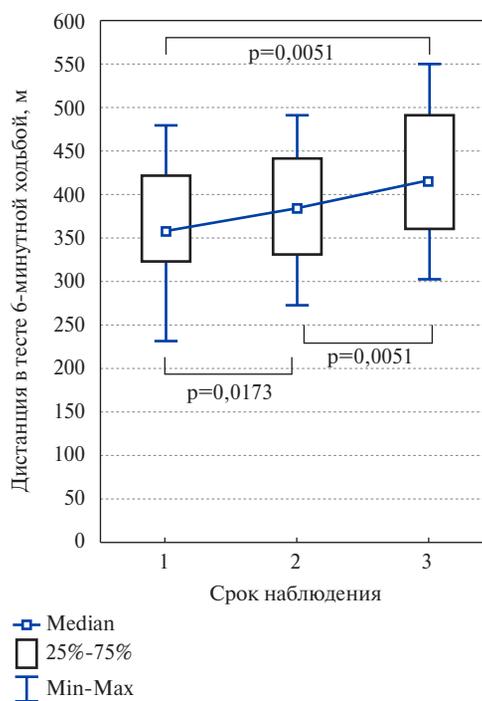
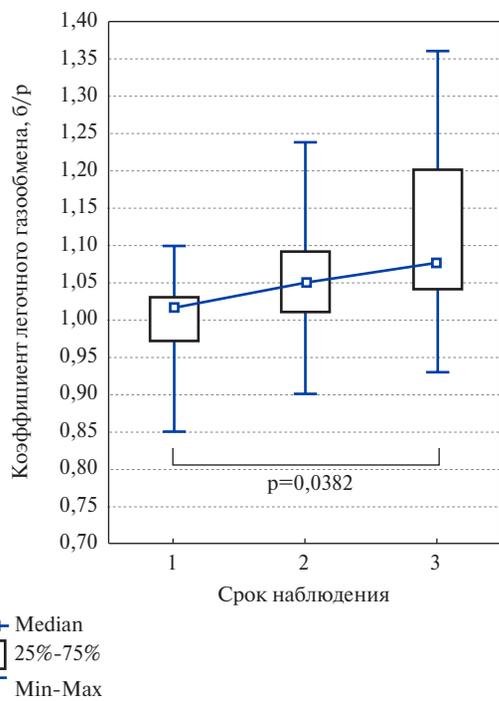


Рис. 3. Динамика соотношения газообмена (Respiratory Exchange Ratio-RER).

Рис. 4. Динамика дистанции при 6MTX.

не менялась. За период исследования не было госпитализаций и других нежелательных явлений.

Первичные переменные эффективности

В нашем исследовании тренировки ДМ приводили к достоверному увеличению силы ДМ — показатель максимального давления на выдохе (MEP), до-

стигавшему статистической достоверности ($p=0,037$) к 4-му мес. тренировок (рис. 1). Улучшение функции дыхательных мышц вдоха (MIP) не достигло критериев достоверности, а носило только характер тенденции ($p=0,058$). Уже после 4 нед. тренировок ДМ увеличивалось $VO_{2\text{пик}}$, $\Delta VO_{2\text{пик}} = 1,1$

$p=0,3863$ (визит 1-2). Этот показатель продолжал расти и по завершении 12-нед. курса АТ. ΔVO_2 пик (визит 1-3) составила 2,3 мл/кг/мин ($p=0,139$), но также не достигла достоверности ($p=0,3$) для межгрупповых сравнений (Friedman ANOVA) (рис. 2). Однофакторный линейный регрессионный анализ изолированного влияния динамики МЕР на динамику VO_2 пик показал достоверную связь через месяц дыхательных тренировок ($p=0,027$, скорректированный коэффициент детерминации $R^2=0,413$), которая утрачивалась после подключения аэробных нагрузок ($p=0,109$, скорректированный $R^2=0,200$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что тренировки повысили эффективность ДМ, и это внесло существенный вклад в увеличение переносимости физических нагрузок. Также за время исследования наблюдалось достоверное увеличение коэффициента легочного газообмена (RER) (рис. 3). Медиана RER составила 1,015 (0,955-1,03). По завершении исследования Медиана RER составила 1,1 (1,0-1,2). Сравнение показателей RER в точках 1 и 3 показало достоверную разницу ($p=0,038$).

Наблюдалась достоверная положительная динамика бМТХ (рис. 4).

Результаты оценки симптоматики, уровней депрессии, тревоги и КЖ

За время исследования произошло статистически значимое изменение количества баллов по ШОКС — разница между визитами 1-3 составила 1 балл, $p=0,0117$ (рис. 5).

При оценке тревоги и депрессии медиана суммарного балла по шкале HADS в начале исследования составила 7,0 (2,0-8,0). Таким образом, имела место

клинически невыраженная симптоматика депрессии/тревоги. За время наблюдения суммарная оценка по шкале HADS достоверно снизилась еще на 2 балла и составила 5,0 баллов, $p=0,0346$.

Оценка КЖ с использованием Миннесотского опросника на исходном уровне находилась в широком диапазоне от 6 до 46 баллов (максимально возможное значение по опроснику — 105 баллов — со-

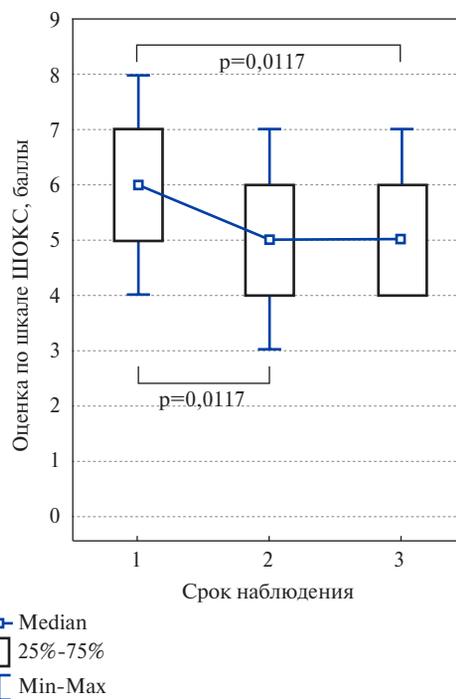


Рис. 5. Оценка баллов по шкале ШОКС.

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов (Мед (НКв-ВКв))

Показатель	Подгруппа 1 (включенные), n=82	Подгруппа 2 (завершившие исследование), n=20	p
Возраст, лет	71,5 (64,3-76,4)	67,0 (58,7-74,3)	0,307
Систолическое АД, мм рт.ст.	110,0 (105,0-122,0)	130,0 (120,0-135,0)	0,012
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75,0 (70,0-80,0)	87,5 (80,0-90,0)	<0,001
ЧСС, уд./мин	70,0 (64,0-78,0)	68,5 (63,0-75,0)	0,599
бМТХ, м	360,0 (280,0-430,0)	355,0 (320,0-420,0)	0,319
ШОКС, баллы	7,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-7,0)	0,551
VO_2 пик, мл/мин/кг	13,8 (10,1-15,8)	12,5 (6,8-16,9)	0,591
ФВ, %	40,0 (34,0-46,0)	40,0 (38,0-44,0)	0,770
КСО, мл	89,0 (56,0-137,0)	73,5 (59,0-107,0)	0,665
КДО, мл	146,0 (103,0-195,0)	129,0 (115,0-172,0)	0,770
NT-проBNP, пг/мл	660,7 (339,9-1323,0)	668,7 (145,8-1153,0)	0,526
sST2, нг/мл	16,3 (10,0-20,1)	17,5 (14,9-22,3)	0,344
Суммарная оценка по шкале HADS, баллы	11,0 (6,0-16,0)	7,0 (2,0-8,0)	0,134
Оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику, баллы	39,0 (19,0-49,0)	21,5 (10,0-28,0)	0,036

Сокращения: АД — артериальное давление, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, NT-проBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимая форма белка ST2, VO_2 пик — пиковый объем кислорода, бМТХ — тест с шестиминутной ходьбой.

ответствует наихудшему КЖ). Медиана оценки КЖ на старте наблюдения составила 32,0 (18,0-46,0) баллов, что свидетельствовало об умеренном снижении КЖ. Во время наблюдения имело место улучшение КЖ пациентов. Количество баллов по опроснику КЖ составило 18,0 (10,0-30,0) баллов через 4 нед. и 16,0 (10,0-28,0), что не соответствовало критериям достоверности.

При проведении исследования мы столкнулись с серьезной проблемой включения пациентов. В то же время все пациенты, включенные в программу тренировок, завершили исследование. Наиболее частыми причинами отказа от включения в исследование были логистические проблемы, о которых заявили более половины пациентов, также опасения, связанные с состоянием здоровья 20%, и 15% обусловленные отсутствием мотивации. Кроме того, в дальнейшем набор в исследование был затруднен, а затем и полностью прекращен в связи с эпидемиологической обстановкой. Вследствие этого мы решили проанализировать группу пациентов прошедших, но отказавшихся от включения в исследование, и сравнить их с исходными данными пациентов, включенных в исследование (табл. 1).

Как видно из таблицы, пациенты, отказавшиеся от включения в исследование, были несколько старше, имели достоверно более низкие цифры артериального давления и демонстрировали тенденцию к более высоким показателям по шкале HADS и статистически значимую разницу в отношении параметров КЖ. В то же время группы практически не отличались как статистически, так и клинически по эхокардиографическим и лабораторным параметрам, клинической симптоматике и терапии СН.

Обсуждение

В нашем исследовании тренировки ДМ, предшествующие АТ, приводили к изменениям силы дыхательных мышц и достоверному увеличению дистанции 6МТХ, уже на этапе дыхательных тренировок. Однако мы не получили статистически достоверного изменения параметров КПНТ — VO_2 пик и показателей дыхательной эффективности. Исходно показатель VO_2 пик составил 12,5 (6,8-16,9) мл/мин/кг. Разница VO_2 пик после окончания этапа дыхательных тренировок (визит 2) и АТ умеренной интенсивности (визит 3) составила 1,1 и 1,2, соответственно; разница между исходными значением и визитом 3 составила 2,3 мл/мин/кг. VO_2 пик в конце исследования составил 14,8 (9,6-19,8) мл/мин/кг. В настоящее время VO_2 пик в диапазоне от 10 до 14 мл/мин/кг признается критерием для проведения трансплантации сердца, что указывает на то, что размер эффекта в нашем исследовании, хотя и не достигал статистической достоверности, имел важное клиническое значение для пациентов [13]. Стоит упомянуть, что в исследовании

HF-ACTION было показано, что каждые 6% увеличения VO_2 пик с поправкой на значимые предикторы связано со снижением смертности от всех причин на 5% [5]. Основным недостатком VO_2 пик как прогностического фактора является то, что он сильно зависит от приложенных усилий и, соответственно, от мотивации пациента при проведении тестирования [13]. В качестве наиболее широко используемого объективного критерия оценки усилия при выполнении тестирования применяется пиковое соотношение RER [14, 15]. Основываясь на текущих рекомендациях, пиковое значение $\text{RER} \geq 1,10$ считается показателем максимальных усилий [14, 15]. К сожалению, опыт показывает, что примерно половина пациентов не могут достичь пикового значения $\text{RER} \geq 1,10$ при проведении КПНТ [3]. В нашем исследовании также только 10% пациентов достигали $\text{RER} \geq 1,10$ при проведении КПНТ на первом визите, медиана RER составила 1,015 (0,955-1,03). По завершении исследования медиана RER составила 1,1 (1,0-1,2). Сравнение показателей RER в точках 1 и 3 показало достоверную разницу — $p=0,038$, что может означать изменение в положительную сторону восприятия пациентами своих физических возможностей. Учитывая эти ограничения в интерпретации VO_2 пик, были предложены независимые от усилий пациента параметры, такие как наклон кривой — VE/VCO_2 . Этот показатель связан с повышением давления в легочной артерии и увеличением симпатической активности [16] и является независимым прогностическим индексом прогноза у пациентов с ХСН. По мнению некоторых авторов, он демонстрирует более высокую прогностическую способность по сравнению с VO_2 пик [13-15, 17]. В нашем исследовании показатель VE/VCO_2 исходно составил 32,63 (27,24-39). После окончания этапа дыхательных тренировок (визит 2) и АТ умеренной интенсивности (визит 3) разница VE/VCO_2 между последовательными визитами составила 3,29 и 1,12, соответственно; разница между исходным значением и визитом 3 составила 2,17 ($p>0,05$).

Статистически значимое увеличение дистанции, проходимой при 6МТХ, и отсутствие статистически значимых изменений параметров КПНТ в нашем исследовании может быть объяснено как небольшим размером выборки, так и тем, что VO_2 пик является комплексным параметром, который зависит как от состояния системы транспорта кислорода, так и от массы и функциональных характеристик работающей мускулатуры. Возможно, 3 мес. тренировок просто недостаточно для достоверного увеличения VO_2 пик. Так, в исследовании HF-ACTION через 3 мес. тренировок VO_2 пик увеличился в среднем всего на 4% [3]. В исследовании Belardinelli R, et al. [18] VO_2 пик увеличился в среднем на 18%, как и в нашем исследовании. Важной находкой нашего исследования являлась тенденция к увеличению VO_2 пик уже

на этапе тренировок ДМ. В уже упомянутом исследовании ARISTOS [10] увеличение $VO_{2\text{пик}}$ составило 11% для группы АТ/дыхательных тренировок, 11% и 10% для группы только АТ. Следует отметить, что уже на первом этапе тренировок наблюдалось значимое увеличение дистанции 6МТХ и КЖ пациентов. Эти данные соответствуют данным метаанализа Smart NA, et al. [19], включившего 11 исследований. По сравнению с группой контроля пациенты, участвовавшие в тренировках ДМ, демонстрировали выраженное увеличение $VO_{2\text{пик}}$ (+1,83 мл/кг/мин, 95% доверительный интервал (ДИ) =1,33-2,32 мл/кг/мин, $p<0,001$); 6МТХ (+34,35 м, 95% ДИ =22,45-46,24 м, $p<0,001$); баллов по Миннесотскому опроснику MLWHFQ (-12,25 баллов, 95% ДИ =17,08 — -7,43 баллов, $p<0,001$); PI_{max} (+20,01, 95% ДИ =13,96-26,06, $p<0,001$); показателя дыхательной эффективности VE/VCO_2 (-2,28, 95% ДИ =-3,25 — -1,30, $p<0,001$). Одышка и слабость мышц нижних конечностей является ограничивающим фактором для многих пациентов, особенно, в начале тренировочного процесса. Таким образом, включение дыхательных упражнений в качестве подготовительной стадии перед АТ умеренной интенсивности помогает оптимизировать тренировочный процесс, подготавливая дыхательную систему к повышенным нагрузкам.

И наконец, сравнение группы пациентов, прошедших скрининг, но в дальнейшем отказавшихся от участия в исследовании, еще раз продемонстрировало, что более выраженная мотивация пациентов к тренировкам связана с психологическими факторами, такими как лучшее восприятие состояния собственного здоровья, и практически не определяется реальным клиническим состоянием. По данным обследования группы достоверно не различались ни по одному параметру, за исключением уровня артериального давления. В ранних исследованиях было показано, что к факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, относятся принадлежность к мужскому полу, более высокий уровень образования, более молодой возраст и лучшее восприятие состояния собственного здоровья [12, 20]. В то же время полученные нами данные о том, что пациенты, воспринимавшие свой уровень здоровья

как плохой и очень плохой, были менее мотивированы тренироваться, говорит о том, что у пациентов не сформировано отношение к физическим тренировкам как к методу лечения СН [12]. Вовлечение пациентов с ХСН в программы кардиореабилитации представляет проблему не только для нашей страны [20]. Пациенты с ХСН с трудом выходят из созданной ими в процессе адаптации к болезни своеобразной “зоны комфорта” [21].

Процесс тренировок, в отличие от медикаментозного лечения, требует от пациента волевых усилий, преодоления физической слабости и страхов. Кроме того, не стоит недооценивать и логистические трудности, возникающие у пациентов с СН, особенно, в условиях большого города и в холодное время года. Таким образом, возможно, для нашей страны более перспективной и реализуемой является модель кардиореабилитации с использованием телемедицинских технологий, тем более при продолжающейся пандемии [9]. Также перспективным в отношении проведения кардиореабилитации и повышения приверженности пациентов как в рамках будущих исследований, так и в клинической практике представляется одновременное участие пациентов в образовательных программах. Показано, что такой подход позволяет увеличить включение пациентов в программы кардиореабилитации и их приверженность к режиму тренировок [22].

Заключение

Мотивация пациентов к тренировкам была связана с более молодым возрастом и лучшим субъективным восприятием состояния здоровья и не зависела от объективного статуса. Комплексные физические тренировки позволили улучшить функциональное состояние пациентов, КЖ и психологическое состояние, уменьшить симптоматику СН. Дыхательные тренировки, проводимые в первый месяц, повысили эффективность ДМ и внесли существенный вклад в увеличение переносимости физических нагрузок в дальнейшем.

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

Литература/References

1. 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 (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Journal of Heart Failure. 2011;13(4):347-57. doi:10.1093/eurjhf/hfr017.
3. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. JAMA. 2009;301(14):1439-50. doi:10.1001/jama.2009.454.
4. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(17):1780-91. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.054.
5. Das A, Roy B, Schwarzer G, et al. Comparison of treatment options for depression in heart failure: A network meta-analysis. Journal of Psychiatric Research. 2019;108:7-23. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.10.007.
6. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. European Journal of Preventive Cardiology. 2015;22(5):582-93. doi:10.1177/2047487314526071.

7. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041.
8. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *The American Journal of Medicine*. 2004;116(10):693-706. doi:10.1016/j.amjmed.2003.11.033.
9. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, et al. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):300. doi:10.1001/jamacardio.2019.5006.
10. Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS, et al. Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;zwaa091. doi:10.1093/eurjpc/zwaa091.
11. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, et al. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2004;11(6):489-96. doi:10.1097/01.hjr.0000152242.51327.63.
12. Begrambekova YL, Efremushkina AY, Kozhedub YA, et al. Physical training in patients with chronic heart failure: level of involvement, as well as psychosocial, anamnestic and iatrogenic factors that determine the motivation to practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):18-23. (In Russ.) Беграббекова Ю.Л., Ефремушкина А.Ю., Кожедуб Я.А. и др. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям. *Кардиология*. 2020;60(4):18-23. doi:10.18087/cardio.2020.4.n738.
13. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86. doi:10.1161/01.CIR.83.3.778.
14. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
15. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients With Heart Failure. *Congestive Heart Failure*. 2011;17(3):115-9. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00216.x.
16. Reindl I, Wernecke K-D, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. *American Heart Journal*. 1998;136(5):778-85. doi:10.1016/S0002-8703(98)70121-8.
17. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, et al. Effects of Respiratory Exchange Ratio on the Prognostic Value of Peak Oxygen Consumption and Ventilatory Efficiency in Patients With Systolic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(5):427-32. doi:10.1016/j.jchf.2013.05.008.
18. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure: Effects on Functional Capacity, Quality of Life, and Clinical Outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82. doi:10.1161/01.CIR.99.9.1173.
19. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(4):1502-7. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.029.
20. Khadanga S, Savage PD, Gaalema DE, et al. Predictors of Cardiac Rehabilitation Participation: OPPORTUNITIES TO INCREASE ENROLLMENT. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2021;41(5):322-7. doi:10.1097/HCR.0000000000000573.
21. Flora PK, Anderson TJ, Brawley LR. Illness perceptions and adherence to exercise therapy in cardiac rehabilitation participants. *Rehabilitation Psychology*. 2015;60(2):179-86. doi:10.1037/a0039123.
22. Lynggaard V, Nielsen CV, Zwisler A-D, et al. The patient education — Learning and Coping Strategies — improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): A randomised controlled trial. *International Journal of Cardiology*. 2017;236:65-70. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.051.

Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Кобалава Ж. Д.¹, Толкачева В. В.¹, Сарлыков Б. К.¹, Кабель Ф. Э.¹, Баярсайхан М.², Диане М. Л.¹, Сафарова А. Ф.¹, Вацик-Городецкая М. В.³

Цель. Оценить прогностическое значение интегральной оценки застоя с использованием различных современных методов диагностики у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное исследование были включены 165 пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Всем пациентам выполнены стандартное физическое обследование, лабораторно-инструментальные исследования, включая N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ультразвуковое исследование легких, непрямого фиброэластометрия печени, биоимпедансный векторный анализ при поступлении и при выписке. Для оценки клинического застоя использована шкала консенсусного документа HFA. Оценка долгосрочных клинических исходов проведена методом структурированного телефонного опроса через 1, 3, 6, 12 мес. после выписки. В качестве конечной точки оценен суммарный показатель общей смертности и повторных госпитализаций.

Результаты. У пациентов, госпитализированных с ОДХСН, при выписке выявлены различия по частоте остаточного застоя по данным отдельных инструментальных методов от 22 до 38%, субклинического — от 14,5 до 27%. При использовании интегральной оценки застоя частота остаточного застоя составила 53,6%, субклинического — 35%. Лабораторно-инструментальные показатели пациентов с остаточным застоем характеризовались более выраженными явлениями застоя по сравнению с пациентами с субклиническим застоем. Пациенты, у которых был выявлен застой 4 методами, в отличие от пациентов, у которых выявлен застой по 1, 2 и 3 методам, характеризовались более худшими как клиническими, так и лабораторно-инструментальными показателями. Выявлено значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, выявленного тремя (отношение рисков 9,4 (2,2-40,2); $p < 0,001$) и четырьмя методами (отношение рисков 15,2 (3,3-68,1); $p < 0,001$).

Заключение. Пациентам, госпитализированным с ОДХСН для оценки остаточного и субклинического застоя при выписке, целесообразно использовать интегральную оценку. Внедрение интегральной оценки застоя в рутинную практику позволит выявить группу пациентов, имеющих более неблагоприятные прогностические характеристики в отношении риска смерти и повторных госпитализаций, а также интенсифицировать медикаментозную терапию и наблюдение пациентов на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, субклинический застой, интегральная оценка застоя, N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Отношения и деятельность: нет.

¹МИ ФГАОУ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; ²Сеульская больница, Улан-Батор, Монголия; ³ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В. В.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Сарлыков Б. К. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1730-5858, Кабель Ф. Э. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2334-6675, Баярсайхан М. — к.м.н., врач-кардиолог, Сеульская больница Улан-Батора, Монголия, ORCID: 0000-0003-0567-0591, Диане М. Л. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4796-4638, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2412-5986, Вацик-Городецкая М. В. — к.м.н., зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, ORCID: нет.

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

БИВА — биоимпедансометрия, ДИ — доверительный интервал, НЭМ — прямая эластометрия печени, ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 06.12.2021

Рецензия получена 26.01.2022

Принята к публикации 07.02.2022



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Сарлыков Б. К., Кабель Ф. Э., Баярсайхан М., Диане М. Л., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4799. doi:10.15829/1560-4071-2022-4799

Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure

Kobalava Zh. D.¹, Tolkacheva V. V.¹, Sarlykov B. K.¹, Cabello F. E.¹, Bayarsaikhan M.², Diane M. L.¹, Safarova A. F.¹, Vatsik-Gorodetskaya M. V.³

Aim. To assess the prognostic value of the integral assessment using various modern methods for diagnosing congestion in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF).

Material and methods. This single-center prospective study included 165 patients with ADHF. All patients underwent a standard clinical and paraclinical examination, including assessing NT-proBNP levels, lung ultrasound B-lines, liver transient elastography, bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) at admission and discharge. To assess clinical congestion, the Heart Failure Association consensus document scale was used. Long-term clinical outcomes were assessed

by telephone survey 1, 3, 6, 12 months after discharge. As an end point, the all-cause mortality and readmissions were estimated.

Results. In patients hospitalized with ADHF, at discharge, differences were found in the incidence of residual congestion according to certain paraclinical methods — from 22 to 38%, subclinical — from 14,5 to 27%. When using the integral assessment of stagnation, the incidence of residual and subclinical congestion was 53,6% and 35%, respectively. Patients with residual congestion had more severe symptoms of congestion, compared with those with subclinical congestion. Patients in whom congestion was detected by 4 methods, in contrast

to those by 1, 2, and 3 methods, had worse clinical and paraclinical parameters. There was a significant increase in the risk of all-cause mortality and readmission in the presence of congestion, identified by 3 (hazard ratio, 9,4 (2,2-40,6); $p < 0,001$) and 4 methods (hazard ratio, 15,2 (3,3-68,1); $p < 0,001$).

Conclusion. For patients hospitalized with ADHF, integral assessment of residual and subclinical congestion at should be performed at discharge. The introduction of an integral assessment of congestion into routine practice will allow to identify a group of patients with more unfavorable prognostic characteristics in relation to the risk of death and readmissions, as well as to intensify drug therapy and follow-up at the outpatient stage.

Keywords: acute decompensated heart failure, subclinical congestion, integral assessment of congestion, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Relationships and Activities: none.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Seoul Hospital, Ulaanbaatar, Mongolia; ³V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V.V.* ORCID: 0000-0001-6847-8797, Sarlykov B. K. ORCID: 0000-0003-1730-5858, Cabello F. E. ORCID: 0000-0002-2334-6675, Bayarsaikhan M. ORCID: 0000-0003-0567-0591, Diane M. L. ORCID: 0000-0002-4796-4638, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, Vatsik-Gorodetskaya M. V. ORCID: none.

*Corresponding author:
tolkachevav@mail.ru

Received: 06.12.2021 **Revision Received:** 26.01.2022 **Accepted:** 07.02.2022

For citation: Kobalava Zh. D., Tolkacheva V.V., Sarlykov B. K., Cabello F.E., Bayarsaikhan M., Diane M. L., Safarova A. F., Vatsik-Gorodetskaya M.V. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4799. doi:10.15829/1560-4071-2022-4799

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается достаточно острой. Важную роль в этом играют улучшение качества медицинской помощи, а также увеличение популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Очевидна высокая потребность во внедрении новых подходов, одним из которых является создание клиник экспертного уровня по оказанию помощи больным ХСН, клинико-диагностических центров и учреждений первичного звена здравоохранения для улучшения оказания медицинской помощи больным с сердечной недостаточностью (СН), внедрение в практику современных методов диагностики и лечения, организация профилактических мероприятий, ведение регистра больных.

Характерной траекторией течения СН является чередование периодов компенсации и декомпенсации [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 у существенной части пациентов во время выписки сохраняются клинические или инструментальные признаки застоя, которые приводят к увеличению риска регоспитализации по поводу СН и смерти от всех причин [3-6].

Точность традиционных клинических симптомов и признаков застоя относительно невелика по сравнению с внутрисердечной оценкой гемодинамики [7]. Оценка N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является основным методом диагностики СН, который имеет наивысший класс доказанности согласно современным рекомендациям, и одним из основных маркеров, отражающих тяжесть застоя и прогноз [8]. Для оценки степени остаточного застоя, а также стратификации риска у пациентов с СН могут быть

использованы оценка суммы В-линий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) легких, плотности печени методом непрямой эластометрии (НЭМ), а также гидратации методом биоимпедансометрии (БИВА).

Отсутствие универсальных критериев для выявления застоя, с одной стороны, с другой — методов, подтверждающих его полное устранение или достижение так называемой “эвулемии” [7], подчеркивают актуальность исследований по сопоставлению клинической и прогностической ценности различных диагностических подходов в его оценке.

Целью исследования было оценить прогностическое значение интегральной оценки с использованием различных современных методов диагностики застоя у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН).

Материал и методы

В исследование были включены 165 пациентов, госпитализированных с ОДХСН в Центр СН на базе многопрофильного стационара ГКБ им. В. В. Виноградова, г. Москва.

ОДХСН диагностирована на основании общепринятых критериев [9].

В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, тяжелыми соматическими и злокачественными заболеваниями, отеком синдромом иной этиологии, острым гепатитом с повышением трансаминаз >5 верхних границ нормы, иммобилизацией и при невозможности выполнения БИВА. Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ОДХСН (n=165)

Параметры	Значение
Пол (м/ж), n (%)	101 (61)/64 (39)
Возраст, годы (M±SD)	70,0±16,8
ИМТ, г/м ² , (M±SD)	32,0±7,0
САД, мм рт.ст. (M±SD)	138,1±26,0
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	77,1±15,2
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	41,2±13,0
ФВ ЛЖ, n (%)	
<40%	75 (45,5)
40-49%	31 (18,8)
≥50%	59 (35,8)
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	2393 (1215; 4609)
Артериальная гипертония, n (%)	152 (92)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	90 (54)
ОНМК в анамнезе, n (%)	20 (12)
Фибрилляция предсердий, n (%)	103 (62)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	67 (40)

Примечание: данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрий-уретического пептида.

Всем пациентам проводили стандартное физическое обследование, лабораторно-инструментальные исследования, включая NT-proBNP, УЗИ легких, НЭМ, БИВА при поступлении и при выписке.

Для оценки клинического застоя использовали шкалу клинической оценки застоя HFA [10].

NT-proBNP в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО “Вектор-Бест”).

УЗИ легких (VIVID iq, GE) с подсчетом суммы V-линий выполняли в 8 областях (II и IV м/р между парастернальной и среднеключичной линиями и между передней и средней подмышечными линиями с обеих сторон).

НЭМ печени выполняли при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) в проекции правой доли печени на уровне 8 или 9 межреберного промежутка по передней или срединной подмышечной линии. Определяли показатель плотности (эластичности) печени в килопаскалях (кПа) и интерквартильный размах в процентах (%).

Для оценки статуса гидратации выполняли БИВА (ABC-01 “Медасс”). Величины активного (Xc/h) и реактивного (R/h) сопротивления приводили по росту. Более низкие значения активного и реактивного сопротивления соответствовали большей степени гидратации.

Оценку долгосрочных клинических исходов проводили методом структурированного телефонного опроса через 1, 3, 6, 12 мес. после выписки. В качестве конечной точки оценивали суммарный показатель общей смертности и повторных госпитализаций.

Об остаточном застое при выписке свидетельствовали наличие клинических и инструментальных/лабораторных данных, подтверждающих наличие застоя, о субклиническом — отсутствие клинических и наличие инструментальных данных, подтверждающих наличие застоя. Отсутствие клинических и инструментальных данных, подтверждающих наличие застоя, расценивали как состояние эуволемии. В случае наличия клинических и отсутствия инструментальных данных застоя, рассматривали альтернативный диагноз.

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения MedCalc Software’s VAT Version 19.0 и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (при асимметричном распределении). Определение пороговых значений выживаемости для каждого из методов производили с помощью построения ROC кривых. Значимым считали $p < 0,05$.

Для оценки прогностической значимости разных методов на риск наступления переменных интереса использовали одно- и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Выбор включенных в модели переменных осуществляли с учетом их значимости. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью логрангового критерия.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, госпитализированных с ОДХСН, представлена в таблице 1. На фоне стандартной терапии частота остаточного застоя по данным отдельных методик: УЗИ легких, НЭМ печени, БИВА и NT-proBNP — колеблется от 22 до 38%, субклинического — от 14,5 до 27%, количество пациентов, достигших компенсации, колебалось от 13,5 до 26%. При использовании интегральной оценки застоя частота остаточного застоя составила 53%, субклинического — 35%, группа компенсации — 5,4% (рис. 1). Характеристика пациентов с альтернативным диагнозом представлена в таблице 2. Эта группа составила от 21,4% до 37,5% по данным отдельных методик и значительно снизилась до 6% при использовании интегральной оценки. Было выявлено, что в группу альтернативного диа-

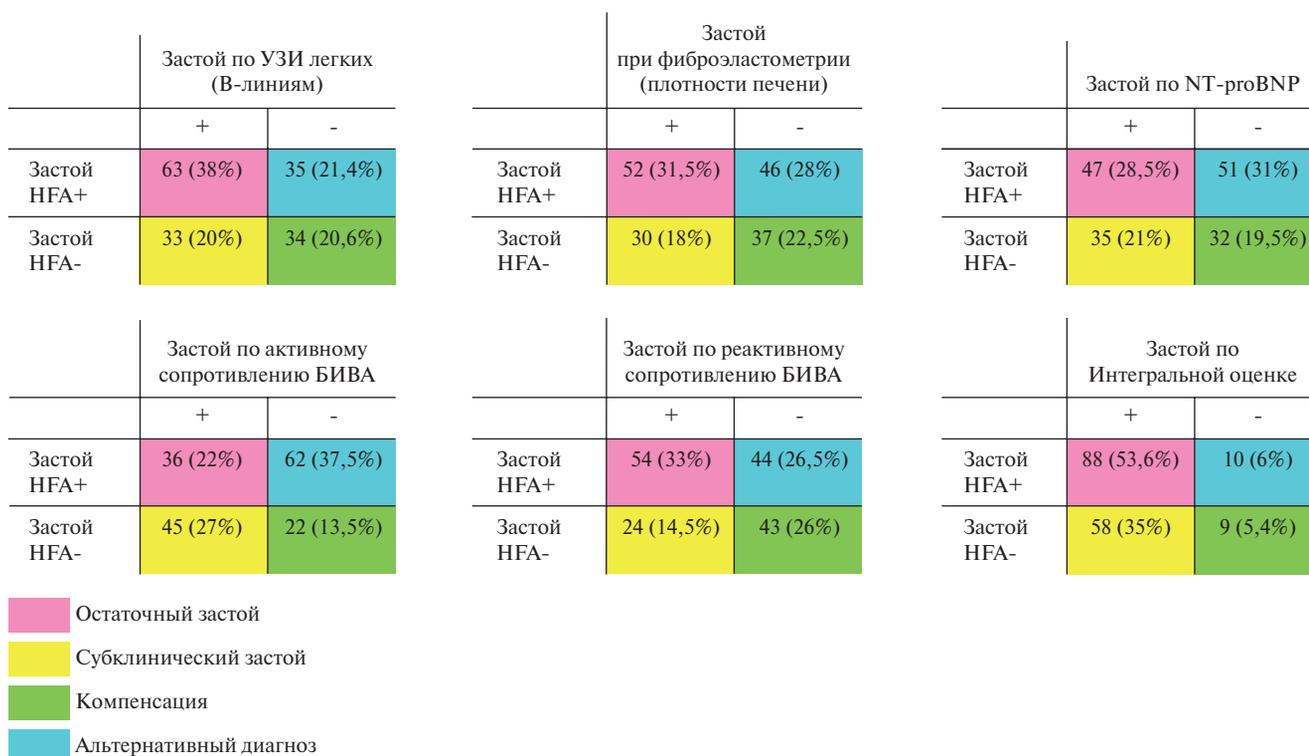


Рис. 1. Градация пациентов по наличию/отсутствию застоя при выписке при использовании отдельных методов и интегральной оценки.

Сокращения: БИВА — биоимпедансометрия, УЗИ — ультразвуковое исследование, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Характеристика пациентов с альтернативным диагнозом в зависимости от метода исследования

	УЗИ легких, n=35 (21,4%)	НЭМ, n=46 (28%)	R/h, n=44 (26,5%)	Хс/h, n=62 (37,5%)	NT-proBNP, n=51 (31%)
Данные клинического обследования					
Ортопноэ	5 (14,3%)	28 (60,9%)	22 (50%)	18 (47,4%)	27 (52,9%)
Набухание шейных вен	12 (33,3%)	6 (13,1%)	13 (29,6%)	11 (28%)	14 (27,5%)
Гепатомегалия	15 (42,5%)	4 (8,7%)	19 (43,2%)	18 (47,4%)	19 (37,2%)
Отеки	20 (57,1%)	26 (56,5%)	7 (15,9%)	12 (31,6%)	23 (45,7%)

Примечание: данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR)).

Сокращения: НЭМ — непрямая фиброэластометрия печени, УЗИ — ультразвуковое исследование, Хс/h — активное сопротивление, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, R/h — реактивное сопротивление.

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с субклиническим и остаточным застоем при выписке

Методы оценки застоя	Субклинический застой, n=58	Остаточный застой, n=88	p
NT-proBNP, пг/мл	2163 (1146; 3438)	2409 (1164; 5063)	0,310
Плотность печени, кПа	7,8 (5,1; 12)	10 (6; 16,7)	0,049
Сумма В-линий	6 (3; 17)	20 (5; 30)	<0,001
Хс/h, Ом/м	502 (448; 549,7)	436 (373; 501)	<0,001
R/h, Ом/м	44 (40; 54)	38 (33; 47)	<0,001

Сокращения: Хс/h — активное сопротивление, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, R/h — реактивное сопротивление.

гноза были отнесены пациенты, у которых имелись признаки застоя по другому кругу кровообращения. Так, например, у пациентов, которые попали в категорию альтернативного диагноза по УЗИ легких

(n=35), на первое место в клинических проявлениях вышли наличие отеков (n=20), гепатомегалии (n=15) и набухших шейных вен (n=12), т.е. проявления застоя по большому кругу кровообращения.

Таблица 4

**Частота выявления застоя у пациентов с ОДХСН при выписке
в зависимости от количества методов, используемых для оценки**

	Нет застоя, n=19	1 метод, n=44	2 метода, n=38	3 метода, n=38	4 метода, n=26	p
Клиническая оценка застоя (шкала HFA)	1 (0; 2)	0 (0; 2)	2 (0; 3)	2 (0; 3)	3 (0; 5)	0,003
NT-proBNP, пг/мл	610 (220; 1028)	1375 (428; 2212)	1595 (900; 3270)	3024 (1579; 5465)	3652 (2660; 6080)	<0,001
Плотность печени, кПа	4,7 (3,7; 6)	5,6 (4,6; 7)	8 (5; 12)	13 (7,6; 19)	16 (10; 30)	<0,001
Сумма В-линий	3 (2; 4)	4 (3; 6)	17 (4; 30)	19 (8; 29)	20 (17; 29)	<0,001
Xc/h, Ом/м	526 (486; 556)	499 (454; 539)	481 (413; 537)	472 (376; 510)	406 (364; 458)	<0,001
R/h, Ом/м	51 (49; 60)	48 (42; 56)	44 (37; 52)	38 (33; 44)	34 (28; 37)	<0,001

Примечание: данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR)).

Сокращения: Xc/h — активное сопротивление, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, R/h — реактивное сопротивление.

Таблица 5

Пороговые значения для прогнозирования исходов в зависимости от метода

	Пороговые значения	Чувствительность	Специфичность	AUC	p
NT-proBNP, пг/мл	>2336	64,4	70,8	0,702	<0,001
Плотность печени, кПа	>9,7	64,4	73,6	0,704	<0,001
Сумма В-линий	>5	74,5	0,94	0,59	0,041
Xc/h, Ом/м	≤470,7	55,9	62,3	0,605	0,025
R/h, Ом/м	≤36,6	44,1	83	0,64	0,002

Сокращения: Xc/h — активное сопротивление, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, R/h — реактивное сопротивление.

Таблица 6

**Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса для маркеров застоя,
оцененных разными методами в отношении риска комбинированной конечной точки
(смертность + повторная госпитализация)**

Маркеры застоя	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
NT-proBNP, пг/мл	3,05 (1,7-5,2)	<0,001	2,1 (1,2-3,8)	0,006
Сумма В-линий	2,4 (1,3-4,3)	0,003	1,8 (1,0-3,3)	0,044
Плотность печени, кПа	3,5 (2,0-6,9)	<0,001	2,2 (1,2-4,1)	0,005
Xc/h, Ом/м	2,7 (1,6-4,5)	<0,001	1,6 (0,8-3,1)	0,117
R/h, Ом/м	1,8 (1,0-3,0)	0,024	1,1 (0,5-2,1)	0,732

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, Xc/h — активное сопротивление, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, R/h — реактивное сопротивление.

При сравнительной характеристике пациентов с субклиническим и остаточным застоем последние характеризовались более выраженными (худшими) явлениями застоя, выявленным с использованием всех инструментальных методик (табл. 3).

Пациенты, у которых был выявлен застой 4 методами (УЗИ легких, НЭМ, БИВА, NT-proBNP), в отличие от пациентов, у которых был выявлен застой по 1, 2 и 3 методам, характеризовались более худшими как клиническими, так и лабораторно-инструментальными показателями (табл. 4).

При построении ROC кривых для прогнозирования исходов (общая смертность + повторная госпитализация) были выявлены пороговые значения разных методов оценки застоя (табл. 5). Данные од-

нофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска комбинированной конечной точки (смертность + повторная госпитализация) представлены в таблице 6. При построении кривых Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания использовали четыре показателя оценки застоя — НЭМ, УЗИ легких, NT-proBNP и R/h (рис. 2).

Таким образом, выявлено значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, выявленного тремя и четырьмя методами. Наилучшая прогностическая способность выявлена в комбинации методов УЗИ легких, НЭМ и NT-proBNP (отношение рисков (ОР) 6,3 (1,9-21,0), p=0,003) (табл. 7, рис. 3).

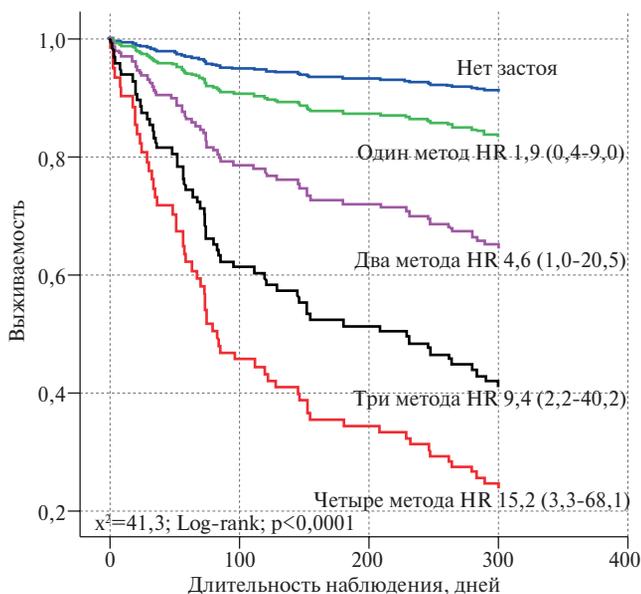


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность + повторная госпитализация) в зависимости от количества методов, используемых для оценки застоя.

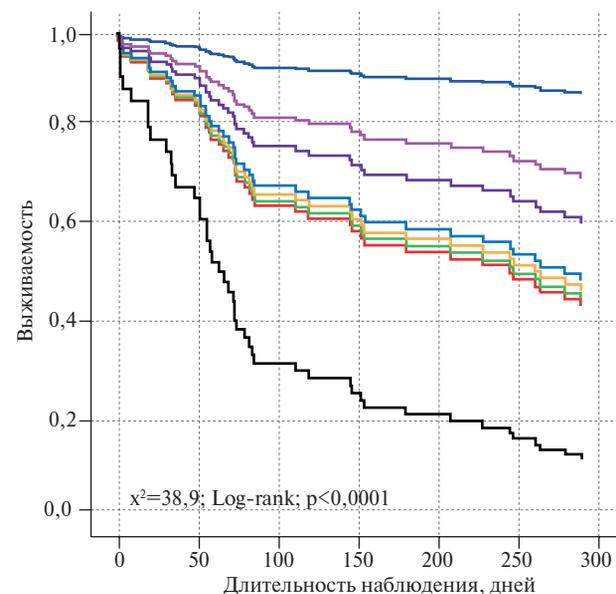


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность + повторная госпитализация) в зависимости от комбинации методов, используемых для оценки застоя.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: НЭМ — непрямая эластометрия печени, УЗИ — ультразвуковое исследование, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 7

Оценка ОП в достижении комбинированной конечной точки (смертность + повторная госпитализация) в зависимости от комбинации различных методик

Методы	ОП	p
УЗИ легких + НЭМ	5,4 (1,5-19,2)	0,009
УЗИ легких + R/h	2,6 (0,4-14,6)	0,253
УЗИ легких + NT-proBNP	3,7 (1,0-13,4)	0,039
УЗИ легких + НЭМ + NT-proBNP	6,3 (1,9-21,0)	0,003
УЗИ легких + НЭМ + R/h	6,1 (1,3-27,3)	0,018
УЗИ легких + NT-proBNP + R/h	5,8 (1,0-31,7)	0,042
УЗИ легких + НЭМ + NT-proBNP + R/h	16,6 (5,3-51,3)	<0,001

Сокращения: НЭМ — непрямая эластометрия печени, ОП — отношение рисков, УЗИ — ультразвуковое исследование, Хс/ч — активное сопротивление, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, R/h — реактивное сопротивление.

Обсуждение

В нашей работе показано, что применение интегральной оценки у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, увеличивает выявление остаточного застоя до 53,6%, а субклинического до 35%, в то время как при использовании одиночных методик частота остаточного застоя не превышает 40%, субклинического — 30%. При этом наиболее интересной оказалась группа пациентов с так называемым альтернативным диагнозом. В эту группу попали пациенты, у которых имелись признаки застоя по другому кругу кровообращения, отличному от того, что выявляет конкретная методика.

По данным многочисленных исследований УЗИ лёгких может быть использовано для выявления ко-

личественной оценки внесосудистой жидкости в лёгких у пациентов с СН в покое или при физической активности [11-15]. Оценка суммы В-линий позволяет выявить группу риска неблагоприятных отдаленных исходов как в популяции амбулаторных, так и госпитализированных пациентов с СН [4, 16-18].

Неблагоприятное влияние остаточного застоя в печени на прогноз пациентов с СН показано в ряде исследований [6, 19]. У пациентов с ОДХСН плотность печени выше ≥11,1 кПа при поступлении и выписке ≥8,2 кПа ассоциировалась с клиническими и эхокардиографическими признаками дисфункции правых отделов сердца и с большей вероятностью регоспитализаций с СН при поступлении [20]. В исследовании 171 пациент с СН, плотностью печени >6,9 кПа, при выписке характеризовался большей частотой смерти и повторных госпитализаций по поводу СН (ОР 3,57; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,93-6,83; p<0,001) [21].

В ряде исследований показана значимая роль оценки состояния гидратации методом БИВА в оцен-

ке прогноза у пациентов с СН, особенно, в отношении общей смертности через 90 дней и 1 год наблюдения [22, 23]. Показано, что R/h является более значимым предиктором смертности через 90 дней наблюдения (AUC 0,712, 95% ДИ: 0,655-0,76; $p < 0,007$), чем Xc/h (AUC 0,65, 95% ДИ: 0,29-0,706; $p < 0,025$). Совместное использование показателей БИВА и NT-proBNP обладает большей прогностической значимостью (AUC 0,74, 95% ДИ: 0,69-0,76; $p < 0,001$) [24].

Наше исследование демонстрирует значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации у пациентов при наличии застоя, выявленного тремя (ОР 9,4 (2,2-40,2); $p < 0,001$) и четырьмя методами (ОР 15,2 (3,3-68,1); $p < 0,001$).

Ограничения исследования. Полученные в нашем исследовании результаты открывают новые перспективы не только для оценки застоя у пациентов с СН, но в стратегии управления застоем при лечении. Однако необходимо дальнейшее изучение диагностической и прогностической ценности интегральной оценки застоя на большей группе пациентов с СН. Кроме того, универсальность полученных

выводов с учетом малой выборки пациентов крайне ограничена и должна быть подтверждена в других популяциях и странах.

Заключение

Таким образом, внедрение интегральной оценки застоя в практику рутинной работы Центра по СН позволило выявить группу пациентов, имеющих более неблагоприятные прогностические характеристики в отношении риска смерти и повторных госпитализаций, а также интенсифицировать медикаментозную терапию и наблюдение данных лиц на амбулаторном этапе. Ранняя диагностика, определение групп высокого риска развития ХСН позволяет не только максимально рано начать лечение, но и снизить риск госпитализаций по поводу декомпенсации СН, что, возможно, снизит нагрузку на здравоохранение в долгосрочной перспективе.

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

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- 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.
- 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):8-164. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССХ — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Kobalava ZD, 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.
- Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. Card Fail Rev. 2015;1:90-5. doi:10.15420/cfr.2015.1.2.90.
- Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. Heart Fail Clin. 2018;14:13-25. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.002.
- Kleiner Shochat M, Fudim M, Shotan A, et al. Prediction of readmissions and mortality in patients with heart failure: lessons from the IMPEDANCE-HF extended trial. ESC Heart Fail. 2018;5(5):788-99. doi:10.1002/ehf2.12330.
- Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail. 2010;12(5):423-33. doi:10.1093/eurjhf/hfq045.
- Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2017;6(8). doi:10.1161/JAHA.117.006817.
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137-55. doi:10.1002/ehfj.1369.
- Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. Int J Cardiol. 2016;218:104-8. 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):1468-78. doi:10.1002/ehfj.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):1366-9. doi:10.1002/ehfj.1228.
- 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/ehfj.839.
- Coiro S, Porot G, Rossignol P, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. Sci Rep. 2016;6:39426. doi:10.1038/srep39426.
- Gargani L, Pang PS, Frassi F, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization
- Saito Y, Kato M, Nagashima K, et al. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. Circ J. 2018;82(7):1822-9. doi:10.1253/circj.CJ-17-1344.
- 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. Kardiologiya. 2018;58(10S):20-32. (In Russ.) Соловьева А. Е., Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В. и др. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямого эластометрии. Кардиология. 2018;58(10S):20-32. doi:10.18087/cardio.2488.
- Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(6):955-64. doi:10.1016/j.jcmg.2017.10.022.
- Santarelli S, Russo V, Lalle I, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(4):339-47. doi:10.1177/2048872616641281.
- Santarelli S, Russo V, Lalle I, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. Intern Emerg Med. 2017;12(4):559. doi:10.1007/s11739-017-1630-z.
- Massari F, Iacoviello M, Scicchitano P, et al. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. Heart Lung. 2016;45:319-26. doi:10.1016/j.hrtlung.2016.03.008.

Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью

Чернявина А. И., Козиолова Н. А.

Цель. Оценка риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью (ГБ) без ренальной дисфункции.

Материал и методы. Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование, в которое последовательно в амбулаторных условиях было включено 176 пациентов с неосложненной ГБ без наличия хронической болезни почек (ХБП). Для оценки риска развития ХСН проводилось определение концентрации N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Для оценки фильтрационной функции почек определялась концентрация креатинина и цистатина С в сыворотке крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI с учетом как концентрации сывороточного креатинина, так и цистатина С. Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография.

Результаты. При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между NT-proBNP и концентрацией цистатина С в крови ($r=0,370$; $p<0,005$), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь с уровнем СКФ (CKD-EPIcre) и СКФ (CKD-EPIcys) ($r=-0,321$; $p<0,05$ и $r=-0,360$; $p<0,005$, соответственно). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений цистатина С в крови у больных неосложненной ГБ был получен оптимальный порог отсечения 1016 нг/мл (AUC=0,726, $p<0,001$), позволяющий обеспечить чувствительность метода диагностики — 72,2% ($p<0,001$), специфичность — 62,0% ($p<0,001$). Путем построения ROC-кривой для всех значений СКФ (CKD-EPIcys) у больных неосложненной ГБ был получен порог отсечения 74 мл/мин/1,73 м² (AUC=0,702, $p=0,002$). Чувствительность и специфичность составили 55,6% и 74,7%, соответственно ($p=0,001$ и $p=0,001$, соответственно). С учетом точек отсечения для цистатина С и СКФ первую группу составили 73 (41,48%) пациента с уровнем цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (CKD-EPIcys) 74 мл/мин/1,73 м² и менее, вторую группу — 103 (58,52%) пациента с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (CKD-EPIcys) >74 мл/мин/1,73 м². Наличие нарушения толерантности к глюкозе, диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ), гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия приводит к дополнительному увеличению риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ без ХБП.

Заключение. Используемый в исследовании ROC-анализ показал, что цистатин С и СКФ (CKD-EPIcys), основанная на цистатине С, могут быть использованы как маркеры риска развития ХСН у пациентов неосложненной ГБ без ХБП. При увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше относительный риск развития ХСН составляет 2,99, при снижении СКФ (CKD-EPIcys) 74 мл/мин/1,73 м² и ниже — 1,26. Наличие нарушения толерантности к глюкозе, ДД ЛЖ, гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия у боль-

ных неосложненной ГБ без ХБП при увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше и снижении СКФ (CKD-EPIcys) до 74 мл/мин/1,73 м² и ниже дополнительно увеличивает риск развития ХСН.

Ключевые слова: неосложненная гипертоническая болезнь, риск развития хронической сердечной недостаточности, цистатин С.

Отношения и деятельность: нет.

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

Чернявина А. И. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694, 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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, НУП — натрийуретические пептиды, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ROC — Receiver Operating Characteristic, RR — относительный риск, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

Рукопись получена 23.01.2022

Рецензия получена 30.01.2022

Принята к публикации 06.02.2022



Для цитирования: Чернявина А. И., Козиолова Н. А. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4859. doi:10.15829/1560-4071-2022-4859

Risk of heart failure depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension

Chernyavina A. I., Koziołova N. A.

Aim. To assess the risk of heart failure (HF) depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension (HTN) without kidney dysfunction.

Material and methods. This cross-sectional screening clinical trial consecutively included 176 outpatients with uncomplicated HTN and without chronic kidney disease (CKD). To assess the HF risk, the blood concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined. To assess the renal filtration function, the blood serum concentration of creatinine and cystatin C was determined, followed by glomerular filtration rate (GFR) estimation using the CKD-

EPI equation with both parameters. Echocardiography was performed to assess the cardiac structural and functional state.

Results. Correlation analysis revealed a moderate direct relationship between NT-proBNP and blood cystatin C concentration ($r=0,370$; $p<0,005$), as well as a moderate inverse relationship with GFR (CKD-EPIcre) and GFR (CKD-EPIcys) ($r=-0,321$; $p<0,05$ and $r=-0,360$; $p<0,005$, respectively). ROC curve for all available values of blood cystatin C revealed the most optimal cut-off threshold of 1016 ng/ml (AUC=0,726, $p<0,001$), which ensures the sensitivity of 72,2% ($p<0,001$) and specificity of 62,0% ($p<0,001$). ROC curve for all available GFR values

(CKD-EPlcys) revealed a cut-off threshold of 74 ml/min/1,73 m² (AUC=0,702, p=0,002) with a sensitivity and specificity of 55,6% and 74,7%, respectively (p=0,001 and p=0,001, respectively). Taking into account the cut-off points for cystatin C and GFRcys, the first group consisted of 73 (41,48%) patients with cystatin C ≥ 1016 ng/ml and GFR (CKD-EPlcys) ≤ 74 ml/min/1,73 m², while the second one — 103 (58,52%) patients with cystatin C < 1016 pg/ml and GFR (CKD-EPlcys) > 74 ml/min/1,73 m². The presence of impaired glucose tolerance, left ventricular diastolic dysfunction (LV DD), LV hypertrophy and left atrial enlargement leads to an additional increase in HF risk in patients with uncomplicated HNT without CKD.

Conclusion. The ROC analysis showed that cystatin C and cystatin C-based GFR (CKD-EPlcys) can be used as markers of HF risk in patients with uncomplicated HTN without CKD. With an increase in cystatin C ≥ 1016 ng/ml, the relative risk of HF is 2,99, while with a decrease in GFR (CKD-EPlcys) ≤ 74 ml/min/1,73 m² — 1,26. The presence of impaired glucose tolerance, LV DD, LV hypertrophy and left atrial enlargement in patients with uncomplicated HTN without CKD with a cystatin C increase ≥ 1016 ng/ml and a decrease in GFR (CKD-EPlcys) ≤ 74 ml/min/1,73 m² and below further increases the risk of developing CHF.

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая стала в последние годы глобальной проблемой для здравоохранения, связанной с высокой частотой госпитализаций, длительного пребывания в стационаре и смертности пациентов [1, 2]. Так, по данным одного из последних метаанализов 48 рандомизированных клинических исследований, в который вошли данные 344716 больных (из них 186988 — без сердечно-сосудистых заболеваний), было показано, что при исходном артериальном давлении (АД) 157/89 мм рт.ст. уменьшение систолического АД на 5 мм рт.ст. снижает риск развития ХСН на 17% (95% доверительный интервал (ДИ) =0,77-0,89) [3].

Имеются сведения о том, что более высокий уровень N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных без симптомов и признаков недостаточности кровообращения статистически значимо связан с развитием ХСН, независимо от возраста, пола, этнической принадлежности, систолического АД, сахарного диабета, курения, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), препаратов (антигипертензивные средства и статины), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и инфаркта миокарда (относительный риск (RR) =1,95 на 1U логарифмический прирост NT-proBNP, 95% ДИ =1,54-2,46, P<0,001) [4]. При этом расчетная СКФ, систолическое АД, ИММЛЖ и частота сердечных сокращений были ассоциированы с соотношением NT-proBNP/BNP в модели линейной регрессии (все P<0,05).

Поэтому для предупреждения развития ХСН у больных гипертонической болезнью (ГБ) и другими ФР ряд авторов рекомендуют раннее выявление пациентов с повышенным риском развития ХСН, что может не только улучшить прогноз, но и позволит целенаправленно распределять ресурсы на профилактическую помощь [5].

Keywords: uncomplicated hypertension, heart failure risk, cystatin C.

Relationships and Activities: none.

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

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

*Corresponding author:
nakoziolova@mail.ru

Received: 23.01.2022 **Revision Received:** 30.01.2022 **Accepted:** 06.02.2022

For citation: Chernyavina A. I., Koziolova N. A. Risk of heart failure depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4859. doi:10.15829/1560-4071-2022-4859

Особый интерес представляют больные с хронической болезнью почек (ХБП). С одной стороны, у 40% больных с нарушениями клубочковой фильтрации без симптомов и признаков ХСН отмечается увеличение NT-proBNP > 125 пг/мл, как продемонстрировано в наблюдательном исследовании Bansal N, et al. (2021) [6]. Причем каждое снижение СКФ на 15 мл/мин/1,73 м² было связано с повышением порога NT-proBNP на 43% для 99-го перцентиля (95% ДИ =1,21-1,69). С другой стороны, такое увеличение NT-proBNP при наличии ХБП может быть причиной гипердиагностики ХСН.

Поэтому необходим поиск дополнительных маркеров для определения риска развития ХСН у больных ГБ при увеличении NT-proBNP.

Цистатин С — белок, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них. Известна прогностическая роль цистатина С как у больных с ХСН, так и пациентов с нарушением фильтрационной функции почек [7, 8].

Предикторное значение концентрации цистатина С в крови и СКФ, основанной на расчетных формулах с использованием цистатина С, для ХСН у больных с ГБ и другими ФР является предметом дискуссии.

Целью данного исследования явилась оценка риска развития ХСН в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у пациентов с неосложненной ГБ без ренальной дисфункции.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со 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.

Проводится проспективное наблюдательное исследование. В 2015г на одном из промышленных предприятий города в рамках Программы предприятия по снижению сердечно-сосудистого риска среди 656 инженерно-технических работников в возрасте от 35 до 65 лет в течение 6 мес. был проведен скрининг на выявление ГБ с оценкой поражения органов мишеней и определением NT-proBNP в крови. ГБ была верифицирована у 256 (39,02%) больных. У 243 (37,04%) больных не было выявлено ассоциированных клинических состояний и увеличения NT-proBNP ≥ 125 пг/мл. Больные с ГБ, в т.ч. пациенты без ассоциированных клинических состояний и увеличения NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, были включены в Программу диспансерного наблюдения, которая проводится на предприятии. Длительность наблюдения составила $7,1 \pm 0,4$ года.

В 2021г по Программе диспансерного наблюдения было проведено повторное углубленное обследование 239 (4 выживших) больных ГБ, среди которых у 176 (73,64%) пациентов не было верифицировано ассоциированных клинических состояний и ХБП, которые и были включены в настоящее исследование.

Среди 176 пациентов с неосложненной ГБ без наличия ХБП, включенных в исследование, средний возраст составил $46,74 \pm 8,08$ лет. Средняя длительность ГБ — $4,16 [2; 5]$ лет. Среди обследованных — 108 (61,36%) мужчин и 68 (38,64%) женщин. В зависимости от концентрации цистатина С в крови и СКФ_{сус}, основанной на цистатине С и рассчитанной по формуле СКD-EPI, являющихся точкой отсечения при построении ROC (Receiver Operating Characteristic)-кривой и маркером риска развития ХСН, все пациенты были разделены на 2 группы.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2010, 2020) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013, 2018).

Критериями включения в исследование явились: наличие неосложненной ГБ без ХБП, постоянная антигипертензивная и липидкорректирующая терапия на момент включения, подписание информированного согласия. Не включались пациенты с вторичной АГ, подтвержденными заболеваниями мочевыделительной системы, онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического постоянного лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Всем больным для оценки риска развития ХСН проводилось определение концентрации NT-proBNP в крови с помощью иммуноферментно-

го анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием NT-proBNP для риска развития ХСН считали концентрацию > 125 пг/мл.

Среди 176 больных неосложненной ГБ без ХБП у 36 (20,45%) было определено повышение NT-proBNP ≥ 125 пг/мл в сочетании с ≥ 1 диагностическими критериями ХСН: у 10 (27,78%) из них были клинические симптомы и признаки ХСН, у 19 (52,78%) — диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ), оцененная по соотношению E/e' > 9 , у 12 (33,33%) — гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), оцененная по ИММЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ), у 3 (8,33%) — увеличение индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мг/м². У всех больных была определена сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Верификация ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ проводилась в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества и Минздрава России и Европейского общества кардиологов (2021). При наличии двух диагностических критериев ХСН без клинической симптоматики при отсутствии других состояний, связанных с увеличением NT-proBNP, состояние было расценено как наличие бессимптомной ХСН, что согласуется с рекомендациями Российского кардиологического общества и Минздрава России (2020).

Для верификации ХБП рассчитывалась СКФ по формуле СКD-EPI_{cre}, основанной на концентрации сывороточного креатинина, и степень экскреции альбумина/белка с мочой, которые определяли по UACR (Urine Albumin-Creatinine Ratio) в утренней порции мочи. Нормальными значениями считали уровень UACR < 30 мг/г.

Для оценки фильтрационной функции почек определялась концентрация цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) и СКФ по формуле СКD-EPI_{сус}, основанная на концентрации цистатина С в крови. Референсными значениями цистатина С считали $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась ЭхоКГ согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ, на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением ФВ ЛЖ по методу Симпсона, ДД ЛЖ с использованием тканевой доплерометрии, ИММЛЖ и ИОЛП.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) при распре-

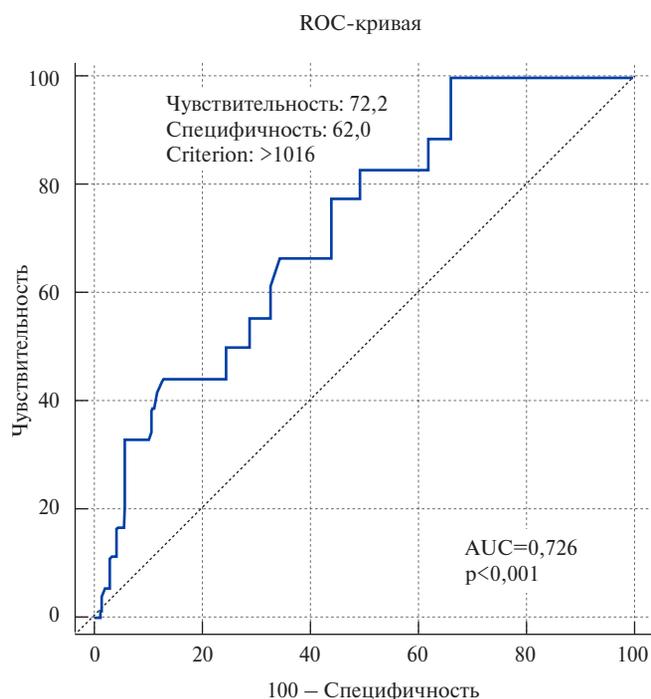


Рис. 1. ROC-кривая для цистатина С в крови у больных неосложненной ГБ как диагностического критерия риска развития ХСН.

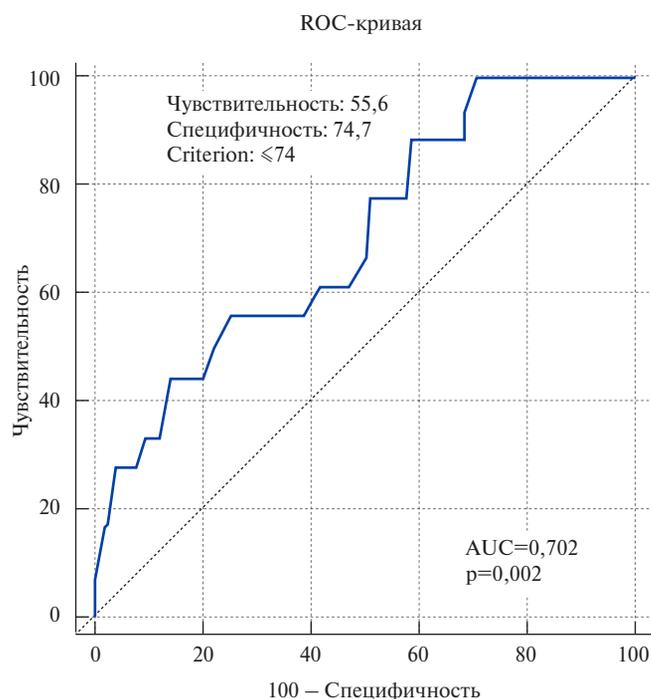


Рис. 2. ROC-кривая для СКФ (СКД-ЕPIcys) у больных неосложненной ГБ как диагностического критерия риска развития ХСН.

лении признаков, соответствующих закону нормального распределения, или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличном от нормального. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения, для статистического анализа использовали непараметрические методы статистики: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 ; при нормальном распределении — критерий Стьюдента для количественных показателей, критерий χ^2 — для качественных признаков.

Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена. Для определения отношения шансов (ОШ), RR и 95% ДИ для ОШ и RR были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Определение оптимального значения показателей для верификации высокого риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ без ХБП осуществля-

лось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений с расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) $> 0,5$ при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности.

Результаты

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между NT-proBNP, концентрацией цистатина С в крови ($r=0,370$; $p < 0,05$) и UACR ($r=0,425$; $p < 0,05$), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь с уровнем СКФ (СКД-ЕPIcre) и СКФ (СКД-ЕPIcys) ($r=-0,321$; $p < 0,05$ и $r=-0,360$; $p < 0,005$, соответственно).

Для СКФ (СКД-ЕPIcre) и UACR были построены ROC-кривые с целью определения клинической значимости и операционных характеристик для верификации риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ без наличия ХБП. СКФ (СКД-ЕPIcre) и UACR как ФР ХСН показали неудовлетворительную клиническую значимость при построении ROC-кривой: AUC была $< 0,5$.

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений цистатина С в крови у больных неосложненной ГБ был получен оптимальный порог отсечения 1016 нг/мл (AUC=0,726, $p < 0,001$), позволяющий обеспечить чувствительность метода диагностики — 72,2% ($p < 0,001$), специфичность — 62,0% ($p < 0,001$) (рис. 1). Следовательно, значение

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от концентрации цистатина С в крови и СКФ (СКД-ЕРІсус) (n=176)

Показатель	Пациенты с уровнем цистатина С 1016 и более нг/мл и СКФ (СКД-ЕРІсус) 74 мл/мин/1,73 м ² и менее (n=73)	Пациенты с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (СКД-ЕРІсус) >74 мл/мин/1,73 м ² (n=103)	p
Пол, абс. м/ж	50/23	58/45	0,102
Возраст, лет	47,04±8,66	46,49±7,59	0,963
Курение, абс./%	12/16,44	13/12,62	0,475
ИМТ, кг/м ²	29,46±4,49	28,03±3,98	0,059
ОТ, см	95,50±8,47	92,65±10,82	0,060
Наследственность по ССЗ, абс./%	48 (65,75)	56 (54,37)	0,175
Ранняя менопауза у женщин, абс./%	3 (13,04)	4 (8,89)	0,912
НТГ, абс./%	8 (10,96)	5 (4,85)	0,037
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,5 [3,8; 5,9]	5,3 [3,5; 5,7]	0,239
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,5±47,6	339,2±55,2	0,514
Мочевая кислота >360 мкмоль/л у жен., >420 мкмоль/л у муж., абс./%	6 (8,22)	8 (7,77)	0,863
ОХС, ммоль/л	6,1 [3,3; 7,2]	5,9 [3,4; 6,8]	0,756
ХС ЛНП, ммоль/л	3,41 [1,88; 4,76]	3,06 [1,80; 4,22]	0,188
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,7]	1,8 [1,3; 2,3]	0,452
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18 [0,98; 2,38]	1,22 [1,04; 2,56]	0,308
Стаж ГБ, лет	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,054
ЖНРС, абс./%	6/8,22	13/12,62	0,354
ХОБЛ, абс./%	2/2,74	1/0,97	0,372
ЖКБ, абс./%	5 (6,85)	3 (2,91)	0,386
НАЖБП, абс./%	4 (5,48)	3 (2,91)	0,641
Хронический пиелонефрит, абс./%	3 (4,11)	4 (3,88)	0,753

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ЖКБ — желчекаменная болезнь, ЖНРС — желудочковые нарушение ритма сердца, ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НТГ — нарушения толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based.

цистатина С 1016 пг/ммоль/л и выше у больных неосложненной ГБ без ХБП позволяет рассматривать его как маркер увеличения концентрации NT-proBNP >125 пг/мл и риска развития ХСН.

Путем построения ROC-кривой для всех значений СКФ (СКД-ЕРІсус) у больных неосложненной ГБ был получен порог отсечения 74 мл/мин/1,73 м² (AUC=0,702, p=0,002) (рис. 2). Следовательно, значение СКФ (СКД-ЕРІсус) 74 мл/мин/1,73 м² и менее позволяет рассматривать его у больных неосложненной ГБ без ХБП как маркер повышения уровня NT-proBNP в крови >125 пг/мл и риска развития ХСН. Чувствительность и специфичность составили 55,6% и 74,7%, соответственно (p=0,001 и p=0,001, соответственно).

С учетом точек отсечения для цистатина С и СКФсус первую группу составили 73 (41,48%) пациента с уровнем цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (СКД-ЕРІсус) 74 мл/мин/1,73 м² и менее, вторую группу — 103 (58,52%) пациента с уровнем цистатина С <1016 пг/мл и СКФ (СКД-ЕРІсус) >74 мл/мин/1,73 м².

Между группами не было отличий по частоте достижения целевых значений АД, структуре и представительству постоянной антигипертензивной терапии и статинов.

Сравнение клинико-анамнестических показателей по группам обследуемых представлено в таблице 1. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, длительности ГБ, сопутствующей патологии, за исключением частоты встречаемости нарушений толерантности к глюкозе (НТГ), определенных как по данным глюкозотолерантного теста, так и по наличию гипергликемии натощак >7 ммоль/л.

Следовательно, у больных неосложненной ГБ при увеличении цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (СКД-ЕРІсус) 74 мл/мин/1,73 м² и менее наличие НТГ приводит к дополнительному увеличению риска развития ХСН (ОШ =3,93, 95% ДИ =1,07-15,62; RR =1,84, 95% ДИ =1,04-2,42).

В таблице 2 представлены показатели фильтрационной функции почек и уровень NT-proBNP по

Таблица 2

Показатели фильтрационной функции почек и уровень NT-проBNP по группам обследуемых (n=176)

Показатель	Пациенты с уровнем цистатина С 1016 и более нг/мл и СКФ (СКД-ЕPІсус) 74 мл/мин/1,73 м ² и менее (n=73)	Пациенты с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (СКД-ЕPІсус) >74 мл/мин/1,73 м ² (n=103)	p
Цистатин С, нг/мл	1072 [1028; 1123]	852 [735; 908]	<0,001
СКФ (СКД-ЕPІсус), мл/мин/1,73 м ²	72,3 [68,8; 74,0]	100,4 [90,1; 109,4]	<0,001
Креатинин сыворотки, кмоль/л	74,75 [72,85; 82,90]	71,85 [62,75; 80,15]	0,227
СКФ (СКД-ЕPІсre), мл/мин/1,73 м ²	84,85 [75,35; 106,40]	102,02 [94,86; 107,85]	0,045
UACR, мг/г	21,6 [0,3; 23,8]	16,5 [0,0; 21,8]	0,068
NT-проBNP, пг/мл	102,4 [75,2; 167,1]	56,7 [27,6; 84,9]	<0,001

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕPІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, NT-проBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, UACR — Urine Albumin-Creatinine Ratio.

Таблица 3

Гемодинамические показатели и структурно-функциональные параметры левых отделов сердца по группам обследуемых (n=176)

Показатель	Пациенты с уровнем цистатина С 1016 и более нг/мл и СКФ (СКД-ЕPІсус) 74 мл/мин/1,73 м ² и менее (n=73)	Пациенты с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (СКД-ЕPІсус) >74 мл/мин/1,73 м ² (n=103)	p
САД, мм рт.ст.	139,78±14,54	137,05±13,26	0,282
ДАД, мм рт.ст.	92,54±11,14	89,82±11,21	0,103
ЧСС, уд./мин	66,22±8,73	68,64±10,25	0,199
ЧСС >80 уд./мин в покое, абс./%	8 (10,96)	10 (9,71)	0,987
ФВ ЛЖ, %	58,6±5,7	57,5±6,1	0,280
Е/А ЛЖ	1,16 [0,92; 1,32]	1,19 [0,96; 1,40]	0,763
IVRT ЛЖ, мс	91 [84; 111]	88 [72; 108]	0,672
Е/е' в покое	8,05 [4,56; 10,12]	7,56 [4,02; 8,04]	0,038
Е/е' в покое >9, n (%)	32 (43,84)	11 (10,68)	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	109,4 [78,6; 134,1]	102,2 [67,1; 118,7]	0,045
ГЛЖ, абс./%	27 (37,00)	19 (18,45)	0,011
ИОЛП, мл/м ²	28,5 [22,6; 34,0]	27,2 [20,3; 31,7]	0,234
ИОЛП >34 мл/м ² , абс./%	8 (10,96)	2 (1,94)	0,027

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ — фракция выброса, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, А — максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, СКД-ЕPІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based.

группам обследуемых. Выявлены статистически значимые отличия между группами по концентрации цистатина С, СКФ (СКД-ЕPІсre), СКФ (СКД-ЕPІсус) и NT-проBNP в крови.

Отношение шансов повышения NT-проBNP >125 пг/мл, а значит, и риска развития ХСН при наличии концентрации цистатина С >1016 нг/мл по сравнению с группой с концентрацией цистатина С <1016 нг/мл увеличивалось более, чем в 3 раза (ОШ = 3,38, 95% ДИ = 1,10-10,73), а RR составил 2,99 (95% ДИ = 1,09-8,68).

При расчете СКФ (СКД-ЕPІсус) 74 мл/мин/1,73 м² и менее у больных неосложненной ГБ ОШ развития ХСН составило 1,57 (95% ДИ = 1,01-2,46), RR — 1,26 (95% ДИ = 1,01-1,57).

В таблице 3 представлены гемодинамические показатели и структурно-функциональные параметры левых отделов сердца по группам обследуемых.

Группы статистически значимо отличались по частоте верификации ДД ЛЖ, ИММЛЖ и частоте выявления ГЛЖ и увеличения левого предсердия (ЛП).

Следовательно, у больных неосложненной ГБ при увеличении цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (СКД-ЕPІсус) 74 мл/мин/1,73 м² и менее наличие ДД ЛЖ взаимосвязано с дополнительным увеличением риска развития ХСН (ОШ = 4,40, 95% ДИ = 1,87-10,56; RR = 1,87, 95% ДИ = 1,34-2,41), так же как и ГЛЖ (ОШ = 2,59, 95% ДИ = 1,24-5,48; RR = 1,65, 95% ДИ = 1,13-2,29) и увеличение ИОЛП (ОШ = 6,22, 95% ДИ = 1,17-43,83; RR = 2,04, 95% ДИ = 1,09-2,53).

Обсуждение

В нашем исследовании сывороточный креатинин и СКФ (CRD-ЕPІсre) в диапазоне нормальных значений не показали статистически значимой взаи-

мосвязи с риском развития ХСН у больных ГБ без ХБП. “Золотым стандартом” оценки клубочковой дисфункции, отражающим фильтрационную функцию почек, являются клиренсовые методы, которые в клинической практике используются крайне редко из-за технически сложного выполнения исследования и высокой стоимости. Длительное применение в рутинной практике пробы Реберга-Тареева как метода оценки клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного вещества — креатинина, показало, что данный метод также имеет ряд значительных недостатков, например, применение его при снижении диуреза <1 литра представляет некорректные результаты. Поэтому в настоящее время для определения СКФ применяются расчетные методы СКФ с использованием специальных формул, таких как Кокрофта-Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКД-EPI [9]. Но и эти расчетные формулы имеют свои недостатки, особенно у лиц с “неидеальной” массой тела [10]. В ситуациях, когда расчетная СКФ, основанная на определении креатинина, не может быть использована, альтернативным методом считается определение в сыворотке крови цистатина С и, соответственно, формула оценки СКФ, основанная на данном показателе [11, 12].

Преимущество определения концентрации цистатина С как более раннего по сравнению с креатинином маркера нарушений клубочковой фильтрации связано с его малой зависимостью в плазме от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции [13]. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении нарушений фильтрационной функции почек составляет 86%, специфичность — 82%.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что увеличение цистатина С до 1016 нг/мл и выше и снижение СКФ (СКД-EPIcys) до 74 мл/мин/1,73 м² и ниже у пациентов с неосложненной ГБ без ХБП взаимосвязано с риском развития ХСН. Этот вывод подтверждается результатами исследования Rehm M, et al. (2021) [14]. Авторы, используя данные от 12 европейских когорт (n=48518), показали, что нарушение фильтрационной функции почек, оцененное по СКФ, основанной как на цистатине С, так и креатинине, в общей популяции в течение 8 лет наблюдения увеличивает риск развития ХСН на 71% (95% ДИ = 1,45-2,01).

Известно, что при наличии ХБП концентрация NT-proBNP может повышаться и без развития ХСН, поэтому в наше исследование принципиально не включались пациенты с ХБП [15]. Повышение NT-proBNP при снижении СКФ обосновано с точки зрения патогенеза. При нарушении функции почек происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая способствует задержке натрия

и жидкости, а также сужению сосудов, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышенное давление на стенку ЛЖ приведет к высвобождению биомаркеров миокардиального стресса — натрийуретических пептидов (НУП). Они секретируются кардиомиоцитами, когда клетки сердечной мышцы стимулируются растяжением желудочка. НУП могут расслабить гладкую мускулатуру сосудов, уменьшить пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также снижают тонус сосудов за счет диуреза и натрийуреза [16]. НУП выводятся за счет протеолитического действия рецептора НУП С, ферментативного гидролиза нейтральной эндопептидазы и клубочковой фильтрации. NT-proBNP может фильтроваться и выводиться только почками, поэтому у пациентов с ХБП и снижением СКФ клиренс NT-proBNP снижается, а его уровень в крови повышается.

Также в дополнение в описанном патогенетическом механизме в литературе имеются исследования, которые показали, что избыток цистатина С может способствовать фиброзу миокарда за счет накопления остеопонтинина и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, способствовать расширению предсердий и гипертрофии желудочков, что приводит к ДД и развитию ХСН [17].

Для решения вопроса определения риска развития ХСН при ХБП Wang S, et al. (2021) предложили дополнительные предикторы, которые также связаны с определением цистатина С в крови [18]. Исследователи показали, что соотношение NT-proBNP к цистатину С^{1,53}, равное 847,964, явилось независимым ФР кардиальной дисфункции при ХБП. Площадь под кривой при проведении ROC-анализа для соотношения NT-proBNP/CysC^{1,53} составила 0,815 (95% ДИ = 0,772-0,858), чувствительность 78,24%, специфичность 69,44%.

В нашем исследовании было подтверждено, что у больных неосложненной ГБ без ХБП при увеличении цистатина С до 1016 нг/мл и выше и снижении СКФ (СКД-EPIcys) до 74 мл/мин/1,73 м² и ниже наличие НТГ, ДД ЛЖ, ГЛЖ и увеличения ИОЛП не только дополнительно увеличивают риск развития ХСН, но могут быть самостоятельными маркерами увеличения цистатина С и снижения СКФ. Так, в исследовании Rothberg AE, et al. (2020) у больных с тяжелым ожирением, которые снижали массу тела на величину до 18% от исходной, было найдено, что по мере уменьшения гиперинсулинемии с высокой частотой регистрировалась гиперфильтрация (рСКФ ≥ 135 мл/мин), оцененная по СКФ, основанной в большей степени на определении цистатина С [19]. В одном из экспериментальных исследований было найдено, что НТГ также связано и с канальцевой дисфункцией [20].

В исследовании Zivlas C, et al. (2017) было определено, что помимо известных детерминант увеличе-

ния ЛП, циркулирующие в крови цистатин С и галектин-3 были связаны с большей дилатацией ЛП у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [17].

В исследовании Katz DH, et al. (2021) тестировались 110 белков, взаимосвязанных с увеличением ИММЛЖ, и 13 протеинов, отражающих увеличение риска госпитализаций, связанных с ХСН, в общей популяции белой и негроидной рас [21]. Цистатин С и NT-proBNP продемонстрировали устойчивые ассоциации как с ИММЛЖ, так с риском госпитализаций, связанных с ХСН, у чернокожих и белых людей.

Ограничения исследования. Малый объем выборки; для оценки риска развития ХСН следует использовать для ее верификации, кроме NT-proBNP, и наличие клинических симптомов и признаков, и дополнительные структурные изменения сердца или наличие ДД ЛЖ; для оценки риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ следует определять и более ранние маркеры миокардиального повреждения, такие как высокочувствительные тропонины или растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, исследование маркеров

коллагенообразования, повышение которых регистрируется при сохраненной ФВ ЛЖ.

Заключение

Используемый в исследовании ROC-анализ показал, что цистатин С и СКФ (СКД-EPIcys), основанная на цистатине С, могут быть использованы как маркеры риска развития ХСН у пациентов неосложненной ГБ без ХБП. При увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше RR развития ХСН составляет 2,99 (95% ДИ = 1,09-8,68), при снижении СКФ (СКД-EPIcys) 74 мл/мин/1,73 м² и ниже — 1,26 (95% ДИ = 1,01-1,57). Наличие НТГ, ДД ЛЖ, ГЛЖ и увеличения ИОЛП у больных неосложненной ГБ без ХБП при увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше и снижении СКФ (СКД-EPIcys) до 74 мл/мин/1,73 м² и ниже дополнительно увеличивает риск развития ХСН.

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

Литература/References

- Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 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.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625-36. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0. Erratum in: Lancet. 2021;397(10288):1884.
- Sweeney C, Pharithi RB, Kerr B, et al. NT-proBNP/BNP ratio for prognostication in European Caucasian patients enrolled in a heart failure prevention programme. ESC Heart Fail. 2021;8(6):5081-91. doi:10.1002/ehf2.13576.
- Duong SQ, Zheng L, Xia M, et al. Identification of patients at risk of new onset heart failure: Utilizing a large statewide health information exchange to train and validate a risk prediction model. PLoS One. 2021;16(12):e0260885. doi:10.1371/journal.pone.0260885.
- Bansal N, Zelnick LR, Ballantyne CM, et al.; CRIC Study Investigators. Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain Natriuretic Peptide in Patients With CKD. Am J Kidney Dis. 2021;S0272-6386(21)00760-5. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.017.
- Nowak C, Ärnlöv J. Kidney Disease Biomarkers Improve Heart Failure Risk Prediction in the General Population. Circ Heart Fail. 2020;13(8):e006904. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006904.
- Provenzano M, Andreucci M, De Nicola L, et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. Biomed Res Int. 2020;2020:2314128. doi:10.1155/2020/2314128.
- Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. J Diabetes Complications. 2017;31(9):1376-83. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.06.016.
- Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, et al. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation. Am J Med. 2016;129(12):1259-63. doi:10.1016/j.amjmed.2016.08.019.
- Elsayed MS, El Badawy A, Ahmed A, et al. Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(1):374-81. doi:10.1016/j.dsx.2018.08.017.
- Porriani E, Ruggerenti P, Luis-Lima S, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):177-90. doi:10.1038/s41581-018-0080-9.
- Osaki T, Satoh M, Tanaka F, et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. J Epidemiol. 2020;30(6):260-7. doi:10.2188/jea.JE20180274.
- Rehm M, Rothenbacher D, Iacoviello L, et al.; BiomarCaRE Consortium. Chronic kidney disease and risk of atrial fibrillation and heart failure in general population-based cohorts: the BiomarCaRE project. ESC Heart Fail. 2022;9(1):57-65. doi:10.1002/ehf2.13699.
- Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. Clin Chem. 2017;63(4):887-97. doi:10.1373/clinchem.2016.266031.
- Han X, Zhang S, Chen Z, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. Clin Chim Acta. 2020;510:298-310. doi:10.1016/j.cca.2020.07.040.
- Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, et al. Left atrial volume index in patients with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function: the role of established echocardiographic parameters, circulating cystatin C and galectin-3. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(11):283-95. doi:10.1177/1753944717727498.
- Wang S, Li M, Wang X, et al. The Ratio of NT-proBNP to CysC1.53 Predicts Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease. Front Cardiovasc Med. 2021;8:731864. doi:10.3389/fcvm.2021.731864.
- Rothberg AE, McEwen LN, Herman WH. Severe obesity and the impact of medical weight loss on estimated glomerular filtration rate. PLoS One. 2020;15(2):e0228984. doi:10.1371/journal.pone.0228984.
- Zhang Y, Yang S, Cui X, et al. Hyperinsulinemia Can Cause Kidney Disease in the IGT Stage of OLETF Rats via the INS/IRS-1/PI3-K/Akt Signaling Pathway. J Diabetes Res. 2019;2019:4709715. doi:10.1155/2019/4709715.
- Katz DH, Tahir UA, Ngo D, et al. Multiomic Profiling in Black and White Populations Reveals Novel Candidate Pathways in Left Ventricular Hypertrophy and Incident Heart Failure Specific to Black Adults. Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e003191. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003191.

Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Мочула А. В., Копьева К. В., Мальцева А. Н., Гракова Е. В., Гуля М. О., Гусакова А. М., Завадовский К. В.

Цель. Изучить параметры миокардиального кровотока (МК) и резерва коронарного кровотока (РКК) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и оценить их взаимосвязь с тяжестью течения ХСН.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов (68,7% мужчин) в возрасте 65,0 (58,0; 72,0) лет с ФВ ЛЖ — 62 (56; 67)% и стенозом коронарных артерий <50%. Оценку сывороточных уровней N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполняли с помощью иммуноферментного анализа исходно. Величины МК и РКК оценивали с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда.

Результаты. В зависимости от уровней NT-proBNP больные были разделены на 2 группы ($p < 0,001$): в 1 группу вошли ($n=15$) пациенты с уровнями NT-proBNP <125 пг/мл (58,2 (41,6; 70,7) пг/мл), во 2 ($n=32$) — с гиперэкспрессией NT-proBNP ≥ 125 пг/мл (511,4 (249,8; 1578,1) пг/мл). Группа больных с гиперэкспрессией NT-proBNP характеризовалась более высокими значениями (на 33,8%, $p=0,0001$) МК в условиях функционального покоя и сниженной величиной РКК (на 14,7%, $p=0,001$) по сравнению с пациентами без повышения уровня данного биохимического показателя: МК в покое — 0,65 (0,44; 0,79) vs 0,43 (0,30; 0,58) мл/мин/г; РКК — 2,21 (1,52; 2,83) vs 2,59 (2,47; 3,05), соответственно. При этом стресс-индуцированный МК не различался между группами. Установлена взаимосвязь уровней NT-proBNP с глобальным РКК ($p=0,012$; $r=-0,339$) и МК в условиях покоя ($p=0,012$; $r=0,322$).

Выявлен ступенчатый характер снижения величины глобального РКК в зависимости от функционального класса (ФК) по NYHA ($p < 0,001$): 2,79 (2,52; 2,93); 1,8 (1,55; 2,08); 1,31 (1,23; 1,49) — для ФК I; ФК II; ФК III, соответственно.

Заключение. Снижение РКК у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ свидетельствует о нарушении кровоснабжения миокарда, которое в данной группе больных связано с изменениями, происходящими на микроциркуляторном уровне. При этом степень выраженности изменений МК в условиях покоя и коронарного резерва тесно взаимосвязаны с тяжестью течения ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, натрийуретический пептид, резерв коронарного кровотока, миокардиальный кровоток, необструктивное поражение коронарных артерий.

Отношения и деятельность. Исследование уровня NT-proBNP было выполнено за счет средств гранта МК-1347.2020.7; инструментальные методы

исследования (ЭхоКГ, радиоизотопные исследования) — за счет темы ФНИ № АААА-А20-120091890022-8.

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

Мочула А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Гуля М. О. — к.м.н., врач-рентгенолог лаборатории радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5689-9754, Гусакова А. М. — к.ф.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. лабораторией радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mochula.andrew@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, МК — миокардиальный кровоток, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РКК — резерв коронарного кровотока, СН — сердечная недостаточность, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 25.10.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 02.12.2021



Для цитирования: Мочула А. В., Копьева К. В., Мальцева А. Н., Гракова Е. В., Гуля М. О., Гусакова А. М., Завадовский К. В. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4743. doi:10.15829/1560-4071-2022-4743

Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Mochula A. V., Kopyeva K. V., Maltseva A. N., Grakova E. V., Gulya M. O., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the parameters of myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR) in patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction and evaluate their relationship with the severity of HF.

Material and methods. The study included 47 patients (men, 68,7%) aged 65,0 (58,0; 72,0) years with left ventricular ejection fraction of 62 (56; 67)% and coronary artery stenosis <50%. Serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were assessed by enzyme immunoassay. MBF and CFR values were assessed using cardiac single photon emission computed tomography.

Results. Depending on NT-proBNP levels, the patients were divided into 2 groups ($p < 0,001$): the 1st group included ($n=15$) patients with NT-proBNP <125 pg/ml (58,2 [41,6; 70,7] pg/ml), while in the 2nd group ($n=32$) — with NT-proBNP ≥ 125 pg/ml (511,4 [249,8; 1578,1] pg/ml). The group of patients with high NT-

proBNP levels was characterized by higher values (by 33,8%, $p=0,0001$) of resting MBF and reduced CFR (by 14,7%, $p=0,001$) compared with patients with normal NT-proBNP level: resting MBF — 0,65 (0,44; 0,79) vs 0,43 (0,30; 0,58) ml/min/g; CFR — 2,21 (1,52; 2,83) vs 2,59 (2,47; 3,05), respectively. At the same time, MBF at stress did not differ between the groups. The relationship of NT-proBNP levels with global CFR ($p=0,012$; $r=-0,339$) and MBF at rest ($p=0,012$; $r=0,322$) was established.

A stepwise decrease in global CFR was revealed depending on the NYHA class as follows ($p < 0,001$): 2,79 (2,52; 2,93); 1,8 (1,55; 2,08); 1,31 (1,23; 1,49) — for class I, II, and III, respectively.

Conclusion. A decrease in CFR in patients with HF with preserved ejection fraction indicates impaired myocardial blood supply, which, in this group of patients, is as-

sociated with microcirculatory changes. At the same time, the severity of MBF alterations is closely related to HF severity.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, natriuretic peptide, coronary flow reserve, myocardial blood flow, non-obstructive coronary artery disease.

Relationships and Activities. The study of NT-proBNP level was carried out at the expense of grant MK-1347.2020.7; echocardiography and radioisotope investigations — fundamental research topic № AAAA-A20-120091890022-8.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Mochula A. V.* ORCID: 0000-0003-0883-466X, Kop'eva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Grakova E. V.

ORCID: 0000-0003-4019-3735, Gulya M. O. ORCID: 0000-0001-5689-9754, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
mochula.andrew@gmail.com

Received: 25.10.2021 **Revision Received:** 29.11.2021 **Accepted:** 02.12.2021

For citation: Mochula A. V., Kop'eva K. V., Maltseva A. N., Grakova E. V., Gulya M. O., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4743. doi:10.15829/1560-4071-2022-4743

Известно, что нарушение дилатационной способности миокардиального микроциркуляторного русла имеет место не только при ишемической болезни сердца (ИБС) с обструктивным поражением коронарных артерий (КА), но и при наличии таких факторов риска, как артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), сахарный диабет и др., которые, в свою очередь, могут протекать с сердечной недостаточностью (СН) или без нее [1]. В исследованиях с включением больных с хронической СН (ХСН) неишемической этиологии со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ были выявлены функциональные изменения в микрососудистой сети коронарных сосудов, которые зависели от тяжести сократительной дисфункции сердца и являлись прогностическим маркером неблагоприятного исхода, а также коррелировали с показателями систолической и диастолической дисфункции [1].

ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) становится все более распространенной формой ХСН, темпы прироста частоты встречаемости которой за последние 10 лет увеличились в среднем на 10-20% относительно аналогичного показателя для ХСН со сниженной ФВ, и не имеет доказательной терапии, что частично связано с отсутствием единого взгляда на механизмы формирования данной патологии [2].

В последнее время предметом дискуссий является клиническое значение необструктивной ИБС в развитии и прогрессировании ХСНсФВ [3]. Важным является тот факт, что пациенты с необструктивной болезнью КА, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, более подвержены госпитализации по причине декомпенсации СН [4]. Однако механизмы, ответственные за прогрессирование ХСНсФВ на фоне необструктивного коронарного атеросклероза, не до конца изучены. Новые данные дают основания предположить, что ишемия миокарда, вторичная по отношению к коронарной микрососудистой дисфункции, может стать новой парадигмой патофизиологии ХСНсФВ [4].

Признанным методом визуализации микрососудистой дисфункции венечного кровообращения яв-

ляется позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [5]. Эту методику можно назвать “золотым стандартом” в оценке микроваскулярных изменений кровоснабжения сердечной мышцы. ПЭТ позволяет оценить абсолютные значения миокардиального кровотока (МК) и определить относительную разницу кровоснабжения миокарда в условиях нагрузки и на фоне функционального покоя — показатель резерва коронарного кровотока (РКК). Этот способ оценки микроциркуляции апробирован и хорошо валидизирован [6-8]. Однако на данный момент использование ПЭТ для оценки абсолютных показателей перфузии миокарда не нашло широкого применения в клинической практике ввиду сложности и высокой стоимости процедуры [5].

Другим методом определения абсолютных показателей перфузии — МК и РКК является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда [6-8]. Эта методика появилась относительно недавно, с появлением нового класса гамма-камер, оснащенных полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). При этом метод, наравне с ПЭТ, в достаточной степени апробирован и валидизирован [7, 8], а также является более доступным методом визуализации микроциркуляторных изменений коронарного русла. Исходя из вышенаписанного, становится понятным, что поиск доступных неинвазивных методов визуализации нарушений на уровне коронарной микроциркуляции является актуальным направлением в кардиологии.

Целью исследования являлось изучение МК, РКК и оценка взаимосвязи этих показателей с тяжестью течения СН у больных ХСНсФВ и необструктивным поражением КА.

Материал и методы

В исследование последовательно включались пациенты с необструктивным (<50%) поражением КА, по данным мультиспиральной компьютерной томографической коронарографии; наличием диастоли-

ческой дисфункции, а также с сохранными показателями гемодинамики (ФВ, конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем) по данным эхокардиографического исследования. Все пациенты были госпитализированы и обследованы в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В качестве критериев исключения выступали: 1) перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; 2) планируемая коронарная реваскуляризация и/или реваскуляризация КА в анамнезе; 3) высокая артериальная гипертензия (артериальное давление $>180/110$ мм рт.ст.); 4) систолическая артериальная гипотония <80 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла; 6) хроническая форма фибрилляции предсердий; 7) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 степени); 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 10) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и/или наличие обструктивных или рестриктивных изменений >1 степени по данным спирометрии; 11) патология щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 12) уровень гемоглобина <100 г/дл; 13) воспалительные заболевания миокарда и перикарда; 14) отказ от участия в исследовании.

Согласно рекомендациям по острой и ХСН, циркулирующие уровни N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) используются как один из критериев для диагностики ХСНсФВ с пороговым значением ≥ 125 пг/мл [9], поэтому в зависимости от уровня NT-proBNP все пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты ($n=15$) с уровнями NT-proBNP <125 пг/мл (58,2 (41,6; 70,7) пг/мл) — группа сравнения, во 2 группу — пациенты ($n=32$) с клиническими и биохимическими признаками ХСН — NT-proBNP ≥ 125 пг/мл (511,4 (249,8; 1578,1) пг/мл — группа ХСНсФВ.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ Российской академии наук (протокол № 177 от 30.10.2018г). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в это исследование.

Всем включенным в исследование пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), спирометрию при подозрении на патологию легочной системы. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли по

стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США) на фоне синусового ритма. Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Biomedica, (Австрия).

Динамическая ОФЭКТ миокарда

Подготовка пациентов, протокол исследования, запись и обработка статических и динамических скintiграфических данных изложены в предыдущих работах [6, 7].

Важно отметить, что за 24 ч до исследования пациентам отменяли прием бета-адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальциевых каналов, кофеина и производных метилксантина. Исследования выполняли в утренние часы, натощак, на фоне синусового ритма, по двухдневному протоколу “покой-нагрузка” с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изотнитрил (^{99m}Tc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозировке 260-444 МБк. Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат, который вводили внутривенно при помощи инфузомата в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин.

Для коррекции аттенюации выполняли низкодозную компьютерную томографию органов грудной клетки. Все исследования были выполнены на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридами детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). Общая эффективная лучевая нагрузка исследования (покой и фармакологический стресс-тест) составила $\sim 6,25$ мЗв.

Полученные скintiграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Израиль). Оценку миокардиальной перфузии, кровотока и РКК осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения Corridor 4DM SPECT и 4DM Reserve v.2015 (INVIA, Ann Arbor, США). Для обработки количественных характеристик использовали модель Net Retention с использованием коррекции аттенюации.

По данным ОФЭКТ миокарда определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score (SSS) — сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score (SRS) — сумма баллов в покое, Summed Difference Score (SDS) — разница между нагрузкой и покоем, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF) — МК при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF) — МК в покое, Coronary Flow Reserve (CFR) — РКК.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов исследования проводили

Таблица 1

Клинико-демографические параметры в зависимости от уровня NT-proBNP

Параметр	Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15)	Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32)	p-value
Возраст, годы	56,5 (51,0; 62,0)	62,0 (60,0; 67,0)	0,124
ИМТ, кг/м ²	31,2 (31; 32,0)	30,1 (27,7; 32,0)	0,250
Пол (муж./жен.), абс. (%)	11 (73,3)/4 (26,7)	11 (34,4)/21 (65,6)	0,597
Стенокардия напряжения ФК 1, абс. (%)	4 (26,7)	11 (34,4)	0,123
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	8 (53,3)	14 (43,7)	0,327
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	3 (20,0)	7 (21,9)	0,871
ХСН, ФК I	-	12 (37,5)	-
ХСН, ФК II	-	8 (25,0)	-
ХСН, ФК III	-	12 (37,5)	-
ТШХ, м	600 (590; 680)	400 (350; 480)	<0,001
ГБ, абс. (%)	15 (100,0)	32 (100,0)	1,000
НТГ, абс. (%)	3 (20,0)	7 (21,9)	0,841
СД 2 типа, абс. (%)	4 (26,7)	8 (25,0)	0,912
Курение, абс. (%)	5 (33,3)	11 (34,4)	0,751
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,5; 5,9)	5,64 (5,23; 6,07)	0,836
Гемоглобин, г/дл	140,5 (139; 146)	150,0 (140; 158)	0,216
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 (3,35; 5,09)	4,28 (3,6; 5,8)	0,319
Триглицериды, ммоль/л	1,55 (0,81; 1,82)	1,59 (1,19; 2,24)	0,541
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,6 (0,96; 3,14)	1,84 (1,52; 3,54)	0,554
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,23; 1,82)	1,27 (0,99; 1,42)	0,456
СРБ, г/л	2,7 (1,0; 3,4)	4,7 (3,6; 10,1)	<0,001
Фибриноген, г/л	3,37 (3,24; 3,4)	3,10 (2,86; 3,43)	0,767
СКФ, мл/мин/м ²	66,5 (64,0; 69,0)	78,0 (65,0; 81,0)	0,476
NT-proBNP, пг/мл	58,2 (41,6; 70,7)	511,4 (249,8; 1578,1)	<0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (CRD-EPI), СРБ — С-реактивный белок, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

с помощью программы STATISTICA 10.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Уилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой <5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 — 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Согласно критериям включения и исключения в исследование было включено 47 пациентов (68,7% мужчин) в возрасте 65,0 (58,0; 72,0) лет, с сохраненной ФВ ЛЖ 62 (56; 67)% и необструктивным поражением КА.

Группа пациентов с клиническими, инструментальными (диастолическая дисфункция) и биохимическими (NT-proBNP ≥125 пг/мл) признаками ХСН характеризовалась достоверно значимым уменьшением дистанции ТШХ и повышенным уровнем (на 42,6%) С-реактивного белка. По остальным клинико-демографическим характеристикам исследуемые группы не различались (табл. 1).

По основным параметрам ЭхоКГ (табл. 2), а также медикаментозной терапии ИБС и ХСН (табл. 3) значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Согласно данным корреляционного анализа была установлена взаимосвязь уровней NT-proBNP с глобальным РКК ($r=-0,339$; $p=0,012$) и МК в условиях функционального покоя ($r=0,322$; $p=0,012$). Важно отметить, что корреляции между NT-proBNP

Таблица 2

ЭхоКГ-параметры в зависимости от уровня NT-proBNP

Параметр	Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15)	Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32)	p-value
ФВ ЛЖ, %	64 (62; 66)	65 (63; 66)	0,547
ЛП продольный размер, см	4,1 (3,9; 4,2)	4,3 (3,9; 4,7)	0,367
КДР ЛЖ, см	5,0 (4,9; 5,1)	5,1 (4,8; 5,1)	0,730
КСР ЛЖ, см	3,1 (3,0; 3,2)	3,2 (3,1; 3,3)	0,629
КДО ЛЖ, мл	107 (98; 119)	112,5 (104,5; 121,5)	0,717
КСО ЛЖ, мл	37 (33; 40)	38,5 (34,0; 43,0)	0,547
МЖП, см	1,05 (1,0; 1,1)	1,05 (1,0; 1,1)	0,836
ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,15)	1,0 (1,0; 1,1)	0,945
СДПЖ, мм рт.ст.	31 (30; 33)	32 (30; 34)	0,876
Пик E, см/с	72 (55,5; 83,0)	71,5 (64,0; 91,5)	0,547
Пик A, см/с	64 (63,0; 69,0)	73,5 (63,0; 88,0)	0,129
E/A, у.е.	1,04 (0,98; 1,3)	0,98 (0,76; 1,29)	0,745
ВИР, мс	120 (115; 130)	120 (114; 132)	0,533
E/e'	14 (13; 15)	13 (13; 15)	0,986
LAVI	38,9 (34,1; 49,9)	38,3 (35,7; 51,1)	
ИММ ЛЖ, г/м ²	81 (79; 91)	87,5 (83; 95)	0,816
ДД 1 типа, n (%)	11 (73,3)	23 (71,9)	0,918
ДД 2 типа, n (%)	4 (26,7)	9 (28,1)	0,827

Сокращения: ВИР — время изоволюмического расслабления, ДД — диастолическая дисфункция, ИММ — индекс массы миокарда, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, Пик E — максимальная скорость раннедиастолического потока, Пик A — максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий, E/A — отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (E) к потоку, обусловленному систолой предсердий (A), E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, LAVI — индексированный объем левого предсердия, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3

Анализ терапии пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP

Название	Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15)	Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32)	p-value
β-адреноблокаторы, абс. (%)	11 (73,3)	27 (84,4)	0,781
иАПФ, абс. (%)	7 (46,7)	14 (43,7)	0,981
БРА II, абс. (%)	8 (53,3)	17 (53,1)	0,998
Статины, абс. (%)	15 (100,0)	32 (100,0)	1,000
Диуретики, абс. (%)	3 (20,0)	8 (12,5)	0,516
АМК, абс. (%)	1 (6,7)	5 (15,6)	0,076
АК, абс. (%)	5 (33,3)	7 (21,9)	0,143
Антиаритмики, абс. (%)	3 (20,0)	7 (21,9)	0,871

Сокращения: АК — антагонисты кальциевых рецепторов, АМК — антагонисты минералокортикоидов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

и стресс-индуцированным коронарным кровотоком выявлено не было.

Полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ достоверно не различались в исследуемых группах. У пациентов с ХСНсФВ величина глобального РКК на 14,7% меньше по сравнению с пациентами, у которых значение NT-proBNP было ниже порогового (p=0,001). Медианное значение МК в условиях функционального покоя у больных ХСНсФВ на 33,8% превышало таковое значение в группе

сравнения (p=0,0001), тогда как по величине стресс-индуцированного МК в исследуемых группах различий выявлено не было (табл. 4).

Выявлены различия по величине глобального РКК у больных с ХСНсФВ в зависимости от функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) (p<0,001). У больных с ФК I (n=12) значения данного показателя составляли 2,79 (2,52; 2,93) и уровни NT-proBNP — 184 (129,4; 457,8) пг/мл, тогда как у пациентов с ФК II (n=8) зна-

Таблица 4

Параметры РКК и МК в зависимости от уровня NT-proBNP

Название	Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15)	Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32)	p-value
stress-MBF, мл/мин/г	1,37 (1,01; 1,57)	1,41 (1,04; 1,78)	0,18
rest-MBF, мл/мин/г	0,42 (0,30; 0,56)	0,66 (0,46; 0,80)	0,0001
gCFR	2,68 (2,50; 3,05)	2,19 (1,50; 2,76)	0,001
SSS	3 (0; 5)	2 (1; 4)	1,0
SRS	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0,65
SDS	2,5 (0; 4)	2 (0; 3)	0,96

Сокращения: gCFR — глобальный резерв коронарного кровотока, стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии, SDS — разница между нагрузкой и покоем, SSS — сумма баллов при нагрузке, SRS — сумма баллов в покое, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

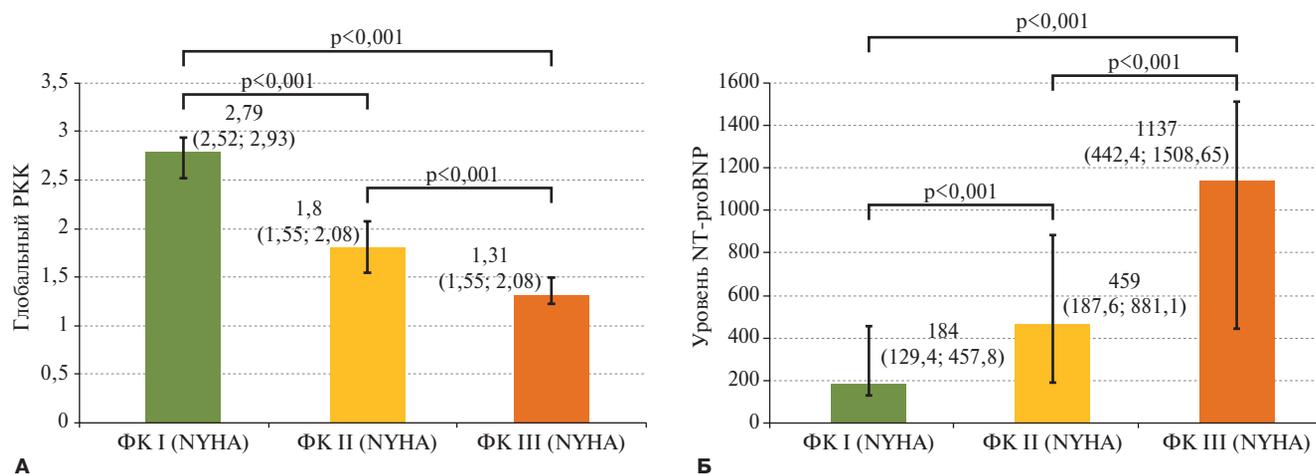


Рис. 1. Значения уровней NT-proBNP (А) и величины глобального РКК (Б) у больных с необструктивным поражением КА и ХСНсФВ в зависимости от ФК по NYHA. **Сокращения:** РКК — резерв коронарного кровотока, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

чения глобального РКК были 1,8 (1,55; 2,08) и NT-proBNP — 459 (187,6; 881,1) пг/мл, а у пациентов с ФК III (n=12) — 1,31 (1,23; 1,49) и 1137 (442,4; 1508,65) пг/мл, соответственно (рис. 1-3).

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования больные ХСНсФВ характеризуются более высокими значениями МК в условиях функционального покоя и, соответственно, сниженным РКК по сравнению с группой пациентов только с диастолической дисфункцией и физиологическими уровнями маркера СН — NT-proBNP.

Показатель РКК отражает функциональную способность микроциркуляторного русла к адекватному ответу на возрастание метаболической потребности миокарда путем расширения преартериол и артериол и тем самым уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления [10]. Это, в свою очередь, отражает возможность коронарного русла к поддержанию гомеостаза перфузии миокарда. Оценка подобного рода нарушений в первую очередь важна для

больных ИБС, с целью определения функциональной значимости выявленных стенозов КА. Роль данного показателя была доказана и продемонстрирована в большом количестве исследований. В ряде работ, посвященных скинтиграфической оценке РКК с помощью динамической ОФЭКТ, было показано не только снижение этого показателя при гемодинамически значимом поражении коронарных сосудов, но и определено пограничное значение, позволяющее идентифицировать пациентов, нуждающихся в проведении реваскуляризации [7, 8].

Известно, что развитие ИБС в первую очередь связано с атеросклеротическим поражением КА. Однако тактика лечения, которая направлена на нивелирование влияния атеросклеротического изменения стенки сосуда на коронарную гемодинамику, не во всех случаях является успешной. В данном случае необходимо отметить наличие несколько другого патологического процесса, который может сопутствовать ИБС, а именно развитие ХСН. Так, было установлено, что окклюзирующий коронарный атеросклероз играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХСН [11].

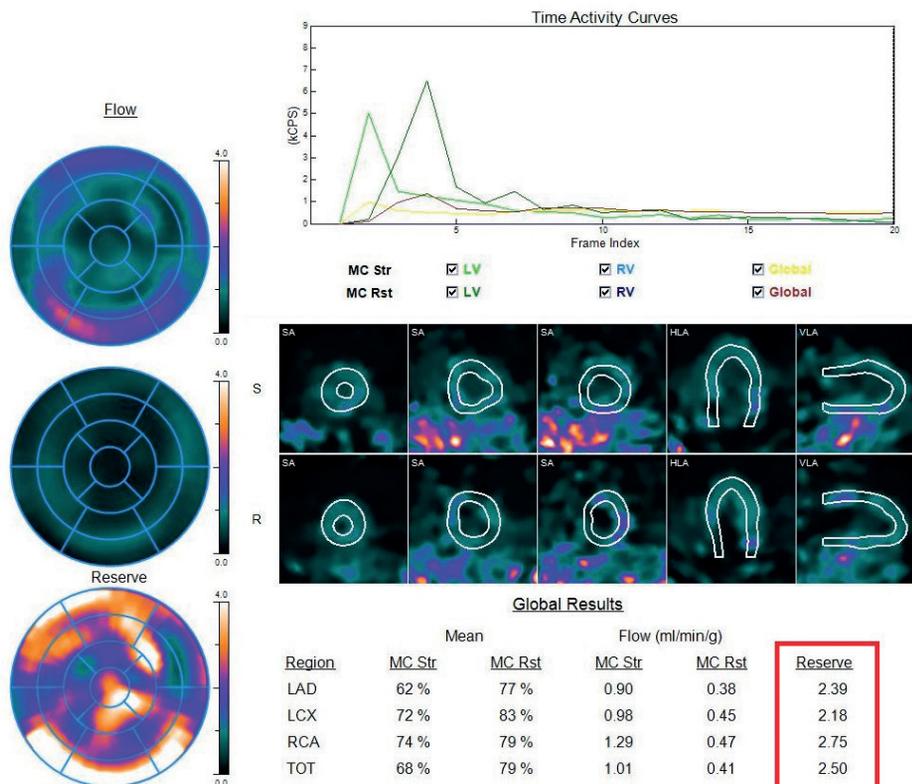


Рис. 2. Клинический пример пациента без гиперэкспрессии NT-proBNP (<125 пг/мл).

Примечание: пациент У. 1978 года рождения (42 года), М., ИБС ФК II, дислипидемия, ТШХ III, по данным мультиспиральной компьютерной томографии-коронароангиографии: сбалансированный тип, ствол левой КА — 30%; проксимальный сегмент ПНА — 40%; средний сегмент ПНА — 20%; огибающей артерии — 20%, ветвь тупого края — 25%; проксимальный сегмент правой КА — 30%; средний сегмент — 25%. ЭхоКГ: ФВ — 66%; КДО — 119 мл; КСО — 40 мл; Полости не увеличены, гипертрофии камер нет. Общая сократимость в норме, нарушение локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция 1 типа. Клапаны без изменений. ЭКГ: ритм синусовый, изменений не выявлено. NT-proBNP — 117,2 пг/мл (N <125 пг/мл), по данными динамической ОФЭКТ: резерв коронарного кровотока в бассейне ПНА — 2,39; огибающей артерии — 2,18; правой КА — 2,75; глобальный 2,50.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

В последнее время предметом дискуссий является клиническое значение необструктивной ИБС в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и течения ХСНсФВ [3]. При этом данная когорта больных отличается более высокой частотой госпитализации по причине декомпенсации СН [4], а механизмы, ответственные за прогрессирование ХСНсФВ ЛЖ на фоне необструктивного коронарного атеросклероза, не до конца изучены.

Учитывая, что ХСНсФВ является или скоро станет доминирующей формой ХСН во многих странах, изучение фундаментальных механизмов ее развития является одной из самых важных проблем в кардиологии. Механизмы возникновения ХСНсФВ гетерогенны и не до конца изучены [3]. При этом в зависимости от вида СН может наблюдаться различная степень поражения сердца и его отделов. И в отличие от СН со сниженной ФВ, в настоящее время не существует четкого понимания механизмов развития и доказательной терапии этой патологии.

Одним из таких механизмов может являться микроваскулярная дисфункция, обусловленная, вероятнее всего, изменениями периферического кровообращения на фоне сопутствующей коморбидности (ишемия, гипертония, сахарный диабет и др.), которая может выступать триггером в изменении метаболизма сердца и активации нейрогуморальной системы. Увеличение цитокинов и снижение кровотока потенцируют развитие эндотелиальной дисфункции [1], что в конечном итоге приводит к повышению периферического вазомоторного тонуса во время физической нагрузки. Микроваскулярная дисфункция выявляется у большинства больных ХСНсФВ и наличием в анамнезе курения и фибрилляции предсердий [12]. Одним из основных критериев, свидетельствующим о наличии дисфункции микроциркуляторного русла, является снижение РКК [13]. Важно отметить, что в большинстве исследований, связанных с оценкой РКК у пациентов без обструктивного поражения КА, этот показатель определяли на основе данных ЭхоКГ

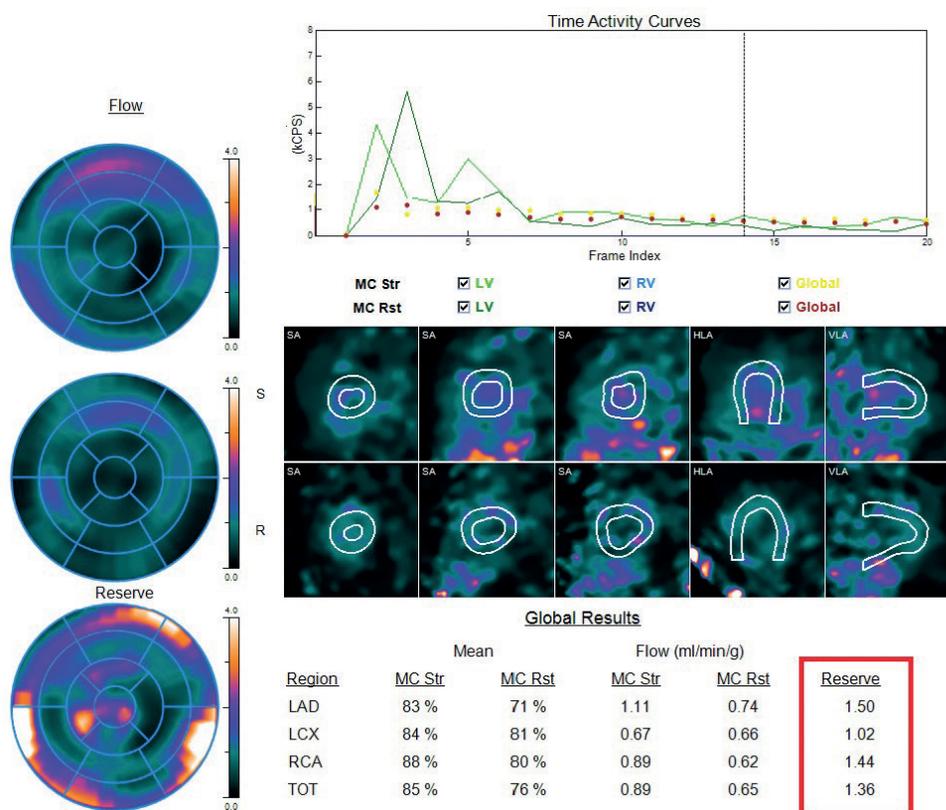


Рис. 3. Клинический пример пациента с гиперэкспрессии NT-proBNP (<125 пг/мл).

Примечание: пациент Ж. 1970 года рождения (51 год), Ж., ИБС ФК II, ГБ II, достигнуто целевое артериальное давление, дислипидемия, по данным мультиспиральной компьютерной томографии-коронароангиографии: правый тип, ствол левой КА — 20%; мышечный мостик в среднем сегменте передней нисходящей артерии; проксимальный сегмент правой КА — 15%. ЭхоКГ: ФВ — 64%; КДО — 107 мл; КСО — 38 мл; Полости не увеличены, гипертрофии камер, ремоделирования нет. Общая сократимость в норме, нарушение локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция 1 типа. Клапаны без изменений. ЭКГ: ритм синусовый, брадикардия (58 уд./мин). NT-proBNP — 169,7 пг/мл (N <125 пг/мл), по данными динамической ОФЭКТ: резерв коронарного кровотока в бассейне ПНА — 1,50; огибающей артерии — 1,02; правой КА — 1,44; глобальный 1,36.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

[12] или магнитно-резонансной томографии [14], а в качестве группы сравнения выступали пациенты без сердечно-сосудистой патологии. Однако ЭхоКГ-показатель РКК лишь опосредованно отражает состояние коронарной микроциркуляции в связи с возможностью визуализации кровотока только по эпикардиальным коронарным сосудам, а методика оценки РКК с помощью магнитно-резонансной томографии достаточно сложна, дорогостояща.

С другой стороны, динамическая ОФЭКТ является более простым и доступным методом, способным оценить величины МК и РКК. Количественный анализ результатов ОФЭКТ, полученных в данном исследовании, демонстрирует снижение РКК у пациентов с повышенным значением NT-proBNP, что, в свою очередь, может свидетельствовать о начинающихся патологических изменениях в гомеостазе коронарного кровоснабжения. В настоящем исследовании в группе больных с ХСНсФВ на фоне необструк-

тивного поражения КА величина глобального РКК была на 14,7% ($p=0,001$) меньше, чем в группе без СН. МК в покое в группе ХСНсФВ превышал таковой на 33,8% ($p=0,0001$) по отношению к пациентам с нормальным уровнем NT-proBNP. При этом было выявлено прогрессивное снижение величины РКК в зависимости от возрастания ФК СН.

Примечательным является тот факт, что снижение значений глобального РКК обусловлено не уменьшением стресс-индуцированного МК, как это характерно для больных ИБС с наличием гемодинамически значимого поражения КА [7, 8], а происходит за счет повышения МК в условиях функционального покоя — что может являться компенсаторным механизмом поддержания адекватного венечного кровоснабжения, и описано, в частности, у пациентов с эндотелиальной дисфункцией [15].

Вероятно, что у пациентов с ХСНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза эти

изменения могут быть обусловлены прогрессирующим эндотелиальной дисфункцией и, как следствие, ухудшением коронарной микрососудистой функции, а также повышением жесткости миокарда ЛЖ и сосудов. Данные процессы, в свою очередь, приводят к снижению доступности оксида азота и увеличению диастолической жесткости за счет последующего воздействия на титин. Параллельный процесс воспаления, стимулирующий превращение фибробластов в миофибробласты, образование коллагена и снижение металлопротеиназ матрикса, также увеличивает диастолическую жесткость при ХСНсФВ [16]. В свою очередь, это приводит к увеличению сердечного объема и перегрузке давлением, и, как следствие, гиперэкспрессии натрийуретического пептида и дальнейшему прогрессирующему микроваскулярной дисфункции, запуская “патологический круг” изменений в метаболизме сердца и сосудов, приводящий к снижению РКК и неблагоприятному течению СН.

Выявление дисфункции на уровне микроциркуляции у пациентов с необструктивным поражением КА и подозрением на ХСНсФВ может послужить основанием для назначения специфической терапии, например, антагонистов рецепторов минералокортикоидов, и/или других медикаментов, находящихся на данный момент в стадии клинической апробации.

Ограничения исследования. К ограничениям проведенного исследования можно отнести малый объ-

ем выборки пациентов, а также отсутствие анализа влияния провоспалительных факторов (интерлейкин-1, 6, 10) на состояние микроциркуляции. В данной работе в качестве биохимического маркера ХСНсФВ использовался NT-proBNP. Уровень этого гормона является решающим в постановке диагноза ХСН согласно рекомендациям Европейского общества по СН, однако существуют работы, свидетельствующие о большей чувствительности биохимического показателя ST2. К недостаткам проведенной работы также можно отнести отсутствие дополнительной верификации наличия у пациентов эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Снижение РКК у пациентов с ХСНсФВ свидетельствует о нарушении кровоснабжения миокарда, которое в данной группе больных связано с изменениями, происходящими на микроциркуляторном уровне. При этом степень выраженности изменений МК в условиях покоя и РКК тесно взаимосвязаны с тяжестью течения ХСН.

Отношения и деятельность. Исследование уровня NT-proBNP было выполнено за счет средств гранта МК-1347.2020.7; инструментальные методы исследования (ЭхоКГ, радиоизотопные исследования) — за счет темы ФНИ № АААА-А20-120091890022-8.

Литература/References

- Coma-Canellaa I, García-Vellosob M-J, Maciasa A, et al. Impaired Coronary Flow Reserve in Patients With Non-Ischemic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(4):354-60. doi:10.1016/s0300-8932(03)76878-x.
- Kop'eva KV, Teplyakov AT, Grakova EV, et al. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologija.* 2018;58(S10):33-43. (In Russ.) Копьева К. В., Теляков А. Т., Гракова Е. В. и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2018;58(S10):33-43. doi:10.18087/cardio.2498.
- Rodríguez-Capitán J, Sánchez-Pérez A, Ballesteros-Pradas S, et al. Prognostic Implication of Non-Obstructive Coronary Lesions: A New Classification in Different Settings. *J. Clin. Med.* 2021;25(10(9)):1863. doi:10.3390/jcm10091863.
- Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, et al. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1021-31. doi:10.1007/s10554-017-1084-4.
- Mochula A, Zavadovsky K, Andreev S, et al. Dynamic single-photon emission computed tomography data analysis: capabilities for determining functional significance of coronary artery atherosclerosis. *MATEC Web of Conferences.* 2016;79:01080. doi:10.1051/mateconf/20167901080.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 150-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958.
- 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. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3649. (In Russ.) Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3649. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
- Grakova EV, Kopieva KV, Teplyakov AT, et al. Association between the severity of coronary artery disease and ST expression in patients with heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(7):399-405. (In Russ.) Гракова Е. В., Копьева К. В., Теляков А. и др. Взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и экспрессии ST2 у больных с сердечной недостаточностью. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2020;4(7):399-405. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-7-399-405.
- Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018;39(37):3439-50. doi:10.1093/eurheartj/ehy531.
- Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-55. doi:10.1093/cvr/cvaa003.
- Kato S, Saito N, Kirigaya H, et al. Impairment of Coronary Flow Reserve Evaluated by Phase Contrast Cine-Magnetic Resonance Imaging in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002649. doi:10.1161/JAHA.115.002649.
- Camm JA, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC textbook of cardiovascular medicine.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2009:1398. ISBN 9780199566990.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.

Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Козиолова Н. А.¹, Горячева О. Г.¹, Лицингер И. Ф.²

Цель. Определить особенности формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в зависимости от концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Материал и методы. Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В условиях многопрофильного стационара в исследовании в течение 28 мес. было последовательно включено 100 больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе. После стабилизации состояния по заболеванию, явившемуся причиной госпитализации, при сохранении симптомов ХСН больные были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации СРБ в крови. Точкой разделения для СРБ по группам обследуемых с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции стало значение 15 мг/л. В первую группу было включено 37 больных ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ в крови <15 мг/л, во вторую группу — 63 пациента с ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ ≥15 мг/л. Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции и ХСН в анамнезе, стабилизация состояния с учетом основного заболевания, потребовавшего госпитализации. В исследование не включались пациенты с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями давностью до 3 мес., острой декомпенсацией ХСН и острой сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, состояниями, потребовавшими хирургического вмешательства. Всем больным определялся N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. При проведении корреляционного анализа выявлена сильной степени зависимости обратная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и СРБ в крови ($r=-0,639$; $p<0,005$). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений СРБ в крови у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией был получен оптимальный порог отсечения 9,8 мг/л ($AUC=0,796$, $p<0,05$), позволяющий обеспечить чувствительность — 92,9% ($p<0,05$), специфичность — 57,6% ($p<0,05$). Отношение шансов повышения NT-proBNP >450 пг/мл, а значит, и риска развития острой декомпенсации ХСН при наличии концентрации СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных больных на фоне ХСН составило 44,73 (95% ДИ: 8,62-311,10), относительный риск (RR) — 18,73 (95% ДИ: 4,94-112,94). При наличии воспалительных заболеваний при госпитализации и СРБ ≥15 мг/л у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе RR верификации острой декомпенсации ХСН снижается на 88% (RR 0,12, 95% ДИ: 0,03-0,33).

Заключение. Значения СРБ от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН являются предикторами тяжелого течения недостаточности кровообращения, характеризующейся более высокой частотой формирования ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка без статистически значимых раз-

личий по клинической симптоматике с больными, у которых СРБ >9,8 мг/л. Концентрация СРБ, превышающая значение 9,8 мг/л в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, свидетельствует о развитии воспалительного процесса, а не об ухудшении течения недостаточности кровообращения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вирус иммунодефицита человека, С-реактивный белок.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Минздрава России, Пермь; ²ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. М. А. Тверье, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Горячева О. Г. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3336-228X, Лицингер И. Ф. — зав. лабораторией, ORCID 0000-0002-7310-4041.

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

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ДД — диастолическая дисфункция, ЖНПС — желудочковые нарушения ритма сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, CD4 — кластер 4 дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ROC — receiver operating characteristic, RR — относительный риск.

Рукопись получена 24.01.2022

Рецензия получена 30.01.2022

Принята к публикации 04.02.2022



Для цитирования: Козиолова Н. А., Горячева О. Г., Лицингер И. Ф. Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4862. doi:10.15829/1560-4071-2022-4862

Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients

Koziołova N. A.¹, Goryacheva O. G.¹, Litsinger I. F.²

Aim. To determine the peculiarities of heart failure (HF) development in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients, depending on the blood concentration of C-reactive protein (CRP).

Material and methods. This cross-sectional screening clinical trial included 100 patients hospitalized with HIV infection and a history of HF for 28 months. The patients were divided into 2 groups depending on blood CRP concentration. The cut-off point was CRP of 15 mg/l. The first group included 37 HIV-infected patients with HF and blood CRP <15 mg/l, while the second group — 63 HIV-infected patients with HF and CRP concentration ≥15 mg/l. The inclusion criteria were HIV

infection and prior HF, stable medical state, taking into account the underlying disease that required hospitalization. The study did not include patients with acute cardiovascular diseases within prior 3 months, acute decompensated and acute heart failure, cancer, infectious diseases, conditions that required surgical intervention. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined in all patients.

Results. Correlation analysis revealed a strong inverse relationship between the blood concentrations of NT-proBNP and CRP ($r=-0,639$; $p<0,005$). A ROC curve revealed the most optimal cut-off threshold of 9,8 mg/l ($AUC=0,796$, $p<0,05$),

which ensures sensitivity of 92,9% ($p < 0,05$) and specificity of 57,6% ($p < 0,05$). The odds ratio (OR) of an increase in NT-proBNP > 450 pg/ml, and hence the risk of acute decompensated HF in the presence of a CRP concentration of 1-9,8 mg/l in HIV-infected patients with HF was 44,73 (95% CI=8,62;311,10), while relative risk (RR) — 18,73 (95% CI=4,94;112,94). In the presence of in hospital inflammatory diseases and CRP ≥ 15 mg/l in HIV-infected patients and prior HF, the RR of acute decompensated HF is reduced by 88% (RR=0,12, 95% CI=0,03-0,33).

Conclusion. CRP values from 1 to 9,8 mg/l in HIV-infected patients with HF are predictors of its severity, characterized by a higher incidence of HF with reduced ejection fraction, diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy without significant differences with patients who have CRP $> 9,8$ mg/l. CRP concentration $> 9,8$ mg/l in HIV-infected patients and prior HF indicates the development of an inflammatory process, and not a worsening of the HF course.

Keywords: heart failure, human immunodeficiency virus, C-reactive protein.

Relationships and Activities: none.

¹E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm; ²M. A. Tver'e City Clinical Hospital, Perm, Russia.

Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Goryacheva O. G. ORCID: 0000-0002-3336-228X, Litsinger I. F. ORCID: 0000-0002-7310-4041.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 24.01.2022 **Revision Received:** 30.01.2022 **Accepted:** 04.02.2022

For citation: Koziolova N. A., Goryacheva O. G., Litsinger I. F. Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4862. doi:10.15829/1560-4071-2022-4862

В 2019г Американская ассоциация сердца представила научное досье, в котором была продемонстрирована накопившаяся информация о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, живущих с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в сравнении с неинфицированными лицами [1]. Учитывая избыточный риск развития ишемической болезни сердца у больных ВИЧ-инфекцией, неудивительно, что у них возрастает и риск хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 1,5-2 раза. Но как показывают последние наблюдательные исследования, риск развития ХСН, особенно, у молодых больных, связан не столько с развитием инфаркта миокарда (ИМ), сколько с самим заболеванием [2]. Подобно рискам ИМ, неподдавленная вирусная нагрузка ВИЧ и более низкое количество клеток кластера 4 дифференциации антигенов (CD4) связаны с более высоким риском ХСН для лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Этот риск распространяется как на ХСН с сохраненной, так и на ХСН с промежуточной и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

С другой стороны, хорошо известен факт, что у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, особенно, при наркотреблении, высока частота регистрации острых и хронических вирусных (вирусные гепатиты В и С), бактериальных (инфекционный эндокардит), грибковых инфекций, обеспечивающих высокий уровень воспалительных реакций [3, 4]. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных больных и без инфекционных заболеваний концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови выше, чем у неинфицированных лиц. Так, по данным наблюдательного исследования Wada NI, et al. (2021) концентрация СРБ в возрасте 45 лет была на 38% (95% доверительный интервал (ДИ): 26-50%) выше в ВИЧ-положительных образцах по сравнению с ВИЧ-отрицательными образцами [5].

Взаимосвязь воспаления с риском развития и прогрессирования ХСН доказана и не вызывает сомне-

ний [6]. При этом среднее значение концентрации СРБ в крови как основного маркера воспаления, связанного с наличием ХСН, но не воспалительными заболеваниями, не определено и варьирует в широких пределах от 1 до 28,5 мг/л [7].

Роль воспаления в формировании ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, нередко с высоким уровнем и частотой воспалительных процессов, является малоизученным вопросом, но часто встречающемся в клинической практике. Наличие воспалительных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных может скрывать истинную клиническую симптоматику ХСН, демонстрируя более тяжелое ее течение, что в реальности не подтверждается диагностическими критериями. При этом наличие самой ХСН при отсутствии каких-либо острых и хронических воспалительных заболеваний может инициировать активацию неспецифического воспаления [8].

Поэтому изучение влияния воспалительных маркеров на течение ХСН у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих воспалительных заболеваний является актуальной задачей, решение которой позволит определить дополнительные факторы риска прогрессирования и декомпенсации ХСН, коррекция которых позволит предотвратить осложнения.

Цель исследования — определить особенности формирования ХСН у больных, инфицированных ВИЧ, в зависимости от концентрации СРБ в крови.

Материал и методы

Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В условиях многопрофильного стационара в исследование в течение 28 мес. было последовательно включено 100 больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, которые были госпитализированы с острыми или обострением хронических заболеваний. После стабилизации состояния по заболеванию, явившемуся причиной госпитализации,

при сохранении симптомов и признаков ХСН больные были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации СРБ в крови. Точкой разделения для СРБ по группам обследуемых с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции стало значение 15 мг/л согласно результатам, представленным в исследовании Xu Y, et al. (2013) [9]. В первую группу было включено 37 больных ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ в крови <15 мг/л, во вторую группу — 63 пациента с ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ \geq 15 мг/л.

Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции и ХСН в анамнезе, стабилизация состояния по терапевтическому заболеванию, потребовавшему госпитализации, наличие симптомов и признаков ХСН.

В исследование не включались пациенты с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями давностью до 3 мес., острой декомпенсацией ХСН и острой сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, состояниями, потребовавшими хирургического вмешательства. Пациенты с когнитивными расстройствами и признаками социальной дезадаптации в исследование не включались.

Диагноз ВИЧ-инфекции, динамика ее течения, информация о приеме антиретровирусной терапии и ее эффективности подтверждались данными соответствующей медицинской документации.

Диагноз ХСН в анамнезе был указан в амбулаторных картах и подтверждался при включении в исследование наличием клинических симптомов и признаков, структурных и/или функциональных диагностических критериев по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), увеличением N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2021).

Клиническое состояние больных и функциональный класс ХСН определяли по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева и др. и тесту 6-минутной ходьбы.

ЭхоКГ проводилась на аппарате VIVID T8 (General Electric Healthcare, США) в соответствии с методикой, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии. ФВ ЛЖ определялась методом Simpson. Низкой считалась ФВ ЛЖ 40% и ниже, промежуточной — 41-49%, сохраненной — 50% и выше. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ определялась по скоростным показателям трансмитрального диастолического потока в режиме импульсно-волнового и постоянного доплера, а также тканевой доплерографии. Критерием наличия ДД ЛЖ считали соотношение E (максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ) к e' (ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца) >9. С учетом наличия нормального или низкого индекса массы тела у всех больных в ис-

следовании диагностика гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) определялась по увеличению индекса массы миокарда ЛЖ у мужчин >115 г/м², у женщин >95 г/м². Увеличением левого предсердия считали индексированный объем левого предсердия при синусном ритме >34 мл/м², при фибрилляции предсердий >40 мл/м². Легочную гипертензию как критерий структурных изменений сердца при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ считали при систолическом давлении в легочной артерии >35 мм рт.ст. и пиковой скорости трикуспидальной недостаточности в покое >2,8 м/с.

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

Полученные результаты были статистически обработаны в программе Statistica 13.0 (Россия). Распределение признаков определялось в приложениях программы с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При распределении, соответствующем закону нормального распределения, количественные показатели рассчитывались в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). При распределении количественных показателей, отличающемся от закона нормального распределения, показатели представлялись в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей ($Me [LQ; UQ]$). Качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты проявления и в процентах. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. При сравнении большинства количественных показателей между двумя группами применялся критерий Манна-Уитни, качественных показателей — χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Для корреляционного анализа непараметрически распределенных признаков применялся метод Спирмена, для нормально распределенных признаков — метод Пирсона. Для изучения взаимосвязи между качественными признаками были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них, определялись коэффициент взаимной сопряженности, предложенный Крамером (V), отношение шансов (ОШ), относительный риск (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR. Интерпретация полученных значений коэффициента взаимной сопряженности проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. Вычисление наиболее оптимального значения СРБ для определения более тяжелого течения ХСН у ВИЧ-инфицированных больных осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений СРБ с расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХСН и ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=100)

Показатели	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
Возраст, лет	36,4±7,1	38,6±7,9	0,358
Пол, мужской, n (%)	23 (62,16)	37 (58,73)	0,735
Курение, n (%)	25 (67,58)	42 (66,67)	0,966
Алкоголизм, n (%)	11 (29,729)	26 (41,269)	0,272
Наркопотребление, n (%)	30 (81,80)	53 (84,13)	0,687
ИМТ, кг/м ²	20,5 [18,5; 23,1]	20,0 [18,0; 21,9]	0,426
САД офисное, мм рт.ст.	124,6±21,2	120,8±18,9	0,243
ДАД, офисное, мм рт.ст.	75,3±16,9	76,9±14,7	0,867
ИБС, стенокардия напряжения, n (%)	1 (2,70)	1 (1,59)	0,700
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (2,70)	0 (0,00)	0,189
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	2 (5,41)	1 (1,59)	0,279
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	1 (2,70)	2 (3,17)	0,893
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (8,11)	3 (4,76)	0,496
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	14 (37,84)	8 (12,70)	0,003
Хронический вирусный гепатит В и С, n (%)	32 (86,49)	46 (73,02)	0,116
Цирроз в анамнезе, n (%)	11 (29,73)	7 (11,11)	0,029
Хронический панкреатит, n (%)	1 (2,70)	8 (12,70)	0,186
Инфекционный эндокардит в анамнезе, n (%)	13 (35,14)	5 (7,94)	0,002
Тромбозмобилические осложнения в анамнезе, n (%)	0 (0,00)	1 (1,59)	0,447
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (18,92)	2 (3,17)	0,022
Пневмония при госпитализации, n (%)	6 (16,21)	23 (3,17)	0,054
Воспалительные заболевания при госпитализации, n (%)	3 (8,11)	44 (69,84)	<0,001
Легочная артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	12 (32,43)	24 (39,68)	0,569
Прием АРТ, n (%)	4 (10,81)	9 (14,29)	0,617
Анемия в анамнезе, n (%)	26 (70,27)	30 (47,62)	0,047
Тромбоцитопения в анамнезе, n (%)	13 (35,14)	16 (25,40)	0,420

Сокращения: АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

При проведении корреляционного анализа выявлена сильной степени зависимости обратная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и СРБ в крови ($r=-0,639$; $p<0,005$).

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов по группам обследуемых представлена в таблице 1.

У больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л статистически чаще регистрировались желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) ($p=0,008$), цирроз ($p=0,039$), инфекционный эндокардит ($p=0,002$), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ($p=0,022$), анемия в анамнезе ($p=0,047$), и реже — воспалительные заболевания при госпитализации ($p<0,001$) в сравнении с больными, имеющими концентрацию СРБ в крови ≥15 мг/л.

При проведении корреляционного анализа у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л были получены следующие данные: выявлены прямые средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи частоты выявления ЖНРС ($V=0,293$; $p<0,05$), цирроза печени ($V=0,234$; $p<0,05$), инфекционного эндокардита ($V=0,342$; $p<0,05$), ХОБЛ ($V=0,266$; $p<0,05$), анемии в анамнезе ($V=0,220$; $p<0,05$) и обратные сильной степени зависимости ассоциации частоты диагностики воспалительных заболеваний при госпитализации ($V=-0,597$; $p<0,05$) с концентрацией NT-proBNP >125 пг/мл в крови.

Структура терапии, получаемой больными при госпитализации, а также по препаратам, получаемым постоянно, представлена в таблице 2.

Группы были сопоставимы по представительству и дозам терапии, получаемой при госпитализации,

Таблица 2

**Структура терапии, получаемой больными при госпитализации,
а также по препаратам, получаемым постоянно (n=100)**

Показатели, n (%)	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
Ингибиторы АПФ	9 (24,32)	16 (25,39)	0,905
АРА	2 (5,41)	3 (4,76)	0,887
Диуретики тиазидные	4 (10,81)	10 (15,87)	0,110
Диуретики петлевые	12 (32,43)	15 (23,81)	0,349
Бета-блокаторы	3 (8,11)	7 (11,11)	0,194
Спиронолактон	10 (27,027)	15 (23,809)	0,720
Дигоксин	2 (5,41)	0 (0)	0,261
Антикоагулянты	2 (5,41)	8 (12,70)	0,408
Антиагреганты	3 (8,11)	4 (6,35)	0,942
Статины	3 (8,11)	3 (4,76)	0,808
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин)	1 (2,70)	1 (1,59)	0,701
Сахароснижающие препараты	3 (8,12)	3 (4,76)	0,497
Ингаляционный глюкокортикоиды	1 (2,70)	0 (0)	0,787
Антибиотики	29 (78,38)	58 (92,06)	0,098
НПВС	18 (48,65)	30 (47,62)	0,921
Флуконазол	8 (21,62)	4 (6,35)	0,052
Препараты железа	18 (48,65)	38 (60,32)	0,257
Ингибиторы протонной помпы	10 (27,03)	13 (20,64)	0,464

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

**Показатели лабораторных исследований
у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=100)**

Показатели	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,2 [5,0; 6,2]	5,2 [4,4; 6,0]	0,258
АЛТ, ед/л	26 [18; 52]	29 [19; 44]	0,902
АСТ, ед/л	40 [27; 90]	45 [31; 80]	0,560
Na ⁺ , ммоль/л	140 [137; 148]	143 [140; 146]	0,346
K ⁺ , ммоль/л	4,4 [3,3; 4,6]	4,1 [3,9; 4,1]	0,951
Билирубин общий, мкмоль/л	11,1 [9,5; 37,1]	11,0 [10,1; 14,0]	0,928
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,7; 8,5]	4,8 [4,0; 7,2]	0,149
Креатинин, ммоль/л	104 [86; 147]	86 [75; 105]	0,008
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	68 [48; 95]	85 [68; 101]	0,049
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	11 (29,73)	7 (11,11)	0,040
СОЭ, мм/ч	37 [22; 60]	40 [20; 55]	0,754
СРБ, мг/л	8 [1; 12]	39 [24; 75]	<0,001
СРБ <9,8 мг/л	22 (59,46)	2 (7,11)	<0,001
CD4 кл/мкл	180 [31; 300]	234 [63; 380]	0,242
CD4 <200 кл/мкл, n (%)	18 (48,650)	21 (33,33)	0,049
Тромбоциты, тыс./мкл	138 [89; 232]	195 [107; 300]	0,004
Гемоглобин, г/л	86 [67; 109]	116 [100; 131]	<0,001

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CD — кластер дифференциации антигенов, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

а также по препаратам, получаемым постоянно, в т.ч. по антиретровирусной терапии. Терапия ХСН у каждого больного была пересмотрена при госпитализации и выписке из стационара в соответствии с реко-

мендациями Российского кардиологического общества и Минздрава России (2020).

Сравнение лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных больных на фоне ХСН в зависимости от

Таблица 4

Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=100)

Показатели	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
ЧСС покоя, уд./мин	80 [72; 90]	89 [75; 110]	0,556
ТШХ, м	400 [250; 450]	480 [350; 500]	0,065
ШОКС, баллов	6,2 [3,1; 7,4]	6,0 [3,3; 8,0]	0,239
ФК ХСН	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,5]	0,142
ФВ ЛЖ, %	53 [38; 62]	55 [42; 66]	0,276
ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	7 (18,92)	15 (23,81)	0,568
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	7 (18,92)	2 (3,17)	0,022
Е/А ЛЖ	1,23 [0,97; 1,43]	1,38 [1,00; 2,01]	0,159
IVRT ЛЖ, мс	83 [63; 110]	100 [76; 120]	0,110
Е/е'	9,52 [4,15; 10,91]	7,92 [5,17; 8,80]	0,008
Е/е' >9, n (%)	20 (54,05)	13 (20,63)	0,002
ИММЛЖ, г/м ²	125 [93; 148]	114 [90; 132]	0,039
ГЛЖ, n (%)	23 (62,16)	27 (42,86)	0,049
ИОЛП, мл/м ²	31,74 [23,25; 49,29]	30,01 [28,41; 50,32]	0,138
ИОЛП >34 мл/м ² при синусовом ритме, >40 мл/м ² при ФП, n (%)	12 (32,43)	26 (41,27)	0,506
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	28 [12; 43]	27 [13; 40]	0,738
Систолическое ДЛА >35 мм рт.ст., n (%)	8 (21,62)	14 (22,22)	0,858
Пиковая скорость трикуспидальной недостаточности в покое, м/с	2,4 [1,8; 3,5]	2,2 [1,7; 3,2]	0,563
Пиковая скорость трикуспидальной недостаточности в покое >2,8 м/с, n (%)	6 (16,22)	11 (17,46)	0,908
NT-proBNP в крови, пг/мл	857,9 [188,7; 1982,5]	163,5 [135,2; 192,2]	<0,001

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДЛА — давление в легочной артерии, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, СРБ — С-реактивный белок, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, А — максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

концентрации СРБ в крови по группам обследуемых представлено в таблице 3.

При анализе показателей лабораторных исследований было определено, что у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией при концентрации СРБ <15 мг/л статистически значимо выше концентрация креатинина (p=0,008), частота регистрации скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) <60 мл/мин/1,73 м² (p=0,040), частота снижения клеток CD4 <200 в мкл, (p=0,049), ниже СКФ (СКД-ЕРІ) (p=0,049), ниже число тромбоцитов (p=0,004), концентрация гемоглобина (p<0,0001) в сравнении с группой пациентов, у которых концентрация СРБ ≥15 мг/л.

При проведении корреляционного анализа у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л были получены следующие данные: выявлены прямые средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи частоты выявления СКФ (СКД-ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м² (V=0,234; p<0,05),

клеток CD4 <200 в мкл (V=0,219; p<0,05) с концентрацией NT-proBNP >125 пг/мл в крови.

Между показателями гемоглобина, количеством тромбоцитов в крови и концентрацией NT-proBNP также были определены обратные средней степени силы корреляции (r=-0,468 и r=-0,339, соответственно, p<0,05 для всех).

В таблице 4 представлено сравнение показателей, отражающих диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых.

Было найдено, что больные ХСН и ВИЧ-инфекцией при концентрации СРБ <15 мг/л и ≥15 мг/л статистически значимо не отличались по клинической картине и толерантности к физической нагрузке. Но в группе больных, у которых концентрация СРБ <15 мг/л, определялись статистически значимо более высокие уровни NT-proBNP в крови (p<0,0001), индекса массы миокарда ЛЖ (p=0,039), Е/е' (p=0,008), большая частота верификации низкой ФВ ЛЖ (p=0,022), ДД ЛЖ (p=0,002), ГЛЖ (p=0,049).

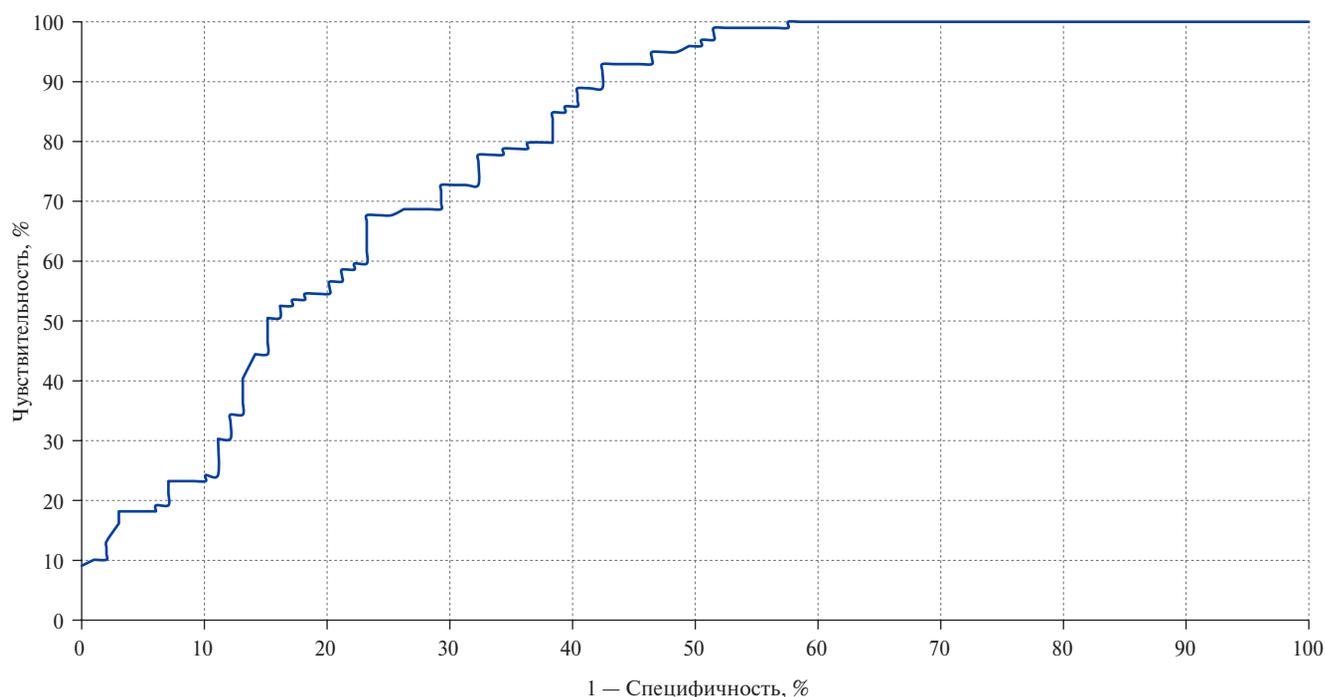


Рис. 1. ROC-кривая для СРБ в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе как предиктора риска развития тяжелой ХСН.

При проведении корреляционного анализа у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л были получены следующие данные: выявлены прямые средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи частоты выявления низкой ФВ ЛЖ ($V=0,266$; $p<0,05$), наличия ДД ЛЖ ($V=0,343$; $p<0,05$) и ГЛЖ ($V=0,217$; $p<0,05$) с концентрацией NT-proBNP >125 пг/мл в крови.

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений СРБ в крови у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией был получен оптимальный порог отсечения 9,8 мг/л ($AUC=0,796$, $p<0,05$), позволяющий обеспечить чувствительность — 92,9% ($p<0,05$), специфичность — 57,6% ($p<0,05$) (рис. 1). Следовательно, значения СРБ от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных больных и ХСН взаимосвязаны с более высокими значениями NT-proBNP и, соответственно, являются предиктором более тяжелого течения недостаточности кровообращения, определенного по диагностическим критериям, но не по клинической симптоматике. Концентрация СРБ, превышающая 9,8 мг/л в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, несмотря на наличие типичной клинической картины ХСН, свидетельствует о наличии воспалительного процесса, а не об ухудшении течения недостаточности кровообращения.

Отношение шансов повышения NT-proBNP >450 пг/мл, а значит, и риска развития острой декомпенсации ХСН при наличии концентрации СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных боль-

ных на фоне ХСН составило 44,73 (95% ДИ: 8,62-311,10), RR — 18,73 (95% ДИ: 4,94-112,94).

При наличии воспалительных заболеваний при госпитализации и СРБ ≥ 15 мг/л у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе RR верификации острой декомпенсации ХСН снижается на 88% (RR 0,12, 95% ДИ: 0,03-0,33).

Обсуждение

Основной результат данного исследования — выявление отрицательной умеренной силы взаимосвязи между содержанием NT-proBNP и СРБ у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН, свидетельствующей о том, что низкоинтенсивное воспаление при СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л и у ВИЧ-инфицированных больных ассоциируется с более тяжелым течением недостаточности кровообращения. В литературе указано, что ХСН может сопровождаться как высокоинтенсивным, так и низкоинтенсивным неспецифическим воспалением, но на фоне последнего прогрессирование недостаточности кровообращения более выражено [10], что определено и у больных ВИЧ-инфекцией в нашем исследовании. По данным Świątkiewicz I, et al. (2021) среднее значение СРБ у больных ХСН через 1 мес. после ИМ было выше, чем у больных без ХСН, и составило 2,57 мг/л vs 1,54 мг/дл ($p<0,05$) [11]. СРБ >2 мг/л выявлялся у 58,3% больных после ИМ и ХСН и взаимосвязан с увеличением риска госпитализаций, связанных с ХСН.

В нашем исследовании ХСН у ВИЧ-инфицированных больных на фоне низкоинтенсивного воспаления характеризовалась более высокой частотой низкой ФВ ЛЖ, ДД ЛЖ и ГЛЖ, чем у пациентов на фоне высокоинтенсивного воспаления, что подтверждается самим патогенетическим процессом формирования недостаточности кровообращения в условиях увеличения концентрации маркеров воспаления [10]. Медиаторы воспаления — цитокины уменьшают экспрессию Ca^{2+} -регулирующего гена, способствуют активации ионов кальция саркоплазматического ретикулума, раскрытию кальциевых каналов и активации Ca^{2+} -АТФаз, что приводит к прямому отрицательному инотропному эффекту, нарушениям гомеостаза внутриклеточного кальция. Изменения в саркоплазматическом ретикулуме, связанные с выходом ионов кальция, способствуют формированию эксцентрической ГЛЖ, интенсивного фиброза, дилатации желудочков сердца. В дальнейшем снижается насосная функция сердца как результат развития ХСН с перегрузкой давлением. Таким образом, вызванный воспалительным процессом дисбаланс ионов кальция способствует формированию ремоделирования сердца, запуская порочный круг развития ХСН. В нашем исследовании при высокоинтенсивном воспалении у больных ВИЧ-инфекцией ХСН характеризовалась преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ. Мы предполагаем, что у данной категории больных в формировании ХСН и возникновении высокоинтенсивного воспаления значительную роль может играть коморбидная патология, в т.ч. и воспалительные заболевания. Известно, что при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ увеличение значения СРБ ассоциируется с сопутствующей патологией [12].

В нашем исследовании высокоинтенсивное воспаление у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН ассоциировано с наличием воспалительных заболеваний при госпитализации, но меньшими значениями NT-proBNP, отражающими тяжесть течения ХСН. Однако есть сведения о том, что увеличение СРБ 12 мг/л и выше у больных стабильной ХСН, наряду с повышением SST2 (растворимый супрессор туморогенности 2) и GDF-15 (фактор роста и дифференциации-15), может быть ассоциировано с увеличением риска внезапной сердечной смерти [13]. Быстрый рост значения СРБ у больных ХСН сопряжен с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Литература/References

1. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695.
2. Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the

В нашем исследовании у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией получена положительная корреляция концентрации СРБ и гемоглобина в крови. Эти результаты подтверждены в исследовании Zhou X, et al. (2019), в котором также доказана связь повышенного уровня СРБ и анемии на фоне ХСН [15].

Определенный клинический интерес представляет работа Scherzer R, et al. (2018), в которой рассматривались ряд маркеров, включая СРБ, у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией, и в зависимости от маркеров тяжести ХСН и наличия воспаления были выделены 3 фенотипа ХСН: первый — нет повышения маркеров; второй — кардиальный, характеризующийся повышением концентрации NT-proBNP, sST2 (растворимый стимулирующий фактор роста, изоформа 2), GDF-15; третий — воспалительный, характеризующийся повышением содержания СРБ, интерлейкина-6, Д-димера [16].

Такое выделение фенотипов позволяет предположить гипотезу вариабельности течения ХСН у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от коморбидной патологии и активности специфического и неспецифического воспаления.

Заключение

Значения СРБ от 1 до 9,8 мг/л, рассчитанные при проведении ROC-анализа, у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН взаимосвязаны с более высокими значениями NT-proBNP и являются предикторами тяжелого течения недостаточности кровообращения, характеризующейся более высокой частотой формирования ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ДД ЛЖ и ГЛЖ, без статистически значимых различий по клинической симптоматике с больными, у которых СРБ >9,8 мг/л. Концентрация СРБ, превышающая значение 9,8 мг/л в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, свидетельствует о развитии воспалительного процесса, а не об ухудшении течения недостаточности кровообращения. Дополнительными факторами риска более тяжелого течения ХСН у ВИЧ-инфицированных больных при наличии СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л являются ЖНРС, цирроз печени, инфекционный эндокардит и ХОБЛ в анамнезе, анемия, тромбоцитопения, ХБП и снижение CD4 <200 клеток в мкл.

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

Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.

3. Wong CY, Zhu W, Aurigemma GP, et al. Infective Endocarditis Among Persons Aged 18-64 Years Living with Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Infection, or Opioid Use Disorder, United States, 2007-2017. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):1767-81. doi:10.1093/cid/ciaa372.

4. Marks LR, Nolan NS, Liang SY, et al. Infectious Complications of Injection Drug Use. *Med Clin North Am.* 2022;106(1):187-200. doi:10.1016/j.mcna.2021.08.006.
5. Wada NI, Breen EC, Post WS, et al. Long-term trajectories of C-reactive protein among men living with and without HIV infection in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;glab190. doi:10.1093/gerona/glab190.
6. Albar Z, Albakri M, Hajjari J, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure With Reduced to Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2022;S0002-9149(21)01197-8. doi:10.1016/j.amjcard.2021.11.045.
7. Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Petrov AA. Diagnostic, clinical and prognostic aspects of determining the concentration of C-reactive protein in chronic heart failure. *Clinical Medicine.* 2018;96(3):197-207. (In Russ.) Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Петров А.А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 2018;96(3):197-207. doi:10.18821/0023-2149-2018-96-3-197-207.
8. de Boer RA, Nayor M, deFilippi CR, et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):215-24. doi:10.1001/jamacardio.2017.4987.
9. Xu Y, Lin H, Zhou Y, et al. Ceruloplasmin and the extent of heart failure in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:348145. doi:10.1155/2013/348145.
10. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
11. Świątkiewicz I, Magielski P, Kubica J. C-Reactive Protein as a Risk Marker for Post-Infarct Heart Failure over a Multi-Year Period. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3169. doi:10.3390/ijms22063169.
12. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201836. doi:10.1371/journal.pone.0201836.
13. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2230-9. doi:10.1002/ehf2.12680.
14. Vulesevic B, Lavoie SS, Neagoe PE, et al. CRP Induces NETosis in Heart Failure Patients with or without Diabetes. *Immunohorizons.* 2019;3(8):378-88. doi:10.4049/immunohorizons.1900026.
15. Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med.* 2019;132(8):955-63. doi:10.1016/j.amjmed.2019.02.018.
16. Scherzer R, Shah SJ, Secemsky E, et al. Association of Biomarker Clusters With Cardiac Phenotypes and Mortality in Patients With HIV Infection. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004312. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004312.

Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в моче для верификации хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.

Цель. Определить факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в моче для верификации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Материал и методы. Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В течение 24 мес. в исследование было последовательно включено 115 госпитализированных в стационар больных, инфицированных ВИЧ. После стабилизации состояния больные были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов и признаков ХСН и концентрации NT-proBNP в крови и замороженной моче: в первую группу было включено 69 пациентов, инфицированных ВИЧ и имеющих симптомы и признаки ХСН с повышением уровня NT-proBNP в плазме крови и моче, во вторую группу — 46 больных ВИЧ-инфекцией, не имеющих диагностических критериев ХСН. Концентрация NT-proBNP определялась методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) в плазме крови и замороженной моче с использованием реактивов "Вектор Бест" (Россия).

Результаты. При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая корреляция средней степени силы между NT-proBNP в плазме крови и NT-proBNP в замороженной моче во всей когорте исследуемых больных ($r=0,367$; $p<0,05$). Значение NT-proBNP в моче $8,6$ пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных. Получены статистически значимые различия между группами по показателям частоты желудочковых нарушений ритма, вирусных гепатитов В и С, цирроза печени, инфекционного эндокардита, других воспалительных заболеваний, тромбоцитопении, с более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и более высокой ее частотой регистрации, большим индексом массы миокарда ЛЖ и индексированным объемом левого предсердия, более высокой частотой верификации гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия, концентрацией гемоглобина и клеток CD4 <200 в 1 мкл. Сохраненная фракция выброса ЛЖ выявлялась статистически значимо чаще ($p<0,001$).

Заключение. У больных ВИЧ-инфекцией концентрация NT-proBNP в плазме крови коррелирует с концентрацией данного показателя в замороженной моче. Значение NT-proBNP в моче $8,6$ пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных. Факторы риска и особенности формирования ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в замороженной моче у ВИЧ-инфицированных больных, сопоставимы с харак-

теристиками недостаточности кровообращения, определенной по концентрации NT-proBNP в плазме крови.

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

Отношения и деятельность: нет.

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

Горячева О. Г. — 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

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, CD4 — кластер 4 дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ROC — receiver operating characteristic.

Рукопись получена 17.01.2022

Рецензия получена 23.01.2022

Принята к публикации 07.02.2022



Для цитирования: Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в моче для верификации хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4853. doi:10.15829/1560-4071-2022-4853

Risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide for verification of heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients

Goryacheva O. G., Koziołova N. A.

Aim. To determine the risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for verification of heart failure in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients

Material and methods. This cross-sectional screening clinical trial included 115 HIV-infected patients who were hospitalized during 24 months. The patients were divided into 2 groups, depending on the data suggestive of HF and the blood and urinary NT-proBNP concentration. So, group 1 included 69 HIV-infected patients with HF symptoms and increased blood and urinary NT-proBNP, while group 2 — 46 HIV-infected patients not meeting HF criteria. NT-proBNP concentration was determined on Immulite 1000 Immunoassay System (DPC, USA) in blood plasma and frozen urine using Vector Best reagents (Russia).

Results. Correlation analysis revealed a significant direct moderate correlation between blood and urinary NT-proBNP in the entire cohort of studied patients ($r=0,367$; $p<0,05$). Urinary NT-proBNP $\geq 8,6$ pg/ml ml is diagnostic for HF verification in HIV-infected patients. Significant differences between the groups were obtained in the incidence of ventricular arrhythmias, viral hepatitis B and C, liver cirrhosis, infective endocarditis, other inflammatory diseases, thrombocytopenia, left ventricular (LV) diastolic dysfunction and its severity. In addition, there were differences in LV mass index, left atrial volume index, incidence of LV hypertrophy and left atrial enlargement, concentration of hemoglobin and CD4 cells <200 in 1 μ l. The preserved LV ejection fraction was detected significantly more often ($p<0,001$).

Conclusion. In HIV-infected patients, blood plasma and urinary NT-proBNP concentration correlates with each other. Urinary NT-proBNP $\geq 8,6$ pg/ml is

diagnostic for HF verification in HIV-infected patients. Risk factors and features of developing HF, estimated by NT-proBNP concentration in frozen urine in HIV-infected patients, are comparable to data obtained from blood plasma NT-proBNP.

Keywords: human immunodeficiency virus, heart failure, urinary natriuretic peptide.

Relationships and Activities: none.

E. A. Vagner 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: 17.01.2022 **Revision Received:** 23.01.2022 **Accepted:** 07.02.2022

For citation: Goryacheva O. G., Koziolova N. A. Risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide for verification of heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4853. doi:10.15829/1560-4071-2022-4853

Известно, что пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и легочную гипертензию, чем люди без ВИЧ [1]. Несмотря на то, что ожидаемая продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией возросла в результате эффективной антиретровирусной терапии, бремя болезней старения среди них, включая сердечно-сосудистые заболевания, увеличилось [2]. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией на 50% и более выше, чем у больных без данной патологии, даже после поправки на другие факторы риска (ФР) ее возникновения [3]. Работа с когортой ВИЧ-инфицированных больных сопряжена с дополнительным риском для медицинского персонала при проведении инвазивных манипуляций, в т.ч. при заборе образцов венозной крови для выполнения лабораторных анализов. Известно, что ВИЧ-инфекция, наряду с вирусами гепатитов В и С, является лабораторно-ассоциированной инфекцией [4].

Определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, наряду с клиническими симптомами и признаками, структурно-функциональными изменениями левых отделов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), является диагностическим критерием ХСН [5]. По данным литературы имеется статистически значимая корреляция концентрации NT-proBNP в плазме и моче у больных ХСН, а также взаимосвязь между NT-proBNP мочи, фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и предсердно-желудочковой систоло-диастолической подвижностью, определенной методом лонгитудинального стрейна [6]. Особенности развития ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в замороженной моче у ВИЧ-инфицированных больных, не изучались.

Цель настоящего исследования — определить ФР и диагностическое значение NT-proBNP в моче для верификации ХСН у больных, инфицированных ВИЧ.

Материал и методы

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

Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В течение 24 мес. в исследование было последовательно включено 115 больных, инфицированных ВИЧ, и госпитализированных в стационар с различной терапевтической патологией. После стабилизации состояния больные были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов и признаков ХСН и концентрации NT-proBNP в крови и замороженной моче: в первую группу было включено 69 пациентов, инфицированных ВИЧ и имеющих симптомы и признаки ХСН с повышением уровня NT-proBNP в плазме крови 125 пг/мл и выше (при наличии фибрилляции предсердий — 400 пг/мл и выше), в моче — 8,6 пг/мл и выше; во вторую группу — 46 больных ВИЧ-инфекцией, не имеющих диагностических критериев ХСН. Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции в анамнезе, стабильное состояние с учетом другой терапевтической патологии. Критериями невключения в исследование были наличие острого коронарного синдрома давностью <3 мес., инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью до 3 мес., острая сердечная недостаточность или декомпенсация ХСН, злокачественные новообразования, инфекционные или воспалительные состояния в острый период, психические заболевания, препятствующие подписанию добровольного информированного согласия.

Функциональные классы ХСН определяли в соответствии со шкалой оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева и тестом 6-минутной ходьбы.

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

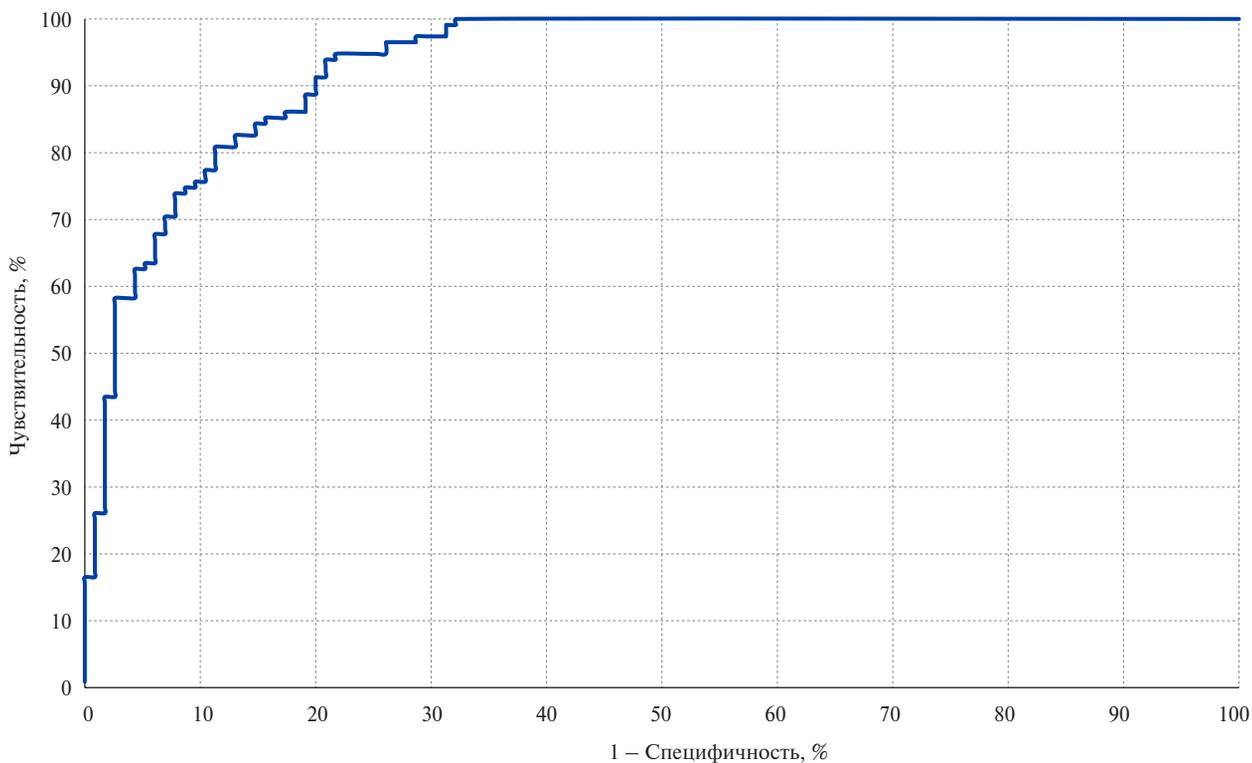


Рис. 1. ROC-кривая для NT-proBNP в моче у ВИЧ-инфицированных больных как диагностического критерия ХСН (n=115).

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ, на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США). ФВ ЛЖ определялась методом Simpson. Сниженной считалась ФВ ЛЖ <40%, промежуточной — 40-49%, сохраненной — 50% и выше. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ определялась по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного и импульсно-волнового доплера, а также тканевой доплерографии.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 13.0. Проведен анализ распределений признаков по Колмогорову-Смирнову и Шапиро-Уилку. При распределении количественных признаков, отличающихся от нормального, показатели были представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [LQ; UQ]). При наличии нормального распределения количественных признаков рассчитывались среднееарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютной частоты проявления признака и частоты выявления признака в процентах (%). При распределении показателей, отличном от нормального, статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей критерия Манна-Уитни; для качественных показателей — критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Критическое значение уровня статисти-

ческой значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, между качественными признаками — использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым (К). Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. Определение оптимального значения NT-proBNP в моче для диагностики ХСН у ВИЧ-инфицированных больных осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений NT-proBNP в моче с расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности.

Результаты

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая корреляция средней степени между NT-proBNP в плазме крови и NT-proBNP в замороженной моче во всей когорте исследуемых больных ($r=0,367$; $p < 0,05$).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений NT-proBNP в моче у ВИЧ-инфицированных больных был получен оптимальный порог отсечения 8,6 пг/мл (AUC=0,935 при $p < 0,001$), позволяющий обеспечить чувствительность метода

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=115)

Показатели	Первая группа (ВИЧ + ХСН, n=69)	Вторая группа (ВИЧ, n=46)	p
Возраст, лет	36,971±7,542	38,152±7,845	0,373
Пол, мужской, n (%)	42 (60,86)	34 (73,91)	0,239
Курение, n (%)	52 (75,36)	26 (56,52)	0,056
Алкоголизм, n (%)	34 (49,27)	20 (43,48)	0,541
Наркопотребление, n (%)	58 (84,00)	41 (89,13)	0,441
ИМТ, кг/м ²	20,4 [18,5; 23,1]	21,0 [18,5; 21,7]	0,788
САД офисное, мм рт.ст.	130±21	121±16	0,019
ДАД, офисное, мм рт.ст.	80±16	74±11	0,019
ИБС, стенокардия, n (%)	5 (7,24)	2 (4,34)	0,524
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (2,89)	0 (0)	0,244
КШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,45)	0 (0)	0,412
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	3 (4,41)	0 (0)	0,151
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	2 (2,89)	1 (2,17)	0,811
Сахарный диабет, n (%)	6 (8,69)	1 (2,17)	0,151
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	36 (52,17)	7 (15,21)	<0,001
Хронический вирусный гепатит В и С, n (%)	62 (91,17)	33 (71,74)	0,024
Цирроз, n (%)	25 (36,23)	5 (10,86)	0,005
Хронический панкреатит, n (%)	33 (47,82)	18 (39,13)	0,357
Инфекционный эндокардит в анамнезе, n (%)	16 (23,19)	3 (6,52)	0,036
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	10 (14,49)	1 (2,17)	0,061
Пневмония при госпитализации, n (%)	26 (37,68)	22 (47,82)	0,279
Другие воспалительные заболевания при госпитализации, n (%)	33 (47,82)	8 (17,39)	0,002
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	31 (44,92)	14 (30,43)	0,118
Прием АРТ, n (%)	10 (14,49)	6 (13,04)	0,825
Анемия, n (%)	25 (36,23)	14 (30,43)	0,520
Тромбоцитопения, n (%)	36 (52,17)	13 (28,26)	0,011

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

диагностики — 93,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 44,1-81,4), специфичность — 79,1% (95% ДИ 68,1-99,8) (рис. 1). Следовательно, значение NT-проBNP в моче 8,6 пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих симптомы и признаки недостаточности кровообращения.

Частота встречаемости ХСН, оцененная по концентрации NT-проBNP в моче, у ВИЧ-инфицированных больных, госпитализированных в терапевтический стационар, после стабилизации состояния составила 60,0%. Группы были сопоставимы по представительству и дозам терапии, получаемой при госпитализации, а также по препаратам, получаемым постоянно, в т.ч. по антиретровирусной терапии.

Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых больных по группам представлена в таблице 1.

Получены статистически значимые различия между группами по показателю офисного артериального давления, частоте желудочковых нарушений ритма (ЖНР), вирусных гепатитов В и С, цирроза

печени, инфекционного эндокардита, других воспалительных заболеваний, тромбоцитопении.

При проведении корреляционного анализа у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН выявлены статистически значимые прямые средней степени силы взаимосвязи частоты повышения NT-проBNP в моче 8,6 пг/мл и более с частотой встречаемости ЖНР ($K=0,374$, $p<0,05$), хронических вирусных гепатитов В и С ($K=0,283$, $p<0,05$), цирроза печени ($K=0,374$, $p<0,05$), инфекционного эндокардита ($K=0,220$, $p<0,05$), других воспалительных заболеваний при госпитализации ($K=0,311$, $p<0,05$), тромбоцитопении ($K=0,237$, $p<0,05$).

В таблице 2 представлены некоторые лабораторные показатели по группам больных.

Из всех исследуемых лабораторных показателей уровень тромбоцитов и гемоглобина в крови были статистически значимо ниже, а частота регистрации концентрации CD4 клеток <200 в 1 мкл — статистически значимо выше в группе ВИЧ-инфицированных больных с ХСН, оцененной по данным NT-проBNP в моче.

Таблица 2

Показатели лабораторных исследований у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=115)

Показатели	Первая группа (ВИЧ + ХСН, n=69)	Вторая группа (ВИЧ, n=46)	p
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1 [4,4; 6,2]	5,3 [4,5; 6,1]	0,856
Мочевина, ммоль/л	6,1 [3,8; 12,0]	4,6 [3,7; 6,8]	0,077
АЛТ, ед/л	32,0 [20,0; 60,0]	34,5 [27,0; 45,0]	0,529
АСТ, ед/л	48,0 [28,0; 95,5]	43,5 [31,0; 68,5]	0,750
Натрий, ммоль/л	142 [139; 146]	143 [141; 148]	0,233
Калий, ммоль/л	4,1 [3,6; 4,5]	4,1 [3,9; 4,5]	0,450
Билирубин общий, мкмоль/л	12,0 [10,0; 28,0]	12,0 [10,7; 14,5]	0,897
Креатинин, ммоль/л	88 [74; 142]	88 [78; 99]	0,574
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	90 [49; 109]	90 [78; 104]	0,687
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	14 (20,28)	3 (6,52)	0,077
СОЭ, мм/ч	41,5 [20,0; 61,5]	25,0 [11,5; 52,0]	0,103
CD4 кл/мкл	150 [42; 300]	220 [90; 300]	0,340
CD4 <200 кл/мкл	48 (69,57)	16 (34,78)	<0,001
СРБ, мг/л	31 [12; 93]	34 [8; 62]	0,417
Тромбоциты, тыс./мкл	151 [102; 251]	227 [148; 302]	0,026
Гемоглобин, г/л	94,5±26,7	116,9±32,7	<0,001

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CD — кластер дифференциации антигенов, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Таблица 3

Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=115)

Показатель	Первая группа (ВИЧ + ХСН, n=69)	Вторая группа (ВИЧ, n=46)	p
ЧСС покоя, уд./мин	98,8±17,4	84,3±17,1	0,331
ТШХ, м	400 [300; 450]	556 [450; 550]	<0,001
ШОКС, баллов	5,5 [4,0; 7,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ФК ХСН	2 [2; 3]	0	<0,001
ФВ ЛЖ, %	54,8±9,9	57,0±6,1	0,287
ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	16 (23,18)	0 (0)	0,034
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	6 (8,69)	0 (0)	0,040
Е/А ЛЖ	1,20 [0,89; 1,72]	1,20 [0,99; 1,46]	0,692
IVRT ЛЖ, мс	89 [74; 115]	87 [63; 109]	0,272
Е/е' в покое	9,02 [4,71; 11,50]	5,78 [4,51; 8,89]	0,176
Е/е' в покое >9	51 (73,91)	7 (15,22)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	144,0 [111,5; 180,5]	101,4 [85,12; 127,34]	<0,001
ИММЛЖ >95 г/м ² у жен., >115 г/м ² у муж.	62 (89,86)	28 (60,87)	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	39,02 [28,59; 57,02]	31,18 [20,31; 48,04]	0,013
ИОЛП >34 мл/м ² при синусовом ритме, >40 мл/м ² при ФП	39 (56,52)	15 (32,61)	0,020
NT-proBNP в крови, пг/мл	192,2 [136,8; 662,7]	29,01 [10,82; 52,70]	<0,001
NT-proBNP в моче, пг/мл	10,10 [8,98; 15,20]	1,25 [0,01; 1,88]	<0,001

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

Корреляционный анализ показал статистически значимые обратные сильной степени взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP в моче, концентрацией в крови тромбоцитов ($r=-0,783$, $p<0,05$) и гемо-

глобина ($r=-0,830$, $p<0,05$), обратные средней степени зависимости — между частотой определения концентрации NT-proBNP в моче >8,6 пг/мл и частотой снижения клеток CD4 <200 в 1 мкл ($K=0,343$, $p<0,05$).

В таблице 3 представлены показатели, отражающие основные диагностические критерии ХСН, включающие в т.ч. концентрацию NT-proBNP в моче.

Группа ВИЧ-инфицированных больных с ХСН отличалась не только статистически значимым увеличением NT-proBNP в крови и моче, но и более выраженной ДД ЛЖ и более высокой ее частотой регистрации, большим индексом массы миокарда ЛЖ и индексированным объемом левого предсердия (ЛП), более высокой частотой верификации гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и увеличения ЛП. У каждого третьего больного с ВИЧ-инфекцией и ХСН была определена промежуточная или низкая ФВ ЛЖ, но сохраненная ФВ ЛЖ выявлялась статистически значимо чаще, в 68,13% случаев ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ показал статистически значимые прямые сильной степени взаимосвязи между частотой концентрации NT-proBNP в моче $> 8,6$ пг/мл и частотой выявления ДД ЛЖ ($K = 0,575$, $p < 0,05$), средней степени взаимосвязи с частотой верификации ГЛЖ ($K = 0,340$, $p < 0,05$) и увеличения ЛП ($K = 0,235$, $p < 0,05$), а также обратные средней силы взаимосвязи с концентрацией в крови тромбоцитов ($r = -0,783$, $p < 0,05$) и гемоглобина ($r = -0,830$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Нами предложен диагностический критерий ХСН у ВИЧ-инфицированных больных — концентрация NT-proBNP в замороженной моче, составляющая $> 8,6$ пг/мл. Известно, что NT-proBNP в большей степени образуется в кардиомиоцитах и выводится с мочой, в меньшем количестве происходит его продукция в почечных канальцах [7]. Имеются данные о том, что определение NT-proBNP возможно как в утренней порции мочи, так и в суточной моче, в т.ч. в замороженной моче, методом ELISA, а полученные этим методом результаты коррелируют с сывороточной концентрацией белка и основными ЭхоКГ показателями при ХСН, а также с ГЛЖ [8, 9]. В работе Toufan M, et al. (2014) у больных ХСН заявлена диагностическая ценность определения NT-proBNP как в свежей, так и в замороженной моче, как возможная альтернатива определению NT-proBNP в плазме крови [6]. Выявлена статистически значимая корреляция между плазменной концентрацией NT-proBNP и концентрацией в замороженной моче ($r = 0,42$, $p < 0,001$). AUC составила $0,65 \pm 0,05$ ($p = 0,01$) при отсечке NT-proBNP в замороженной моче 96 пг/мл.

Однако диагностическое значение NT-proBNP в моче для верификации ХСН в работах различных авторов варьирует в широких пределах от 11,6 фмоль/л до 96 пг/мл, что, вероятно, связано с использованием различных образцов мочи, реактивов и лабораторного оборудования [6].

Имеются сведения о том, что концентрация NT-proBNP в моче может иметь предсказательное зна-

чение для риска ухудшения и декомпенсации ХСН. Так, в наблюдательном исследовании Chen JY, et al. (2020), в которое было включено 122 больных ХСН с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, было найдено, что соотношение NT-proBNP мочи к креатинину мочи статистически значимо увеличивает частоту визитов больных ХСН, связанных с необходимостью неотложной помощи (отношение шансов 1,031; 95% ДИ 1,001-1,061; $P = 0,046$). Аналогичной корреляции не было обнаружено с концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови [10].

В настоящее время концентрация NT-proBNP в моче изучается как биомаркер не только ХСН, но и сердечно-сосудистых событий [11]. В японской популяции среди 3060 лиц старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний при наблюдении в течение 8,3 лет было выявлено, что концентрация NT-proBNP в моче ≥ 43 пг/мл в сравнении с концентрацией ≤ 19 пг/мл увеличивает отношение рисков сердечно-сосудистых событий более, чем в 2 раза (отношение рисков 2,07, 95% ДИ 1,20-3,56).

В нашем исследовании обнаружено, что у больных ВИЧ-инфекцией одним из ФР развития ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в моче, является наличие ЖНР преимущественно высоких градаций. Известно, что даже 10 и более преждевременных желудочковых комплексов при суточном мониторинге электрокардиограммы увеличивает риск развития ХСН в общей популяции в течение 11 лет наблюдения [12]. Monsuez JJ, et al. (2021) показали, что у больных ВИЧ-инфекцией не только выше риск ХСН в сравнении с больными без данной патологии, но и внезапной сердечной смерти, который связан как с дисфункцией ЛЖ, удлинением интервала QT, так и желудочковыми аритмиями, частота которых выше при ВИЧ-инфекции [13].

Нами обнаружена более высокая частота регистрации вирусных гепатитов В и С у больных ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP, и ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными ВИЧ-инфекцией без ХСН. Эти результаты подтверждаются данными Lin MS, et al. (2018), которые показали, что вирусные гепатиты являются ФР развития ХСН и взаимосвязаны с увеличением NT-proBNP и декомпенсацией недостаточности кровообращения [14].

У ВИЧ-инфицированных больных высокая частота встречаемости вирусных гепатитов В и С является ФР развития циррозов печени вирусной этиологии. В нашем исследовании наличие цирроза печени стало ФР развития ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, что согласуется с новой концепцией формирования “цирротической кардиомиопатии”, основными патофизиологическими механизмами которой являются гипердинамическое кровообращение с повышенным сердечным выбросом, частотой сердечных сокращений наряду со снижением си-

стемного сосудистого сопротивления, что в конечном итоге приводит к систолической, а также ДД ЛЖ и нарушениям ритма [15].

По данным эпидемиологических исследований до 47% больных с инфекционным эндокардитом имеют симптомы и признаки ХСН [16]. Несмотря на то, что результаты ретроспективных обсервационных исследований показывают, что в последние годы распространенность инфекционных эндокардитов снижается у ВИЧ-инфицированных больных в США с 148,0 в 2007г до 112,1 на 100 тыс. населения в 2017г, частота вирусных гепатитов В и С увеличивается от 172,4 в 2007г до 238,6 в 2017г [17]. Полученную в нашем исследовании более высокую частоту встречаемости инфекционного эндокардита у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН следует рассматривать не только как ФР развития недостаточности кровообращения, но и как предиктор общей смертности при госпитализации (отношение шансов 27,3, 95% ДИ 10,2-149,1), как представлено в работе Peláez Ballesta AI, et al. (2021) [18].

Наличие ВИЧ-инфекции, особенно при наркотреблении, взаимосвязано с риском бактериальных и грибковых инфекций [19]. В наблюдательном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) среди 6814 больных без ХСН в анамнезе при наблюдении в течение 10,9 лет было определено, что ФР воспаления, такие как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок, взаимосвязаны с риском развития ХСН [20]. В нашем исследовании было подтверждено, что и у больных ВИЧ-инфекцией наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний явилось ФР ХСН.

Одним из дискуссионных вопросов является фенотип ХСН у больных ВИЧ-инфекцией. По некоторым данным ХСН с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ регистрируются с одинаковой частотой у ВИЧ-инфицированных больных [3]. В других работах продемонстрировано, что у больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН преимущественно определяется сохраненная и промежуточная ФВ ЛЖ [21], как и найдено в нашем исследовании. Но все исследователи единодушны в том, что ВИЧ-инфекция ассоциирована с ДД ЛЖ, ГЛЖ и увеличением ЛП по данным методов спекл-трекинг при проведении ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии [22, 23].

В нашем исследовании у 52,17% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН регистрируется тромбоцитопения. Хорошо известен факт, что у больных с ВИЧ-

инфекцией риск тромбоцитопении в 2,7 раза выше, чем у пациентов без данной патологии [24]. С другой стороны, наличие ХСН у госпитализированных больных увеличивает риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении более, чем в 4 раза (отношение шансов 4,497, 95% ДИ 2,466-8,202) [25]. Механизмы этого явления требуют изучения.

У больных ВИЧ-инфекцией и ХСН по данным Freiberg MS, et al. (2017) частота анемии легкой степени составила 9% и встречалась в 3 раза чаще, чем у пациентов без данной инфекционной патологии [3]. Предположительно снижение гемоглобина у ВИЧ-инфицированных больных и ХСН взаимосвязано с анемией хронических состояний.

В нашем исследовании была определена более высокая частота регистрации снижения CD4 клеток <200 в 1 мкл у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами без ХСН. Yu C, et al. (2021) показали, что снижение CD4 клеток даже у неинфицированных больных ВИЧ после инфаркта миокарда увеличивает риск развития ХСН [26]. Как предположили исследователи, такая зависимость определяется наличием двух генов (рецептор 2 интерлейкина-1 и богатый лейцином повторный нейрональный белок 3, *LRRN3*), которые опосредованно снижают концентрацию CD4 и играют потенциально важную роль в прогнозировании развития ХСН без ВИЧ-инфекции.

Заключение

У больных ВИЧ-инфекцией концентрация NT-proBNP в плазме крови коррелирует с концентрацией данного показателя в замороженной моче ($r=0,367$; $p<0,05$). Значение NT-proBNP в моче 8,6 пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих симптомы и признаки недостаточности кровообращения с чувствительностью метода диагностики — 93,9%, специфичностью — 79,1%. ФР и особенности формирования ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в замороженной моче у ВИЧ-инфицированных больных, сопоставимы с характеристиками недостаточности кровообращения, определенной по концентрации NT-proBNP в плазме крови.

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

Литература/References

1. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695.
2. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
3. Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.
4. Peng H, Bilal M, Iqbal HMN. Improved Biosafety and Biosecurity Measures and/or Strategies to Tackle Laboratory-Acquired Infections and Related Risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2697. doi:10.3390/ijerph15122697.

5. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
6. Toufan M, Namdar H, Abbasniedzah M, et al. Diagnostic values of plasma, fresh and frozen urine NT-proBP in heart failure patients. J Cardiovasc Thorac Res. 2014;6(2):111-5. doi:10.5681/jcvtr.2014.024.
7. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015;36(23):1437-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010.
8. Roselló-Lletí E, Rivera M, Miró V, et al. NT-proBP en orina y su relación con los parámetros de la función ventricular en la insuficiencia cardiaca [Urinary NT-proBP level: relationship with ventricular function parameters in heart failure]. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):510-6. Spanish.
9. Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG, et al.; CRIC Study Investigators. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study. Clin Chem. 2019;65(11):1448-57. doi:10.1373/clinchem.2019.305797.
10. Chen JY, Lee SY, Tsai WC, et al. Urine N-terminal pro b-type natriuretic peptide is predictive of heart failure-related emergency department visits. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2672-8. doi:10.1002/ehf2.12856.
11. Yamasaki K, Hata J, Ide T, et al. Urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker for cardiovascular events in a general Japanese population: the Hisayama Study. Environ Health Prev Med. 2021;26(1):47. doi:10.1186/s12199-021-00970-0.
12. Limpitkul WB, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Premature ventricular complexes and development of heart failure in a community-based population. Heart. 2022;108(2):105-10. doi:10.1136/heartjnl-2021-319473.
13. Monsuez JJ, Lopez-Sublet M. Prevention of sudden cardiac death in persons living with HIV infection. Curr HIV Res. 2021. doi:10.2174/1570162X19666210922154011.
14. Lin MS, Chung CM, Chang ML, et al. The Unraveled Link Between Antiviral Therapy and Heart Failure Hospitalization in Chronic Hepatitis C Virus Infection — A Nationwide Cohort Study. Circ J. 2018;82(6):1623-31. doi:10.1253/circj.CJ-17-1118.
15. Dourakis SP, Geladari E, Geladari C, Vallianou N. Cirrhotic Cardiomyopathy: The Interplay Between Liver and Cardiac Muscle. How Does the Cardiovascular System React When the Liver is Diseased?. Curr Cardiol Rev. 2021;17(1):78-84. doi:10.2174/1573403X15666190509084519.
16. Noubiap JJ, Nkeck JR, Kwondom BS, Nyaga UF. Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2022;10(1):e77-e86. doi:10.1016/S2214-109X(21)00400-9.
17. Wong CY, Zhu W, Aurigemma GP, et al. Infective Endocarditis Among Persons Aged 18-64 Years Living with Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Infection, or Opioid Use Disorder, United States, 2007-2017. Clin Infect Dis. 2021;72(10):1767-81. doi:10.1093/cid/ciaa372.
18. Peláez Ballesta AI, García Vázquez E, Gómez Gómez J. Infective endocarditis treated in a secondary hospital: epidemiological, clinical, microbiological characteristics and prognosis, with special reference to patients transferred to a third level hospital. Rev Esp Quimioter. 2021;pelaez30nov2021. doi:10.37201/req/092.2021.
19. Marks LR, Nolan NS, Liang SY, et al. Infectious Complications of Injection Drug Use. Med Clin North Am. 2022;106(1):187-200. doi:10.1016/j.mcna.2021.08.006.
20. Albar Z, Albakri M, Hajjari J, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure With Reduced to Preserved Ejection Fraction. Am J Cardiol. 2022:S0002-9149(21)01197-8. doi:10.1016/j.amjcard.2021.11.045.
21. Rivera AS, Sinha A, Ahmad FS, et al. Long-Term Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chronic Inflammatory Diseases and Heart Failure: An Analysis of Electronic Health Records. Circ Heart Fail. 2021;14(8):e008478. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008478.
22. Hutchins E, Wang R, Rahmani S, et al. HIV Infection Is Associated with Greater Left Ventricular Mass in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2019;35(8):755-61. doi:10.1089/AID.2019.0014.
23. Cincin A, Ozben B, Tukenmez Tigen E, et al. Ventricular and atrial functions assessed by speckle-tracking echocardiography in patients with human immunodeficiency virus. J Clin Ultrasound. 2021;49(4):341-50. doi:10.1002/jcu.22921.
24. 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.
25. Kaur J, Arsene C, Yadav SK, et al. Risk Factors in Hospitalized Patients for Heparin-Induced Thrombocytopenia by Real World Database: A New Role for Primary Hypercoagulable States. J Hematol. 2020;10(4):171-7. doi:10.14740/jh876.
26. Yu C, Zhou W. Peripheral neutrophils and naive CD4 T cells predict the development of heart failure following acute myocardial infarction: A bioinformatic study. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2021;40(11):839-47. doi:10.1016/j.repce.2021.11.002.



Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства

Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д., Алиева А. С., Авдоница Н. Г., Юдина Ю. С., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Конради А. О.

Цель. Изучить исходные характеристики пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ), подвергнутых процедуре радиочастотной (РЧ) ренальной денервации (РД), а также определить ее непосредственные клинические результаты.

Материал и методы. В период с 2018 по 2019гг проведено две серии процедур РЧ РД пациентам с истинно резистентной АГ с использованием баллонного (биполярная абляция) или спирального (униполярная абляция) многоконтактных катетеров. Оценены базовые демографические, клинические, функциональные и лабораторные характеристики больных. Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов с разным типом использованных катетеров. Динамика показателей офисного систолического артериального давления (САД), оценивалась как Δ между точками отбора пациентов в исследование и их выпиской из стационара. Проводилась оценка безопасности РЧ РД. Методом множественной линейной регрессии определялись факторы, ассоциированные с динамикой показателей САД после РЧ РД.

Результаты. Всего было последовательно включено 48 пациентов, принимавших 4 (4; 6) антигипертензивных препарата. Была выполнена РЧ РД баллонным катетером 27 пациентам (средний возраст 56 ± 12 лет; из них 12 мужчин) и 21 пациенту — спиральным катетером (50 ± 14 лет; 8 мужчин). Продолжительность РЧ РД была отчетливо дольше в группе спирального катетера (110 vs 60 мин, $p < 0,001$), как и среднее количество РЧ воздействий (24 vs 12, $p = 0,002$). Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано острого повреждения почек после РЧ РД (Δ креатинина $-0,6$ мкмоль/л; 95% доверительный интервал (ДИ) $(-3,97; 2,78)$). Осложнения в послеоперационном периоде случились у 4 пациентов (3 ложные аневризмы пунктированной бедренной артерии, 1 диссекция почечной артерии), что не повлияло на продолжительность госпитализации (от 4 до 5 сут.). К моменту выписки было зарегистрировано выраженное снижение (скорректированного на базовые характеристики) офисного САД (-26 мм рт.ст. (95% ДИ $(-29; -23)$). Основными факторами, ассоциированными с динамикой офисного САД (положительный) и уровнем глюкозы крови (отрицательный). **Заключение.** РЧ РД с применением многоконтактных катетеров характеризуется выраженными краткосрочными благоприятными гемодинамическими эффектами, для которых найдены новые потенциальные предикторы. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на проверке этих гипотез в отдаленной перспективе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, многоконтактные электроды, антигипертензивная терапия.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом Минобрнауки: конкурс МК-2020, соглашение № 075-15-2020-381.

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

Ионов М. В.* — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела “Артериальная гипертензия”, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Емельянов И. В. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела “Артериальная гипертензия”, ORCID: 0000-0002-3176-0606, Вахрушев А. Д. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0003-0116-7753, Алиева А. С. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Авдоница Н. Г. — н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела “Артериальная гипертензия”, ORCID: 0000-0002-4392-5121, Юдина Ю. С. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела “Артериальная гипертензия”, ORCID: 0000-0002-9751-0511, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Михайлов Е. Н. — д.м.н., зам. директора Института сердца и сосудов, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Конради А. О. — д.м.н., член-корр. Российской академии наук, зам. генерального директора по научной работе, зав. научно-исследовательской лабораторией патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательского отдела “Артериальная гипертензия”, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mikeionov90@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ПА — почечная артерия, РД — ренальная денервация, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РЧ — радиочастотный, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Рукопись получена 29.11.2021

Рецензия получена 12.01.2022

Принята к публикации 17.01.2022



Для цитирования: Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д., Алиева А. С., Авдоница Н. Г., Юдина Ю. С., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Конради А. О. Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794

Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: immediate procedural effects

Ionov M. V., Emelyanov I. V., Vakhrushev A. D., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yudina Yu. S., Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Konradi A. O.

Aim. To investigate the baseline characteristics of patients with resistant hypertension (HTN) undergoing radiofrequency renal sympathetic denervation (RD) and to determine immediate procedural effects.

Material and methods. During 2018-2019, two series of radiofrequency RD procedures were performed in patients with true resistant HTN using balloon-type (bipolar ablation) or spiral-type (unipolar ablation) multielectrode catheters. The basic demographic, clinical and laboratory characteristics of included patients were assessed. A comparative analysis of two groups was carried out depending on the type of catheter used. Dynamics of office systolic blood pressure (SBP) were assessed as Δ between the two following timepoints: at screening and at hospital discharge. The safety of radiofrequency RD was assessed. Multiple linear regression was used to determine the factors associated with the Δ of office SBP after radiofrequency RD. **Results.** A total of 48 patients taking 4 (4;6) antihypertensive drugs were sequentially included. Radiofrequency RD was performed with a balloon-type catheter in 27 patients (mean age, 56 \pm 12 years old; 12 males) and with a spiral-type catheter in 21 patients (50 \pm 14 years old; 8 males). Radiofrequency RD was significantly longer in the spiral catheter group than in balloon one (110 versus 60 minutes, $p < 0,001$), as was the mean number of RF applications (24 versus 12, $p = 0,002$). None of the patients had acute kidney injury after RD (creatinine Δ , -0,6 $\mu\text{mol/L}$; 95% CI [-3,97; 2,78]). A total of 4 patients had complications (3 femoral arterial pseudoaneurysms, one renal arterial dissection), all of which did not affect the average length of hospital stay (from 4 to 5 days). At discharge, there was a pronounced decrease in office SBP (adjusted for baseline characteristics) with the mean of -26 mm Hg (95% CI [-29; -23]). There were following main factors associated with the office SBP Δ : smoking status (positive), baseline office SBP (positive), and blood glucose (negative).

Conclusion. Radiofrequency RD using multielectrode catheters is characterized by favorable short-term hemodynamic effects. We have found novel potential

predictors of these effects. Further research will focus on testing initial hypotheses in the long term.

Keywords: hypertension, resistant hypertension, renal denervation, multielectrode catheter, antihypertensive therapy.

Relationships and Activities. This work was supported by the Ministry of science and higher education (agreement № 075-15-2020-381).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionov M. V.* ORCID: 0000-0002-3664-5383, Emelyanov I. V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Vakhrushev A. D. ORCID: 0000-0003-0116-7753, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0002-4392-5121, Yudina Yu. S. ORCID: 0000-0002-9751-0511, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author: mikeionov90@gmail.com

Received: 29.11.2021 **Revision Received:** 12.01.2022 **Accepted:** 17.01.2022

For citation: Ionov M. V., Emelyanov I. V., Vakhrushev A. D., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yudina Yu. S., Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Konradi A. O. Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: immediate procedural effects. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794

Артериальная гипертензия (АГ), являясь одним из ключевых и начальных элементов патологического сердечно-сосудистого континуума, представляется по сути главным фактором риска развития хронической сердечной недостаточности, что и было продемонстрировано в крупнейшем отечественном регистровом исследовании “ЭПОХА-ХСН” [1].

Впечатляют успехи, достигнутые в последние годы на пути профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, расширение возможностей немедикаментозного и лекарственного контроля артериального давления (АД) в различных популяциях [2]. Однако абсолютное число пациентов с неконтролируемой АГ не уменьшается, а напротив, даже увеличивается, о чем свидетельствуют крупные и длительные исследования [3, 4]. Особый интерес исследователей и клиницистов прикован к больным с резистентной АГ, наличие которой обуславливает развитие сердечно-сосудистых и почечных осложнений [5].

Определенной вехой на пути преодоления устойчивости к антигипертензивной терапии (АГТ) у таких пациентов стал метод абляции адвентициальных и периваскулярных симпатических нервов почечных

артерий (ПА) (так называемая ренальная денервация (РД)). На данный момент известно по крайней мере 3 различных способа выполнения РД, помимо радиочастотной (РЧ): (а) ультразвуковой энергии [6], (б) способ, основанный на брахитерапии с использованием β -излучения [7], и (в) химический — на основе введения различных соединений и препаратов в проксимальные части нервных волокон (чаще всего спиртовая или алкогольная РД) [8].

Исторически основным методом стала РЧ РД [9]. Свой текущий статус данный подход обретает в непростых условиях. После успеха двух первых исследований [10, 11] среди пациентов с резистентной АГ с применением одноэлектродного униполярного катетера Symplicity Flex™ (Medtronic, США) наступило одно из самых крупных научных разочарований: были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (с группой “ложнооперированных” пациентов) SYMPPLICITY HTN-3 [12], не показавшие значимых различий в динамике систолического АД (САД) в группе реального вмешательства по сравнению с ложной процедурой. Это событие оказало влияние на направленность фундаментальных исследований, стимулировало раз-

работку и внедрение усовершенствованных систем доставки энергии к симпатическим волокнам (порциям) почечных нервов, в частности, мультиэлектродных катетеров, возможно обеспечивающих более надежные денервирующие эффекты [13]. Кроме этого, были индуцированы исследования (а вокруг них и дискуссии экспертов) по выполнению РД среди пациентов с умеренной АГ [14], сердечной недостаточностью [15], рефрактерными желудочковыми нарушениями ритма сердца [16] и хронической болезнью почек [17].

Накопленные за последние 5 лет данные, подтверждающие результативность РЧ РД, способствуют постепенному сдвигу парадигмы ограниченного использования процедуры в сторону либерализации ее применения [18]. В промежуток с 2019 по 2021 гг. отечественные [19] и европейские [20] экспертные сообщества сочли необходимым систематизировать доказательства, описали алгоритмы отбора пациентов для РД и определили круг нерешенных вопросов.

Среди так называемых “пробелов в доказательной базе” указываются поиски предикторов непосредственного успеха и отделенного “ответа” на РД, а также отсутствие прямого сравнения между собой различных методик и устройств. С появлением и распространением в отечественной практике мультиэлектродных систем доставки РЧ энергии для выполнения РД [21] появилась и возможность более детальной оценки их эффективности и безопасности. Поэтому целью данной работы стало изучение исходных характеристик пациентов с резистентной АГ, подвергнутых процедуре РЧ РД с применением новых многоэлектродных катетеров, и определение непосредственных клинических результатов вмешательства.

Материал и методы

В период с 2018 по 2019 гг. выполнены 2 серии вмешательств. В каждое исследование последовательным образом отбирались пациенты согласно критериям включения/невключения, основными из которых являлись: подписанная форма и листок информированного согласия на выполнение процедуры РЧ РД, эссенциальная (исключенные вторичные формы заболевания) истинная резистентная АГ (офисные показатели САД >140 мм рт.ст. и прием 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик), удовлетворительная анатомия ПА (отсутствие стенозов $>20\%$ по NASCET, диссекции, аневризмы, выраженной извитости), отсутствие значимых по мнению врача-исследователя сопутствующих заболеваний и когнитивного дефицита. Распределение в группы с применением конкретных катетеров осуществлялось в соответствии с наличием конкретного оборудования в клинике. Так, в 2018 г. применялась баллонная технология Vessix Renal Denervation

System (Vessix™, Boston Scientific, США), а в 2019 г. — катетерная система спирального типа Symplicity Spyral (Spyral™, Medtronic, США).

После подписания формы информированного согласия, прескрининга (сбор анамнеза, общий осмотр и измерение офисного АД), пациенты госпитализировались для дообследования и подготовки к процедуре РЧ РД в кардиологическое отделение ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Всем пациентам в стационарных условиях выполнялись: ультразвуковая доплерография ПА, трансторакальная эхокардиография (Vivid 7 Dimension, GE Healthcare, США), мультиспиральная 128-срезовая компьютерная ангиография ПА, базовый лабораторный скрининг (клинический и биохимический анализы крови), суточное мониторирование АД (СМАД) (BPLab, ООО “Петр Телегин”, РФ). Методику проведения последнего можно найти в разделе Дополнительных материалов.

Для определения динамики показателей АД методика определения офисных (клинических) показателей была стандартизирована согласно актуальным клиническим рекомендациям [22]: измерение проводилось в положении сидя автоматическим валидированным тонометром с плечевой манжетой 3 раза на одной и той же руке (с более высокими показателями АД) с расчетом среднего арифметического из последних 2 измерений. Измерения офисного АД были проведены в таком формате и на этапе отбора и перед выпиской из стационара (на 4 сутки) после проведения процедуры РЧ РД. Согласно протоколу исследования, коррекция АГТ предполагалась не ранее, чем через 1 мес. после выполнения РЧ РД.

Процедуры РД. Технические аспекты процедуры РЧ РД подробно описаны ранее [23]. Процедуры выполнялись операторами (ВАД, МЕН) без предшествующего опыта РЧ РД с применением специализированных систем, но прошедшими необходимые сертификационные циклы с менторами двух компаний-производителей вышеназванных систем для РЧ РД. Кроме того, у обоих операторов опыт проведения РЧ катетерной аблации сложных нарушений ритма сердца составлял к моменту проведения первой РД: 4 (ВАД) и 14 (МЕН) лет, соответственно.

В обоих вариантах выполнения РЧ РД аблационный электрод вводился в просвет ПА через бедренный доступ (выполнялась пункция, канюляция бедренной артерии). После выполнения диагностической ангиографии с применением низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата “Йоверсол” (Оптирей 300, Шеринг, Великобритания) выполнялись собственно РЧ аблационные воздействия в основном стволе артерии и в ее ветвях (при возможности доставки и подходящей анатомии). Для профилактики спазмирования в ПА селективно вводился раствор нитроглицерина, после аблации проводи-

лась повторная ангиография артерий и при спазмировании ПА вновь вводился раствор нитроглицерина. После выполнения РЧ РД и удаления катетера интродьюсера на область пункции бедренной артерии фиксировалась давящая повязка.

В раннем послеоперационном периоде все пациенты наблюдались в течение минимум 12 ч в палате интенсивной терапии, затем, при отсутствии осложнений, удалялась давящая повязка и осуществлялся перевод в профильное (кардиологическое) отделение.

Острое повреждение почек (контраст-индуцированная нефропатия) оценивалось согласно критериям KDIGO [24]. Определяющим было повышение уровня креатинина сыворотки крови в течение 48 ч после выполнения РЧ РД на 26,5 мкмоль/л и более.

Статистический анализ. Количественные переменные были представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения или медианы с указанием 25-ого и 75-ого квартилей в зависимости от результатов проверки согласия распределения переменных с нормальным (Гауссовым), который, в свою очередь, был проведен при помощи критерия Шапиро-Уилка (с учетом $n < 50$).

В случае согласия распределения с нормальным инференциальная статистика (различия средних) была проведена с помощью t-теста Стьюдента для независимых групп или для повторных измерений. В противном случае применялись методы непараметрической статистики с оценкой различий по U-критерию Манна-Уитни или по критерию Уилкоксона.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и процентных значений. Сравнение между группами и внутри групп выполнялось с помощью χ^2 -теста. Пропущенные значения исключались попарно.

Для поиска предикторов динамики офисного САД (Δ САД при выписке — САД на момент отбора, основная конечная точка) вначале проводили анализ простой линейной регрессии с теми переменными, которые: а) были выбраны исследователями как имеющие практический интерес; б) имели высокий уровень корреляционной связи с зависимой переменной (согласно критерию Пирсона или Тауб-Кендалла в зависимости от типа распределения независимой переменной). Выбирались переменные, статистическая значимость которых находилась ниже порога $p < 0,2$. Такие переменные затем участвовали в анализе множественной линейной регрессии. Множественные предикторы динамики офисного САД определялись из выбранных методом пошагового исключения с уровнем вхождения/нахождения 0,2/0,2. Двухсторонний критерий статистической значимости различий был установлен на уровне $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, США) и программы jamovi ver. 1.6 (the jamovi project, <https://www.jamovi.org>).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации (Пересмотр 2013г). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом и Минздравом России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие.

Результаты

На этапе отбора были исключены 8 пациентов: двое пациентов с неподходящей анатомией ПА; у одного пациента в процессе амбулаторной подготовки дебютировала ишемическая болезнь сердца в виде инфаркта миокарда; двое пациентов отозвали форму информированного согласия; у троих пациентов исходно наблюдалось значимое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI 2009г < 30 мл/мин/1,73 м². Всего РЧ РД за описываемый период была выполнена 48 пациентам (средний возраст 53 ± 13 лет, 20 мужчин).

Двадцати семи пациентам процедура РЧ РД была выполнена с помощью баллонного катетера, 21 пациенту вмешательство было выполнено с помощью спирального катетера. Подробная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей представлена в таблице 1. В оба исследования включался в целом схожий контингент: пациенты зрелого возраста, с избыточной массой тела или абдоминальным ожирением, дислипидемией и анамнезом АГ > 10 лет, без явных сердечно-сосудистых заболеваний. Треть пациентов страдала сахарным диабетом (СД), хотя медиана уровня глюкозы венозной крови натощак у них была 6 ммоль/л. Также почти трети пациентов был ранее поставлен диагноз хронической болезни почек, исходя из критериев Ассоциации нефрологов [25]; только у 1 пациента рСКФ оказалась < 45 мл/мин/1,73 м². Среди больных, включенных в исследование, по результатам проведения на этапе отбора обязательного 24-часового мониторинга АД, не было зарегистрировано случаев неконтролируемых форм маскированной или АГ “белого халата”; все пациенты страдали стабильной формой АГ.

Медианное время процедуры составило 78 мин (межквартильный размах 53-103 мин) и время флюороскопии 13 мин (межквартильный размах 7-19 мин). При этом в группе баллонного катетера средняя продолжительность была значительно меньше, чем при применении спирального катетера (-45 мин, $p < 0,001$). Медианное количество аппликаций соста-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов в группах

Параметр	Группа	Все пациенты	Баллонный катетер Vessix™	Спиральный катетер Spyral™	Значение $p_{\text{межгрупп.}}$
		n=48	n=27	n=21	
Возраст (годы)		53±13	56±12	50±14	0,1
Мужской пол (n, %)		20 (42)	12 (44)	8 (38)	0,66
Длительность течения АГ на момент РЧ РД (годы)		14 [6; 21]	12 [8; 21]	15 [5; 25]	1
Сахарный диабет 2 типа (n, %)		14 (29)	8 (30)	6 (29)	0,94
Дислипидемия (n, %)		30 (63)	16 (59)	14 (67)	0,6
Хроническая болезнь почек (n, %)		15 (31)	9 (33)	6 (29)	0,72
Активные курильщики (n, %)		14 (30)	11 (41)	3 (14)	0,045
ИМТ (кг/м ²)		31,2±4,7	32,4±4,9	29,7±4,1	0,053
оСАД (мм рт.ст.)		160 [150; 167]	160 [150; 169]	154 [150; 162]	0,57
оДАД (мм рт.ст.)		90 [90; 100]	90 [90; 100]	92 [90; 96]	0,40
ЧСС (уд./мин)		72±10	72±11	71±10	0,85
24-ч САД (мм рт.ст.)		141 [135; 149]	142 [137; 149]	141 [133; 147]	0,61
24-ч ДАД (мм рт.ст.)		80±15	81±13	80±18	0,93
Дневное САД (мм рт.ст.)		142 [136; 153]	146 [139; 153]	137 [131; 148]	0,12
Дневное ДАД (мм рт.ст.)		83±16	85±15	81±18	0,55
Ночное САД (мм рт.ст.)		136 [125; 141]	131 [123; 140]	140 [128; 144]	0,39
Ночное ДАД (мм рт.ст.)		73±15	72±13	74±17	0,74
ИММ ЛЖ (г/м ²)		121 [103; 136]	129 [101; 145]	117 [110; 132]	0,55
ФВЛЖ (%)		64 [60; 65]	65 [61; 65]	63 [59; 64]	0,02
Диаметр левой ПА (см)		5,8±1,1	5,6±1,2	6,0±1,0	0,29
Диаметр правой ПА (см)		5,6 [5,0; 6,2]	5,3 [5,0; 6,0]	5,9 [5,0; 6,3]	0,56
Койко-день (n)		4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	0,904
Количество РЧА (n)		17 [11; 23]	12 [10; 18]	24 [19; 29]	0,002
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)		72,0 [66,0; 84,8]	73,0 [67,0; 85,5]	71,0 [66,0; 83,0]	0,36
рСКФ (по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²)		85,7±18,9	84,2±19,3	87,8±18,7	0,52
Глюкоза венозной крови натощак (ммоль/л)		5,5 [4,9; 6,6]	5,4 [4,9; 6,6]	5,8 [5,1; 6,6]	0,24
Общий холестерин сыворотки (ммоль/л)		5,0±1,1	5,2±1,3	4,8±0,9	0,26
Антигипертензивная терапия					
Количество АГП (n)		4 [4; 5]	4 [4; 6]	5 [4; 6]	0,13
Ингибиторы АПФ (n, %)		15 (31)	9 (33)	6 (29)	0,72
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (n, %)		33 (69)	18 (67)	15 (71)	0,72
Диуретики (n, %)		44 (92)	27 (100)	17 (81)	0,23
β-адреноблокаторы (n, %)		32 (67)	16 (59)	16 (76)	0,22
Блокаторы медленных кальциевых каналов (n, %)		40 (83)	21 (78)	19 (90)	0,24
Препараты центрального действия (n, %)		32 (67)	17 (63)	15 (71)	0,54
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (n, %)		12 (25)	4 (15)	8 (38)	0,07
α-1 адреноблокаторы (n, %)		11 (23)	6 (22)	5 (24)	0,9

Примечание: переменные представлены в виде Me с 25-ым и 75-ым квартилями или в виде M±SD в зависимости от типа распределения данных. Различия между категориальными переменными указаны с помощью χ^2 Пирсона после построения частотных таблиц.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ПА — почечная артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РЧ РД — радиочастотная ренальная денервация, РЧА — радиочастотная абляция, САД — систолическое артериальное давление, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

вило 24 в группе пациентов спирального катетера, что было в 2 раза больше, чем в группе баллонного катетера (12 vs 24, $p=0,002$).

В раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов произошли осложнения: в группе спирального катетера у 1 пациента была диагностирована лож-

ная аневризма бедренной артерии с формированием пульсирующей гематомы, которая потребовала хирургического вмешательства, а также 1 эпизод формирования ложной аневризмы бедренной артерии без необходимости хирургического лечения. В группе пациентов с баллонным катетером было отмечено

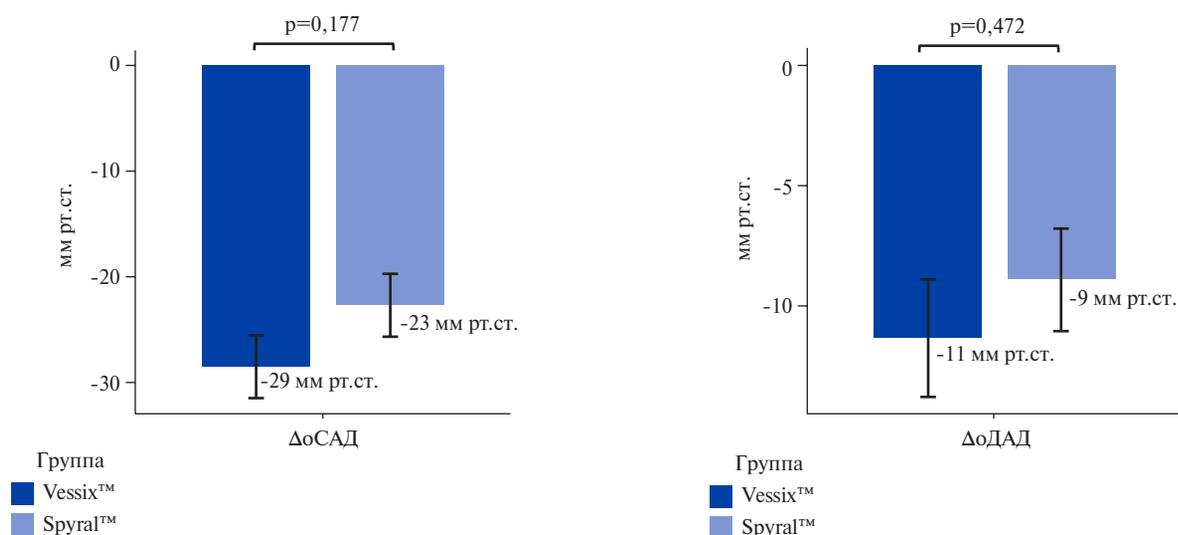


Рис. 1. Динамика офисных показателей САД и ДАД от момента выполнения процедуры РД и выписки из стационара.

Сокращения: ΔоСАД — динамика офисных показателей систолического артериального давления, ΔоДАД — динамика офисных показателей диастолического артериального давления.

2 осложнения: 1 линейная диссекция ПА и 1 ложная аневризма бедренной артерии. Оба этих осложнения не потребовали активного хирургического вмешательства. Диссекция ПА имела малые размеры, не нарушала почечный кровоток и не представляла угрозы тромбоза просвета ПА; самостоятельное разрешение диссекции было отмечено через 2 дня после РЧ РД. Ранее мы более подробно сообщали о выявленных осложнениях после процедур РЧ РД с мультieleктродными катетерами [23].

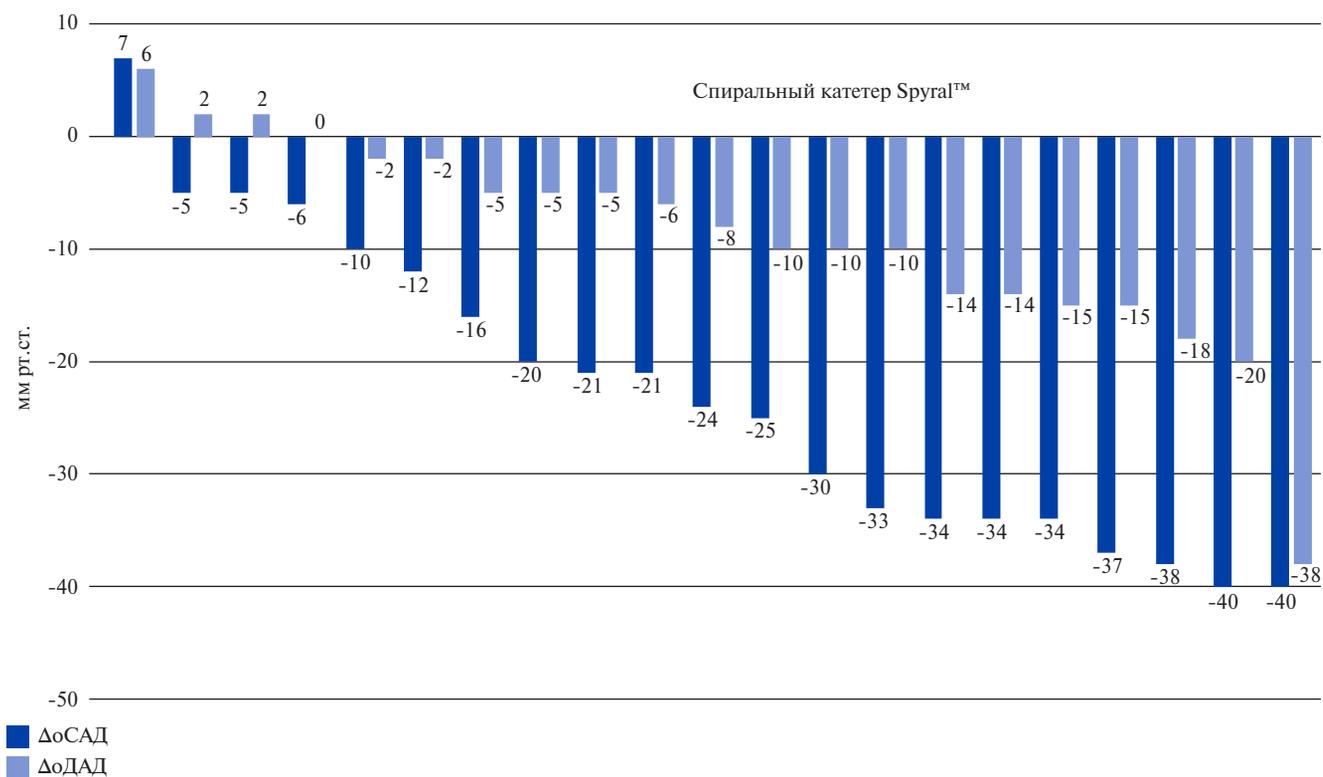
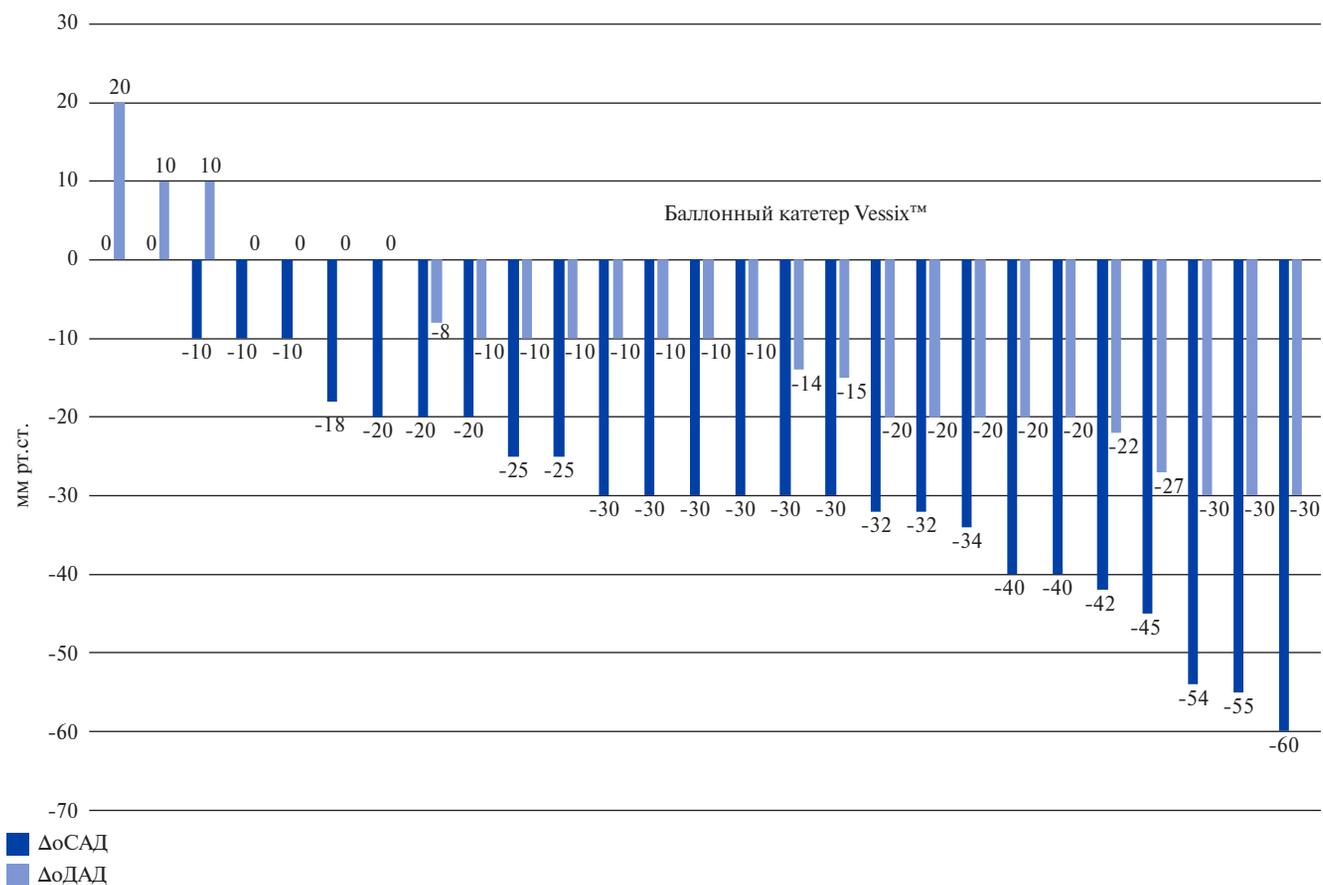
Ни у одного из пациентов в течение 48 ч после выполнения РЧ РД не развилось контраст-индуцированного острого повреждения почек; в среднем динамика значений креатинина сыворотки составила $-0,6$ мкмоль/л (95% доверительный интервал (ДИ) $(-3,97; 2,78)$) и не различалась между пациентами в обеих группах (рис. S1 Дополнительных материалов).

К моменту выписки средние показатели САД составляли $130 [120; 140]$ мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) $83 [80; 90]$ мм рт.ст., что было ниже на -28 мм рт.ст. (95% ДИ $(-23; -32)$) и на -10 (95% ДИ $(-14; -7)$), чем в момент отбора в исследование. При этом статистически значимых различий между пациентами двух групп не было выявлено: Δ офисного САД составила -29 и -23 мм рт.ст. ($p=0,177$) и Δ офисного ДАД составила -11 и -9 мм рт.ст. ($p=0,472$) групп катетеров Vessix™ и Spyral™, соответственно (рис. 1). На рисунке 2 продемонстрировано, что у подавляющего большинства пациентов (74% пациентов в группе баллонного катетера и 81% пациентов в группе спирального катетера) значения САД и ДАД были ниже, чем при отборе. Лишь у нескольких пациентов в обеих группах не было замечено динамики САД и ДАД, у единичных индивидов отмечалось

некоторое повышение АД в пределах 10 мм рт.ст. При качественной оценке это были пациенты с резистентной, но “мягкой” и не длительно существующей АГ в возрасте ниже среднего арифметического значения.

На момент выписки из стационара у 27 пациентов зарегистрирована нормализация показателей офисного САД (<140 мм рт.ст.). Хотя, как и было указано ранее, практически у всех пациентов удалось добиться снижения САД, в группе пациентов-“ответчиков” (условное обозначение группы пациентов, достигших целевого САД) ожидаемо офисные показатели снизились заметнее, в среднем на -17 мм рт.ст. (95% ДИ $(-24; -10)$, $p<0,001$), чем у пациентов без достижения целевого офисного САД. Однако столь же значимой динамики офисного ДАД нами не было выявлено (различия средних -6 мм рт.ст., 95% ДИ $(-13; 1)$, $p=0,07$). Что касается базовых показателей, для группы “ответчиков” были характерны: более низкие показатели офисного ДАД и меньший объем использованного контрастного препарата, в этой группе было отчетливо меньше пациентов с СД (лишь 4 пациента), но больше курильщиков ($n=16$). Все остальные категориальные и количественные переменные не отличались от таковых в группе нереспондеров.

Корреляционные связи были найдены для переменной Δ офисного САД со следующими показателями: исходные показатели офисного САД, факт диагностированного ранее СД тип 2, исходный уровень глюкозы. В процессе поиска других возможных предикторов (методом простой линейной регрессии) к вышеуказанным были добавлены следующие: принадлежность к группе лечения, наличие изолированной систолической АГ, возраст, объем использованного контрастного препарата и исходный



уровень общего холестерина сыворотки (табл. S1 Дополнительных материалов).

Результаты множественной линейной регрессии представлены в таблице 2. Исходя из полученных результатов у пациентов с более высокими показателями офисного САД на момент отбора, Δ этих значений оказалась значительно больше после выполнения РЧ РД. Неблагоприятным прогностическим фактором стал исходный уровень глюкозы крови натощак: при увеличении этого показателя на 1 ммоль/л Δ офисного САД становилась меньше на 5,3 мм рт.ст. ($p < 0,002$) Неожиданным предиктором непосредственного успеха РЧ РД стал факт активного употребления табака: у пациентов-активных курильщиков после вмешательства степень снижения офисного САД была на 8 мм рт.ст. больше (-32 vs -24 мм рт.ст., $p < 0,045$). Данный фактор оставался значимым при учете двух уже описанных непрерывных переменных (рис. S2 Дополнительных материалов). Исходно группы также отличались по доле пациентов-курильщиков (11 пациентов в группе Vessix™ vs 3 пациентов в группе Spyrat™, уровень значимости пограничный — $p = 0,045$). Динамика показателей офисного САД не отличалась между некурящими пациентами и курильщиками в общей группе ($n = 48$; $p = 0,066$), но имела определенное значение при подгрупповом анализе: Δ САД -23 vs -21 мм рт.ст. ($p = 0,840$) в группе Spyrat™ и -24 vs -35 мм рт.ст. ($p = 0,019$) в группе Vessix™ в подгруппах некурящих и курильщиков, соответственно. Таким образом, факт активного употребления табака стал значимым индикатором в мультивариантном регрессионном анализе.

На основании результатов, полученных при множественном регрессионном анализе, скорректированные (по исходным показателям офисного САД и уровня глюкозы крови натощак, но без учета факта курения) динамика офисных показателей САД к моменту выписки составила для пациентов обеих групп -26 мм рт.ст. (95% ДИ (-29 ; -23)).

Пациенты обеих групп принимали в среднем 4 антигипертензивных препарата (от 3 до 7), при этом ожидаемо основу АГТ составили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (31%) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (69%). Среди больных, получавших диуретическую терапию (92% из-за 3 пациентов в группе спирального катетера, которым были назначены антагонисты минералокортикоидных рецепторов), практически в 3 раза чаще препаратами выбора оказывались тиазидные/тиазидоподобные диуретики, нежели петлевые (31 и 13 пациентов, соответственно). В исследуемой когорте пациентов блокаторы медленных кальциевых каналов (дигидропиридиновый ряд) были назначены и принимались 83% участников. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) были назначены 31 пациенту (65%).

Таблица 2

Результаты анализа множественной линейной регрессии

Зависимая переменная — Δ офисного САД			
R ² итоговой модели 0,452			
Предиктор	Коэф. β	СКО	p-значение
Исходное офисное САД	-0,48	0,15	0,003
Исходный уровень глюкозы	5,28	1,62	0,002
Статус курения			
Да vs нет	-7,95	3,84	0,045

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, СКО — средне-квадратичное отклонение.

Обсуждение

В данном исследовании мы представляем исходные характеристики пациентов, которым была проведена РЧ РД с применением мультиэлектродных катетерных систем баллонного и спирального типов. Сосредоточились на описании раннего послеоперационного периода: представлены данные о возникших сосудистых осложнениях, подтверждена безопасность процедуры в отношении функции почек. Мы также описали непосредственные гемодинамические результаты процедуры и нашли факторы, оказывающие наибольшее влияние на снижение САД в раннем постпроцедурном периоде (до 6 сут.).

Когорта участников была представлена в основном пациентами с метаболическим синдромом умеренного-высокого сердечно-сосудистого риска, высока доля участников с ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена. В большинстве случаев у пациентов с хронической болезнью почек диагноз устанавливался за счет выраженной альбуминурии, но больных с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в группах не было. Этот уровень считается в настоящее время критическим для включения пациентов с резистентной АГ в исследования с применением РД, хотя некоторые исследователи, наоборот, видят в этой субпопуляции больных перспективу в части более выраженного эффекта процедуры [26]. Типичный “портрет” нашего участника двух серий процедур в целом соответствует таковому пациента с резистентностью к проводимой терапии в крупных [5] и локальных отечественных [27] эпидемиологических срезах, а также в проектах по РД за рубежом и в России [19].

Ранее наша исследовательская команда более подробно останавливалась на интрапроцедурных особенностях РЧ РД с катетерами II поколения и перипроцедурных осложнениях. Были, в частности, описаны случаи локального спазма ствола и ветвей ПА при нанесении РЧ воздействий, которые разрешались после интраартериального орошения участков спазмированного сосуда нитроглицерином и верапа-

милом [23]. В раннем послеоперационном периоде кроме эпизодов непреднамеренного повреждения ствола и ветвей бедренной артерии, также наблюдался 1 случай линейной диссекции ПА в группе баллонного катетера. В плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях указывается на общую безопасность РД. В регистровом исследовании в г. Гейдельберг (Германия), так же как и в нашем, после РД в основном возникали осложнения в месте сосудистого доступа (у 3 пациентов из 63) [28]. Встречаются и казуистические события. Например, был описан редкий (1 на 153 процедуры) случай формирования двухстороннего стеноза ПА после РД [29]. Уместно упомянуть о низкой чувствительности ультразвукового метода при обнаружении субклинических поражений ПА в послеоперационном периоде [30-32]. Хорошо известно, что атеросклеротическое поражение после повреждения эндотелия может прогрессировать медленно до клинически очевидных проявлений. Хотя по-прежнему необходимы более обширные данные о долгосрочной безопасности РД с при многочисленных РЧ воздействиях, нами ранее было показано, что ни у одного из пациентов (n=22), которым процедура выполнялась одноэлектродным катетером, спустя 5-8 лет не возникло локального клинически значимого поражения ПА [33].

Нами было продемонстрировано отсутствие ухудшения фильтрационной функции почек в раннем послеоперационном периоде. Хотя ранее мы сообщали о феномене J-образной кривой в отношении снижения фильтрационной функции почек в отдаленном послеоперационном периоде (свыше 3 лет) среди небольшого числа резистентных гипертензивных пациентов с выраженным снижением офисного АД (Δ САД >30 мм рт.ст.) [34], в текущем проекте, с учетом срока наблюдения, можно говорить лишь об отсутствии острого повреждения почек (в т.ч. контраст-индуцированного) в первые двое суток после вмешательства. Отсутствие сколько-нибудь значимой динамики креатинина сыворотки и, следовательно, рСКФ было продемонстрировано и немецкой группой авторов в одном из ранних исследований с использованием катетера Symplicity Flex™ (Ardian™) [35].

В данной работе мы показали, насколько выраженным может быть снижение клинического АД с использованием мультиэлектродных катетерных систем даже в течение короткого периода наблюдения, составившего меньше недели. Более половины пациентов в каждой из групп покинули стационар со значительно более низкими показателями АД, чем изначально. Нужно подчеркнуть, что исследований, в которых оценивается эффективность РД в течение столь короткого промежутка времени, остается крайне мало. Так называемые “острые” эффекты РЧ

РД зачастую важнее в экспериментальных исследованиях на животных [36], в клинических же исследованиях с участием людей редко сообщается динамика показателей АД раньше 2 мес. после процедуры [37]. Первый мировой опыт применения мультиэлектродных систем в исследовании EnligHTN I (n=46) в 2014г также завершился сообщением о годичной динамике клинического и мониторного АД [38]. Однако важно сообщать и о кратковременном эффекте процедур РД; мы считаем, что позитивные изменения в статусе АД еще на этапе нахождения в стационаре будут сказываться на поведении пациентов за пределами лечебного учреждения, а инициальный гипотензивный эффект можно будет сравнивать с более отдаленным. В России постепенно появляются такие работы. В исследовании Зюбановой И. В. и др. в разнородной группе пациентов (n=48), которым была выполнена РЧ РД, снижение суточного САД у пациентов-“ответчиков” было в среднем на 7 мм рт.ст. ниже через неделю, чем в подгруппе “нон-респондеров” (-11 vs -4 мм рт.ст.); это неравенство сохранилось и через 2 года после процедуры, оказавшись еще более значимым (-24 vs +7 мм рт.ст., $p < 0,0001$) [39].

В нашем предыдущем исследовании отдаленных результатов выполнения РЧ РД с униполярным или одноэлектродным катетером мы показали, что лишь исходный уровень офисного САД значимо ассоциировался с амплитудой его снижения после процедуры РД, таким образом, что чем выше САД было в базальных условиях, тем сильнее оно снижалось после процедуры. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в оригинальных исследованиях, и в международном регистровом исследовании Global SYMPLICITY Registry [40]. Так как исходные показатели АД играют роль (если не определяющую, то значительную) в подавляющем количестве исследований, касающихся РД, эксперты Европейского общества по диагностике и лечению АГ сочли нужным в своем согласительном документе [20] напомнить о законе Wilder о начальном значении, который гласит, что “направление реакции функции тела на любой агент в значительной степени зависит от начального уровня этой функции” [41]. Использование большого числа количественных и качественных переменных, тестирование различных регрессионных моделей позволило нам обойти ограничения этого постулата.

Обнаруженная закономерность и краткосрочный эффект по снижению офисного САД после процедуры РЧ РД у пациентов с более высоким исходным уровнем глюкозы крови натощак в целом согласуется с представлением о том, что метаболические расстройства, в частности, ожирение и СД, ассоциируются с *de novo* АГ и резистентностью к АГТ [42, 43], а значит потенциально могут снижать и эф-

фективность вмешательства. Вместе с тем, полученные нами результаты внушают и оптимизм: если уровень глюкозы натощак невысок, даже при наличии СД мы вправе рассчитывать по крайней мере на краткосрочную результативность процедуры. Необходимым мы считаем оценку этой связи в нашей когорте пациентов в более отдаленном периоде, потому как исследователи из Европы сообщают противоречивые результаты: если в польском регистре пациентов RDN-POL [44] более высокий уровень гликемии натощак и наличие в анамнезе СД являлись независимыми предикторами снижения 24-часового АД через 3-12 мес., то в недавнем анализе немецкой базы данных пациентов после РЧ РД, чем ниже было исходное значение гликированного гемоглобина, тем выше была вероятность успеха процедуры спустя 6 мес. [45].

В особом внимании нуждается и выявленный нами феномен более заметного снижения офисного САД после процедуры среди курильщиков по сравнению с некурящими пациентами, при том что исходные показатели САД не отличались в зависимости от статуса курения. Не отрицая негативного влияния курения на состояние сердечно-сосудистой системы и признавая курение прогностически неблагоприятным фактором риска, мы полагаем, что данный эффект краткосрочного снижения САД после вмешательства можно было бы объяснить депривацией курения на время госпитализации пациентов в клинику. Поэтому при дальнейшем наблюдении этот гемодинамический эффект может быть девальвирован. Это предположение небезосновательно. Из всех исследований, только в Global SYMPPLICITY Registry статус курения стал значимым и негативным предиктором динамики АД: хотя этот качественный параметр не показал значимости спустя 6, 12 и 24 мес., у курящих (на момент выполнения РД) пациентов уровень клинического и суточного САД через 36 мес. наблюдения был значимо выше, чем у больных, не употреблявших табачные изделия [40].

Ограничения исследования. Ожидаемые ограничения данного исследования связаны с относитель-

но малой выборкой, отсутствием плацебо-/sham-контроля, крайне небольшой продолжительностью наблюдения за прооперированными пациентами. Также по сравнению с большинством современных проектов по РД, отсутствие подтверждения динамики офисных показателей АД среднесуточными (согласно повторному СМАД) является недостатком. Кроме этого, протоколом двух серий исследований не предусматривалась исходная оценка качества жизни.

При планировании наших будущих проектов мы будем стремиться к преодолению некоторых из ограничений: проведением сравнительного анализа одно- и мультиэлектродных систем РЧ РД с использованием данных мониторингового АД, формированием псевдоконтрольных групп сравнения пациентов с резистентной АГ, наблюдением за больными в течение более длительного срока (от 1 года и более), а также оценкой динамики проводимой АГТ и приверженности к ней.

Заключение

РЧ симпатическая денервация ПА с применением новых многоконтактных баллонного и спирального катетеров характеризуется большим количеством точек воздействия, большей продолжительностью самой процедуры, обладает удовлетворительным профилем безопасности.

Были выявлены выраженные краткосрочные гемодинамические эффекты, а также найдены новые, влияющие на динамику САД факторы, помимо базальных его значений: исходный уровень глюкозы венозной крови натощак и статус курения.

Проводимые в настоящее время исследования направлены на подтверждение влияния этих факторов при проспективном наблюдении пациентов, а также в рамках сравнительного анализа с группами исторически более “ранних” катетерных систем и с группами контроля.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом Минобрнауки: конкурс МК-2020, соглашение № 075-15-2020-381.

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Carey RM, Whelton PK. New findings bearing on the prevention, detection and management of high blood pressure. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36:429-35. doi:10.1097/HCO.0000000000000864.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens*. 2018;72:e53-90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084.
6. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Renal denervation achieved by endovascular delivery of ultrasound in RADIANCE-HTN SOLO or by radiofrequency energy in SPYRAL HTN-OFF and SPYRAL-ON lowers blood pressure. *Blood Press*. 2018;27:185-7. doi:10.1080/08037051.2018.1486178.
7. Waksman R, Barbash IM, Chan R, et al. Beta radiation for renal nerve denervation: initial feasibility and safety. *EuroIntervention*. 2013;9:738-44. doi:10.4244/EIJV9I6A118.

8. Fischell TA, Ebner A, Gallo S, et al. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:589-98. doi:10.1016/j.jcin.2015.11.041.
9. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:932-4. doi:10.1056/NEJMc0904179.
10. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertens.* 2011;57:911-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
11. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2976-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880.
12. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
13. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J.* 2017;38:3272-81. doi:10.1093/eurheartj/ehx215.
14. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, et al. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1331-42. doi:10.1007/s00392-019-01468-0.
15. Sharp TE, Lefler DJ. Renal Denervation to Treat Heart Failure. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:39-58. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-093431.
16. Zhang W, Zhou Q, Lu Y, et al. Renal Denervation Reduced Ventricular Arrhythmia After Myocardial Infarction by Inhibiting Sympathetic Activity and Remodeling. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009938. doi:10.1161/JAHA.118.009938.
17. Ott C, Mahfoud F, Mancia G, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(2):304-10. doi:10.1093/ndt/gfab154.
18. Liang B, Zhao Y-X, Gu N. Renal Denervation for Resistant Hypertension: Where Do We Stand? *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:83. doi:10.1007/s11906-020-01094-6.
19. Danilov NM, Agaeva RA, Matchin YG, et al. Russian medical society on arterial hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2020;17(4):7-18. (In Russ.) Данилов Н.М., Агаева Р.А., Матчин Ю.Г. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией. *Системные гипертензии.* 2020;17(4):7-18. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200398.
20. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens.* 2021;39:1733-41. doi:10.1097/HJH.0000000000002933.
21. Agaeva RA, Danilov NM, Shchelkova GV, et al. Clinical case: multi-electrode renal denervation for treatment in patient with resistant hypertension. *Kardiologicheskii Vestnik.* 2017;12(2):76-9. (In Russ.) Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Клинический случай: применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультieleктродным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертонии. *Кардиологический Вестник.* 2017;12(2):76-9.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
23. Vakhrushev AD, Emelyanov IV, Lebedev DS, et al. Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(5):543-51. (In Russ.) Вахрушев А.Д., Емельянов И.В., Лебедев Д.С. и др. Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность. *Артериальная Гипертензия.* 2020;26(5):543-51. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551.
24. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:179-84. doi:10.1159/000339789.
25. Bobkova IN, Vatazin AV, Vetchinnikova ON, et al. Clinical practice guidelines. "Chronic kidney disease (CKD) in adults". (In Russ.) Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. и др. Клинические рекомендации "Хроническая болезнь почек (ХБП)". <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf> (23.11.2021).
26. Sanders MF, Blankestijn PJ. Chronic kidney disease as a potential indication for renal denervation. *Front Physiol.* 2016;7:220. doi:10.3389/fphys.2016.00220.
27. Ionov MV, Emelyanov IV, Rotar OP, et al. Risk profile and antihypertensive treatment efficacy in patients referred to the cardiological centre: post-hoc analysis. *Translational Medicine.* 2017;4(4):5-13. (In Russ.) Ионоу М.В., Емельянов И.В., Ротарь О.П. и др. Оценка профиля риска, объема проводимой антигипертензивной терапии и ее эффективности среди пациентов кардиологического центра: ретроспективный анализ. *Трансляционная Медицина.* 2017;4(4):5-13. doi:10.18705/2311-4495-2017-4-4-5-13.
28. Vogel B, Kirchberger M, Zeier M, et al. Renal sympathetic denervation therapy in the real world: results from the Heidelberg registry. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:117-24. doi:10.1007/s00392-013-0627-5.
29. Jaén Águila F, Mediavilla García JD, Molina Navarro E, et al. Bilateral Renal Artery Stenosis After Renal Denervation. *Hypertension.* 2014;63:e126-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03065.
30. Harvin HJ, Verma N, Nikolaidis P, et al. ACR Appropriateness Criteria® Renovascular Hypertension. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:S540-9. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.040.
31. Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS, et al. Extended renal artery denervation is associated with artery wall lesions and acute systemic and pulmonary hemodynamic changes: a sham-controlled experimental study. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:8859663. doi:10.1155/2020/8859663.
32. Vakhrushev AD, Condori Leonardo HI, Goncharova NS, et al. Pulmonary and systemic hemodynamics following multielectrode radiofrequency catheter renal denervation in acutely induced pulmonary arterial hypertension in swine. *BioMed Res Int.* 2021;2021:4248111. doi:10.1155/2021/4248111.
33. Ionov MV, Emelyanov IV, Yudina YuS, et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(3):318-32. (In Russ.) Ионоу М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С. и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертонией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная Гипертензия.* 2021;27(3):318-32. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.
34. Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV, et al. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(1):94-106. (In Russ.) Панарина С.А., Юдина Ю.С., Ионоу М.В. и др. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. *Артериальная Гипертензия.* 2020;26(1):94-106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106.
35. Ott C, Janka R, Schmid A, et al. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1195-201. doi:10.2215/CJN.08500812.
36. Liu D, Wang J, Hu H, et al. The Effects of Renal Nerve Denervation on Blood Pressure and Target Organs in Different Hypertensive Rat Models. *Int J Hypertens.* 2021;2021:e8615253. doi:10.1155/2021/8615253.
37. Liang B, Liang Y, Li R, et al. Effect of renal denervation on long-term outcomes in patients with resistant hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:117. doi:10.1186/s12933-021-01309-3.
38. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: 12-month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multielectrode ablation system. *Hypertens.* 2014;64:565-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03605.
39. Zyubanova IV, Falkovskaya AY, Mordovin VF, et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologia.* 2021;61(8):32-9. (In Russ.) Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертонией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология.* 2021;61(8):32-9. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1556.
40. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2019;40:3474-82. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
41. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J.* 2015;36:576-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu467.
42. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology. *Int J Hypertens.* 2013;2013:e230868. doi:10.1155/2013/230868.
43. Solini A, Zoppini G, Orsi E, et al. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens.* 2014;32:2401-10. doi:10.1097/HJH.0000000000000350.
44. Kądziała J, Prejbisz A, Kostka-Jeziorny K, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycaemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry). *Kardiol Pol.* 2016;74:961-8. doi:10.5603/KP.a2016.0058.
45. Schmieder R, Delles C, Lauder L, et al. Predictors of blood pressure response after renal denervation beyond pretreatment blood pressure. *European Heart Journal.* 2021;42(Supplement_1):ehab724.2379. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2379.

Дополнительные материалы

Методика проведения СМАД

Пациент приглашался в клинику в утренние часы (с 08.00 до 11.00) после принятых утренних препаратов (если такие имелись). Пациенту не рекомендовалось прибывать в клинику натощак. Проводилось однократное измерение офисного АД. Затем пациенту на недоминантную руку устанавливалась соответствующая окружности плеча манжета. Стандартный график измерений предусматривался в дневные часы каждые 15 мин и в ночные часы каждые 20 мин в течение как минимум 24 ч.

Заранее предусматривались следующие интервалы сна-бодрствования: с 06.00 до 22.00. Каждый пациент получал стандартный “дневник пациента”, где следовало указывать точные часы отхода ко сну и пробуждения, а также приема препаратов, симптоматики и активности. При расшифровке результатов СМАД указанные пациентами временные рамки учитывались для расчета показателей. Результаты СМАД считались валидными, если $\geq 80\%$ измерений были успешными, а также если не менее 20 из них были получены во время бодрствования и 7 во время ночного сна.

Таблица S1

Результаты анализа простой линейной регрессии
для поиска возможных предикторов
изменения офисного САД

Зависимая переменная — Δ офисного САД			
Предиктор	Коэф. β	СКО	p-значение
Статус курения			
Да vs нет	-8,61	4,57	0,066
Дислипидемия			
Нет vs да	-0,911	4,45	0,839
Сахарный диабет 2 типа			
Да vs нет	9,64	4,52	0,038
Группа			
Spyral™ — Vessix™	5,83	4,26	0,177
ИСАГ			
Да vs нет	8,26	5,16	0,116
Пол			
Женщина vs мужчина	0,1000	4,37	0,982
Возраст	0,214	0,160	0,187
Длительность АГ	-0,0566	0,207	0,786
Исходное офисное САД	-0,600	0,163	<0,001
Исходное 24-ч САД	-0,0662	0,126	0,602
Исходное дневное САД	-0,0817	0,125	0,520
Исходное ночное САД	-0,00669	0,122	0,957
Исходная ЧСС	0,0278	0,208	0,894
Индекс массы тела	-0,306	0,458	0,508
Диаметр правой ПА	0,158	1,88	0,933
Диаметр левой ПА	0,128	1,90	0,947
Усредненный RRI	13,9	34,2	0,687
Исходное количество АГП	2,15	1,90	0,263
Количество РЧ аблаций	0,292	0,258	0,263
Объем контрастного препарата	0,0571	0,0426	0,187
Исходная ФВЛЖ	0,0614	0,560	0,913
Исходный ИММ ЛЖ	0,0324	0,0670	0,631
Исходный креатинин	-0,0500	0,0855	0,562
Послеоперационный уровень креатинина	-0,0122	0,0848	0,886
Исходная рСКФ	-0,00725	0,115	0,950
Исходный уровень глюкозы	6,13	1,66	<0,001
Исходный уровень альбуминурии	0,00235	0,0110	0,832
Исходный уровень ОХС	-2,67	2,00	0,190
Исходный уровень ХС-ЛНП	-0,800	2,65	0,765

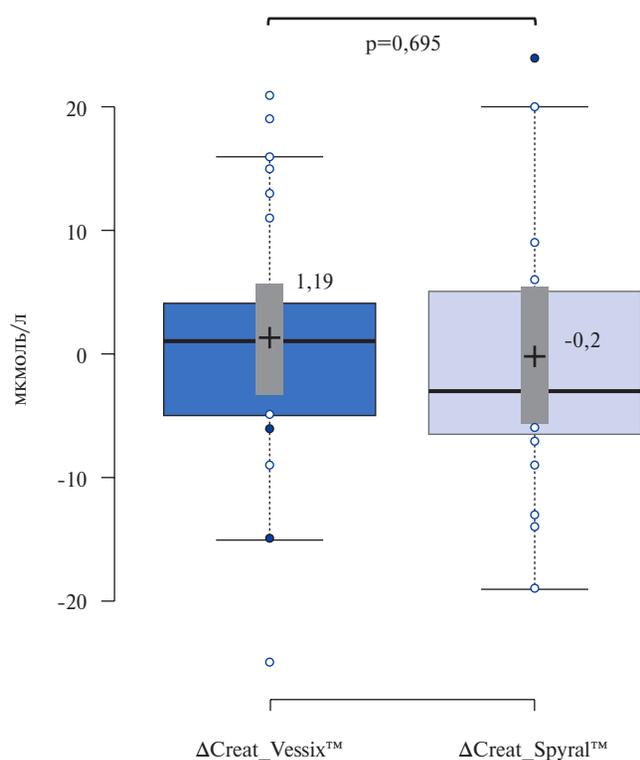


Рис. S1. Различия в динамике уровня сывороточного креатинина (в мкмоль/л) между двумя группами (в зависимости от типа используемого катетера — баллонного или спирального) в пределах 48 ч после проведения РЧ катетерной аблации симпатических почечных нервов.

Примечание: Δ уровня сывороточного креатинина не достигла клинической значимости и статистической значимости ни в одной из групп.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ОХС — общий холестерин сыворотки, ПА — почечная артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РЧ — радиочастотный, САД — систолическое артериальное давление, СКО — среднеквадратичное отклонение, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка (по Simpson), ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, RRI — почечный резистивный индекс.

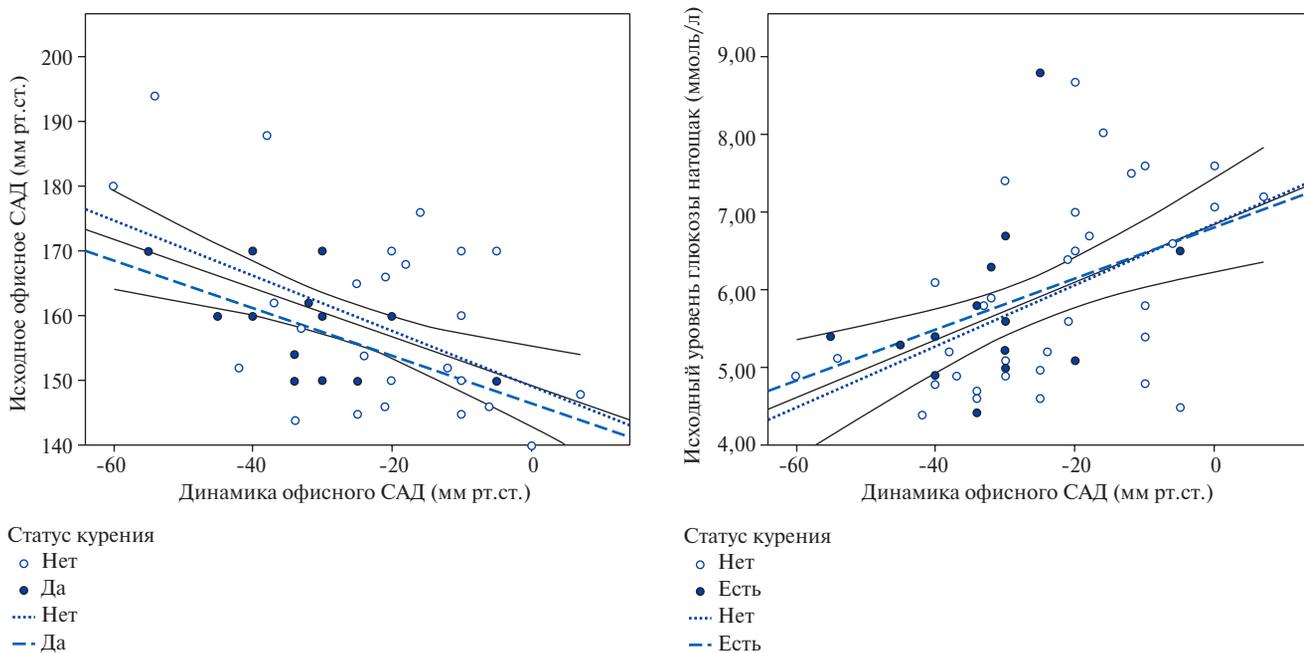


Рис. S2. Точечные диаграммы зависимости динамики офисного САД (с наложенными регрессионными прямыми и их 95% ДИ) от переменных, выбранных в результате множественной линейной регрессии.

Сокращение: САД — систолическое артериальное давление.



Транскатетерная пластика митрального клапана по методу “край-в-край” у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования “MitraClip Russia”)

Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Кучин И. В., Саидова М. А., Колегаев А. С., Макеев М. И., Саличкин Д. В., Лепилин П. М., Марголина А. А., Бойцов С. А., Акчурин Р. С.

Цель. Изучить непосредственные и ближайшие результаты транскатетерной пластики митрального клапана по методу “край-в-край” с использованием клипсы на створки митрального клапана MitraClip NT с системой установки у пациентов с митральной регургитацией (МР) тяжелой степени в рамках регистрационного проспективного одноцентрового исследования “MitraClip Russia”.

Материал и методы. В исследование включили 16 пациентов, 10 мужчин, 6 женщин, средний возраст 70,1±2,1 лет, средний Euroscore II — 6,90±5,56%, STS — 6,33±3,94%.

Непосредственный технический успех процедуры определяли как успешное осуществление доступа, доставки и извлечения устройства, и адекватное позиционирование клипсы (клипс) с уменьшением степени МР до 2 и ниже без необходимости в повторном вмешательстве, связанном с устройством или процедурой.

Результаты. Непосредственный технический успех был достигнут у всех больных. Среднее количество имплантированных клипс на 1 пациента — 1,7. У 1 пациента (6,3%) диагностировано прикрепление клипсы к одной створке митрального клапана, что потребовало незапланированной имплантации второй клипсы. Госпитальная летальность составила 6,3%: у пациентки 92 лет на 3 сут. после операции произошла внезапная остановка кровообращения с последующей комой, полшарным ишемическим инсультом и смертью на 6 сут. На вскрытии диагностирован ятрогенный дефект межпредсердной перегородки. При контрольном эхокардиографическом исследовании на 10 и 30 сут. после операции у 15 пациентов отмечено значительное уменьшение степени МР, при этом остаточная МР 3 степени не встречалась ни у одного больного.

Заключение. Транскатетерная пластика митрального клапана с использованием устройства MitraClip является малоинвазивным методом коррекции тяжелой симптомной митральной недостаточности (дегенеративной и функциональной). Результаты операции демонстрируют высокую непосредственную эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациентов высокого хирургического риска. На основании анализа причин летального исхода авторы делают вывод о необходимости включить исходную легочную гипертензию выше 75 мм рт.ст. в число относительных противопоказаний к использованию метода трансептальной пластики митрального клапана. Ограничениями данного исследования является малый объем выборки и короткий период наблюдения.

Ключевые слова: транскатетерная пластика митрального клапана, дегенеративная митральная регургитация, функциональная митральная регургитация.

Отношения и деятельность. Спонсором исследования является компания Abbott (США).

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04350372.

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Имаев Т. Э. — сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., г.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5736-5698, Комлев А. Е.* — кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6908-7472, Кучин И. В. — сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7691-9185, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Колегаев А. С. — к.м.н., н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5054-1310, Макеев М. И. — врач ультразвуковой диагностики отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-4779-5088, Саличкин Д. В. — сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6121-3064, Лепилин П. М. — сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2979-2542, Марголина А. А. — анестезиолог-реаниматолог, к.м.н., с.н.с. лаборатории анестезиологии и защиты миокарда отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4243-4686, Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Акчурин Р. С. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2105-8258.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pentatonika@bk.ru

ДМР — дегенеративная митральная регургитация, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса, ФМП — функциональная митральная регургитация, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 14.09.2021

Рецензия получена 29.10.2021

Принята к публикации 12.11.2021



Для цитирования: Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Кучин И. В., Саидова М. А., Колегаев А. С., Макеев М. И., Саличкин Д. В., Лепилин П. М., Марголина А. А., Бойцов С. А., Акчурин Р. С. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу “край-в-край” у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования “MitraClip Russia”). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2):4689. doi:10.15829/1560-4071-2022-4689

Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation: data from the MitraClip Russia Trial

Imaev T. E., Komlev A. E., Kuchin I. V., Saidova M. A., Kolegaev A. S., Makeev M. I., Salichkin D. V., Lepilin P. M., Margolina A. A., Boytsov S. A., Akchurin R. S.

Aim. To study the immediate and short-term outcomes of transcatheter mitral valve edge-to-edge repair with the MitraClip NT in patients with severe mitral regurgitation as part of the MitraClip Russia prospective single-center study.

Material and methods. The study included 16 patients (men, 10; women, 6) with mean age of 70,1±2,1 years (mean Euroscore II, 6,90±5,56%; STS, 6,33±3,94%).

Immediate technical success was defined as successful access, delivery, and removal of the device, and adequate placing the clip(s) to reduce the mitral regurgitation to grade 2 or below without the need for device- or procedure-related reintervention.

Results. Immediate technical success was achieved in all patients. The average number of implanted clips per 1 patient was 1.7. In 1 patient (6,3%), a clip was attached to one mitral leaflet, which required a non-scheduled implantation of a second clip. In-hospital mortality was 6,3%: a 92-year-old patient on the 3rd day after the operation had a sudden cardiac arrest followed by coma, hemispheric ischemic stroke and death on the 6th day. An autopsy revealed an iatrogenic atrial septal defect.

Echocardiography performed on the 10th and 30th day after surgery showed a decrease in mitral regurgitation grade in 15 patients, while grade 3 residual mitral regurgitation did not reveal in any patient.

Conclusion. Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair with the MitraClip is a minimally invasive method for treating severe symptomatic mitral regurgitation (degenerative and functional). The results demonstrate high immediate efficacy and an acceptable safety profile in high surgical risk patients. Based on the analysis of death causes, the authors conclude that it is necessary to include initial pulmonary hypertension above 75 mm Hg as a relative contraindication to this procedure. The study limitations are the small sample size and short follow-up period.

Keywords: transcatheter mitral valve repair, degenerative mitral regurgitation, functional mitral regurgitation.

Relationships and Activities. The sponsor of the study is Abbott (USA).

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04350372.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Imaev T.E. ORCID: 0000-0002-5736-5698, Komlev A.E.* ORCID: 0000-0001-6908-7472, Kuchin I.V. ORCID: 0000-0001-7691-9185, Saidova M.A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Kolegaev A.S. ORCID: 0000-0002-5054-1310, Makeev M.I. ORCID: 0000-0002-4779-5088, Salichkin D.V. ORCID: 0000-0002-6121-3064, Lepilin P.M. ORCID: 0000-0003-2979-2542, Margolina A.A. ORCID: 0000-0003-4243-4686, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Akchurin R.S. ORCID: 0000-0002-2105-8258.

*Corresponding author:
pentatonika@bk.ru

Received: 14.09.2021 **Revision Received:** 29.10.2021 **Accepted:** 12.11.2021

For citation: Imaev T.E., Komlev A.E., Kuchin I.V., Saidova M.A., Kolegaev A.S., Makeev M.I., Salichkin D.V., Lepilin P.M., Margolina A.A., Boytsov S.A., Akchurin R.S. Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation: data from the MitraClip Russia Trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4689. doi:10.15829/1560-4071-2022-4689

Митральная регургитация (МР) может развиваться в результате либо дегенеративного поражения створок митрального клапана (МК) — дегенеративная МР (ДМР), либо патологического расширения левого желудочка (ЛЖ) — функциональная МР (ФМР). При ДМР сам аппарат МК скомпрометирован пораженными створками, хордами и т.д. Напротив, ФМР обычно ассоциируется с кардиомиопатией (чаще ишемической этиологии), при этом типе МР является вторичной по отношению к дисфункции ЛЖ. В обоих случаях отмечается нарушение кооптации створок и обратный ток крови из ЛЖ в левое предсердие.

Согласно существующим рекомендациям, хирургическая реконструкция (пластика) является предпочтительным вариантом лечения при ДМР. Показания к инвазивному лечению ФМР не столь однозначны по причине высокой частоты послеоперационных рецидивов МР и отсутствия достоверных доказательств положительного влияния коррекции ФМР на долгосрочную выживаемость [1]. Наибольшую сложность представляет группа пациентов с МР тяжелой степени и высоким или неприемлемым хирургическим риском открытой операции. Для лечения тяжелой МР у таких больных был предложен метод транскатетерной пластики МК, представляющий собой эндоваскулярный аналог шовной пластики “край-в-край” по Alfieri. Суть метода заключается в сближении сегментов передней и задней створок МК при помощи одной или более клипс, которые размещаются в митральную позицию посредством трансептальной пункции с заведением системы доставки.

Использование системы MitraClip одобрено в Европе для лечения пациентов высокого хирургиче-

ского риска с ДМР и ФМР с симптомной сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), сохраняющейся несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [2-4].

Целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности процедуры имплантации клипсы на створки МК MitraClip NT с системой установки в популяции пациентов из России для лечения недостаточности МК.

Материал и методы

Устройство доставки с клипсой на створки МК состоит из трех основных компонентов: доставляющий катетер, управляемый рукав-проводник и клипса MitraClip NT. Устройство доставки с клипсой на створки МК вводится в тело через катетер управляемый, который включает расширитель.

Клипса на створки МК MitraClip NT с системой установки представляет собой механическую клипсу одного размера, имплантируемую чрескожно (рис. 1).

Клипса MitraClip NT захватывает и соединяет створки МК, что приводит к фиксированному сближению створок МК на протяжении сердечного цикла. Клипса на створки МК MitraClip NT с системой установки устанавливается без необходимости остановки сердца или искусственного кровообращения. Имплантируемое устройство MitraClip NT изготовлено из нитинола (захват и пластинчатая пружина); полиэфирной ткани (покрытие захватов и зажимов), кобальт-хромового сплава и полипропиленовых трубок, которые обычно используются в сердечно-сосудистых имплантатах. Лапки устройства MitraClip



Рис. 1. Клипса MitraClip NT.

NT можно отрегулировать в любое положение: от полностью открытого, полностью инвертированного до полностью закрытого. Эти положения предназначены для того, чтобы устройство MitraClip NT могло захватить и приблизить створки МК с помощью элементов управления на рукоятке доставочного катетера. Устройство MitraClip NT можно блокировать, разблокировать, а также многократно открывать и закрывать. Захваты можно многократно поднимать или опускать.

Катетер управляемый состоит из многопросветного shaft с гидрофильным покрытием, радиоконтрастного концевой кольца, атравматического дистального мягкого наконечника и гемостатического клапана, расположенного на дистальном конце ручки. Катетер управляемый управляется и приводится в действие с помощью регулировочной ручки, расположенной на рукоятке. Четыре просвета, расположенные внутри стенки shaft катетера, обеспечивают каналы для кабелей, которые передают натяжение в дистальный конец, когда регулировочная ручка (+/-) поворачивается на рукоятке (рис. 2).

Комплектующие устройства, используемые с системой MitraClip NT, включают: 1) устройство стабилизирующее, 2) подъемник, 3) пластину-держатель. Стабилизирующее устройство — нестерильное устройство многоразового использования, которое необходимо очищать и стерилизовать перед каждым использованием. Подъемник и пластина-держатель используются за пределами стерильного поля в качестве устойчивой платформы для стабилизирующего устройства, на котором расположены устройство доставки с клипсой на створки МК MitraClip NT и катетер управляемый.

Дизайн исследования:

Mitraclip Russia (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04350372) — интервенционное проспективное

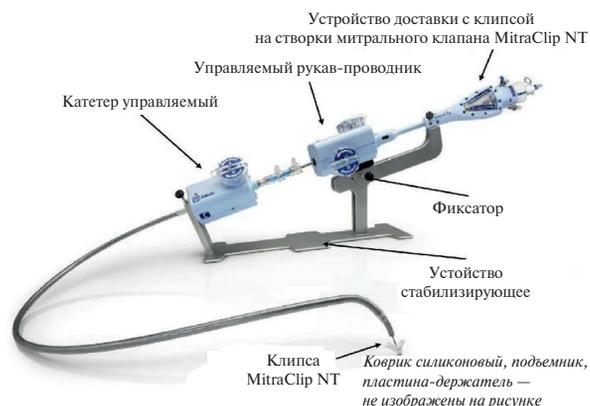


Рис. 2. Система доставки устройства MitraClip.



Рис. 3. Блок-схема клинического исследования.

Сокращения: ДМР — дегенеративная митральная регургитация, ФМР — функциональная митральная регургитация.

одноцентровое несравнительное исследование. Первичная конечная точка определялась как доля пациентов с успешно имплантированным устройством MitraClip NT на 30 сут. Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 3.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет или старше.
2. Симптоматическая умеренная или тяжелая (3+) или тяжелая МР (4+), хроническая ДМР или ФМР, определяемая на основании оценки с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ), полученной в течение 90 дней, или чреспищеводной ЭхоКГ, полученной в течение 180 дней до регистрации пациента.
3. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 30\%$.
4. Класс II, класс III или амбулаторный класс IV по классификации NYHA.

Таблица 1

Исходные демографические данные пациентов

	MitraClip NT (N=16)
Возраст на момент согласия участия в исследовании (лет)	
Среднее значение ± CO (n)	70,1±10,8 (16)
Медиана (Q1, Q3)	69,0 (62,0, 77,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(54, 92)
Пол при рождении	
Мужской пол	62,5% (10/16)
Женский пол	37,5% (6/16)
Рост (см)	
Среднее значение ± CO (n)	168,7±11,9 (16)
Медиана (Q1, Q3)	170,0 (160,0, 177,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(148, 192)
Масса тела (кг)	
Среднее значение ± CO (n)	81,3±21,1 (16)
Медиана (Q1, Q3)	81,5 (62,0, 91,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(60, 135)
Индекс массы тела (кг/м²)	
Среднее значение ± CO (n)	28,19±4,28 (16)
Медиана (Q1, Q3)	27,60 (25,20, 30,95)
Диапазон (минимум, максимум)	(21,5, 36,6)
Риск протезирования митрального клапана по шкале STS	
Среднее значение ± CO (n)	6,33±3,94 (16)
Медиана (Q1, Q3)	5,48 (2,75, 8,83)
Диапазон (минимум, максимум)	(1,84, 14,97)
Пациенты с риском протезирования митрального клапана STS ≥8%	43,8% (7/16)
EuroSCORE II (%)	
Среднее значение ± CO (n)	6,90±5,56 (16)
Медиана (Q1, Q3)	5,07 (2,56, 12,47)
Диапазон (минимум, максимум)	(0,94, 18,65)
BNP (пг/мл)	
Медиана (Q1, Q3)	332,30 (73,10, 911,40)
Диапазон (минимум, максимум)	(0,0, 1641,9)
NT-proBNP (пг/мл)	
Медиана (Q1, Q3)	1077,00 (783,20, 3499,00)
Диапазон (минимум, максимум)	(208,0, 9715,0)
Креатинин сыворотки (мг/дл)	
Среднее значение ± CO (n)	1,34±0,40 (16)
Медиана (Q1, Q3)	1,34 (1,07, 1,61)
Диапазон (минимум, максимум)	(0,67, 2,20)

Сокращения: CO — стандартное отклонение, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

5. Операция на МК считается затруднительной из-за риска хирургической смертности STS при замене МК ≥8% ИЛИ из-за наличия одного из следующих факторов риска:

- Фарфоровая аорта или подвижная атерома восходящей аорты;
- Средостение после облучения;
- Перенесенный медиастинит;
- Функциональная МР с ФВ ЛЖ <40%;
- Возраст старше 75 лет с ФВ ЛЖ <40%;

Таблица 2

Исходные данные ЭхоКГ
(оцененные исследовательским центром)

	MitraClip NT (N=16)
Митральная регургитация	
3+ (Средне-тяжелая)	43,8% (7/16)
4+ (Тяжелая)	56,3% (9/16)
Эффективная площадь регургитационного отверстия (см²)	
Среднее значение ± CO (n)	0,39±0,14 (16)
Медиана (Q1, Q3)	0,36 (0,31, 0,42)
Диапазон (минимум, максимум)	(0,25, 0,80)
Объем регургитации (мл/сокращение)	
Среднее значение ± CO (n)	53,6±9,0 (16)
Медиана (Q1, Q3)	52,5 (48,0, 59,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(40, 74)
Фракция регургитации (%)	
Среднее значение ± CO (n)	58,9±16,4 (15)
Медиана (Q1, Q3)	54,0 (45,0, 74,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(31, 84)
Площадь митрального клапана (см²)	
Среднее значение ± CO (n)	5,53±0,57 (16)
Медиана (Q1, Q3)	5,55 (5,15, 5,80)
Диапазон (минимум, максимум)	(4,4, 6,8)
Фракция выброса ЛЖ (%)	
Среднее значение ± CO (n)	46,1±12,0 (16)
Медиана (Q1, Q3)	47,0 (34,5, 52,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(30, 67)
Конечный систолический размер ЛЖ (см)	
Среднее значение ± CO (n)	4,47±0,91 (16)
Медиана (Q1, Q3)	4,55 (3,85, 5,20)
Диапазон (минимум, максимум)	(2,5, 5,8)
Конечный диастолический размер ЛЖ (см)	
Среднее значение ± CO (n)	6,05±0,77 (16)
Медиана (Q1, Q3)	6,10 (5,75, 6,50)
Диапазон (минимум, максимум)	(4,6, 7,4)
Конечный систолический объем ЛЖ (мл)	
Среднее значение ± CO (n)	93,8±49,0 (16)
Медиана (Q1, Q3)	73,0 (64,0, 132,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(29, 204)
Конечный диастолический объем ЛЖ (мл)	
Среднее значение ± CO (n)	158,9±46,3 (16)
Медиана (Q1, Q3)	167,0 (124,5, 196,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(78, 223)

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, CO — стандартное отклонение.

- Повторная операция при наличии функционирующих шунтов;
- Две или более предыдущие кардиоторакальные операции в анамнезе;
- Цирроз печени;
- Прочие хирургические факторы риска оперативного вмешательства.

6. Площадь МК ≥4,0 см².

7. Первичная регургитирующая струя не обусловлена комиссуральным дефектом и, по мнению

Таблица 3

**Непосредственные клинические результаты
транскатетерной пластики МК**

Характеристики	MitraClip NT (N=16)
Технический успех	93,8% (15/16)
Успешность процедуры через 30 дней	93,8% (15/16)
Смертность от всех причин	6,3% (1/16)
Общее количество госпитализаций	1
Общее количество участников, госпитализированных по любому поводу	1
Поводы для госпитализаций	Пневмония
Значительная кровопотеря, требующая гемотрансфузии	0,0% (0/16)

специалиста, осуществляющего имплантацию, для ее устранения можно применять медицинское изделие “Клипса на створки МК MitraClip NT с системой установки”. При наличии вторичной струи она должна считаться клинически незначимой.

Критерии невключения:

1. Участник в настоящее время участвует в другом клиническом исследовании.

2. Беременные или кормящие участницы, а также те, которые планируют беременность во время периода последующего наблюдения в рамках клинического исследования.

3. Пациенты со следующими условиями:

- Пациенты с непереносимостью антикоагулянтной терапии в ходе процедуры или
- Антиагрегантной терапии после процедуры;
- Эндокардит МК в активной фазе;
- Ревматический порок МК;
- Признаки внутрисердечного тромба, тромба нижней полой вены или бедренной вены.

4. Противопоказания для использования много-разовых принадлежностей (стабилизирующее устройство, подъемник, пластина-держатель).

5. Наличие других анатомических особенностей, сопутствующих заболеваний или других медицинских, социальных или психологических состояний, которые, по мнению исследователя, могут ограничить способность пациента к участию в клиническом исследовании или соблюдению требований для последующего наблюдения или повлиять на научную обоснованность результатов клинического исследования.

В исследование включили 16 пациентов (10 мужчин, 6 женщин), средний возраст $70,1 \pm 2,1$ лет с МР 3-4 степени. Всем участникам исходно, на 10 и 30 сут. после операции проводили стандартное физикальное обследование, тест с 6-минутной ходьбой, электрокардиографию в 12 отведениях, трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ, общий и биохимический анализ крови, определение N-терминального

Таблица 4

**Конечные точки, связанные с имплантацией
медицинского изделия “Клипса MitraClip NT”**

Характеристики	MitraClip NT (N=16)
Частота имплантации	100,0% (16/16)
Длительность основного этапа (мин)	
Среднее значение \pm СО (n)	95,3 \pm 60,3 (16)
Медиана (Q1, Q3)	79,5 (71,5, 101,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(28, 296)
Общее время вмешательства (мин)	
Среднее значение \pm СО (n)	158,9 \pm 71,3 (16)
Медиана (Q1, Q3)	128,0 (109,5, 198,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(74, 315)
Время работы с устройством (мин)	
Среднее значение \pm СО (n)	91,9 \pm 57,5 (16)
Медиана (Q1, Q3)	75,5 (67,0, 97,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(28, 282)
Продолжительность флюороскопии (мин)	
Среднее значение \pm СО (n)	57,0 \pm 30,4 (16)
Медиана (Q1, Q3)	54,5 (36,5, 70,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(13, 126)
Продолжительность пребывания в отделении реанимации (дни)	
Медиана (Q1, Q3)	0,80 (0,65, 0,85)
Диапазон (минимум, максимум)	(0,5, 8,4)
Продолжительность госпитализации (дни)	
Среднее значение \pm СО (n)	9,8 \pm 2,4 (16)
Медиана (Q1, Q3)	10,0 (9,0, 11,5)
Диапазон (минимум, максимум)	(4, 13)
Статус при выписке	
Отправлен домой	93,8% (15/16)
Смерть участника	6,3% (1/16)
Продолжительность реабилитационного периода	Н.Д.
Продолжительность пребывания в другом учреждении (куда мог быть переведен пациент, если не выписан домой)	Н.Д.
Операция на митральном клапане	
Замена митрального клапана	0,0% (0/16)
Хирургическая пластика митрального клапана	0,0% (0/16)
Дополнительная имплантация Клипсы MitraClip-NT (после завершения индексной процедуры)	0,0% (0/16)

Сокращение: СО — стандартное отклонение.

фрагмента промозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови.

Исходная демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Доля больных с ДМР и ФМР была, соответственно, 37,5% и 50%, смешанная этиология МР встречалась в 12,5% случаев. Средний возраст — $70,3 \pm 11,1$ год (min-max 54-92), мужчины/женщины — 10/6. Данные ЭхоКГ пациентов на момент включения в исследование представлены в таблице 2.

Первичной конечной точкой считали уменьшение МР на 30 сут. до 2 степени и менее (показатель успеха имплантации устройства на 30 сут.). Непосредственный технический успех процедуры определяли как успешное осуществление доступа, достав-

ки и извлечения устройства, и адекватное позиционирование клипсы (клипс) с уменьшением степени МР до 2 и ниже без необходимости в повторном вмешательстве, связанном с устройством. Согласно протоколу исследования, всем больным после операции назначался клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, за исключением пациентов с показаниями к антикоагулянтной терапии, которые продолжали получать ее в виде монотерапии.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Непосредственный технический успех процедуры был достигнут у всех больных. Среднее количество имплантированных клипс на 1 пациента — 1,7. У 1 пациента в ходе операции диагностировано прикрепление клипсы к одной створке МК, что потребовало незапланированной имплантации второй клипсы. Показатель успеха имплантации устройства на 30 сут. составил 93,8%. У пациентки 92 лет на 3 сут. после операции произошла внезапная остановка кровообращения с последующей комой, полусферным ишемическим инсультом и смертью на 6 сут. На

вскрытии диагностирован ятрогенный дефект межпредсердной перегородки. Таким образом, госпитальная летальность составила 6,3%.

При 30-дневном последующем наблюдении снижение степени тяжести МР $\leq 1+$ было достигнуто у 23% пациентов, а снижение степени тяжести МР $\leq 2+$ — у всех выживших участников. У всех участников было отмечено существенное улучшение после процедуры, никто из участников не соответствовал классу IV по NYHA при выписке через 30 дней. Соотношение пациентов с классом I/классом II увеличилось с 50% на исходном уровне до 86,7% через 30 дней. К исходу 30 дней было отмечено увеличение средней дистанции, пройденной в ходе теста с 6-минутной ходьбой, на 83 м.

В общей сложности было зарегистрировано 4 серьезных нежелательных явления. 3 из них (мозговой инсульт, остановка сердца и ятрогенный дефект межпредсердной перегородки) возникли у одной участницы, которая умерла через 6 дней после процедуры имплантации. Еще у одного пациента была зафиксирована внутрибольничная пневмония, не связанная с устройством или процедурой. В целом этот опыт согласуется с использованием медицинского изделия “Клипса MitraClip NT” в других исследованиях по всему миру и подтверждает безопасность и эффективность медицинского изделия “Клипса MitraClip NT” для популяции пациентов в России. Непосредственные клинические результаты транскатетерной пластики МК отражены в таблице 3.

Таблица 5

ЭхоКГ-параметры до и после вмешательства

Характеристики	MitraClip NT (N=16)			
	Исходные параметры	Выписка	10 дней	30 дней
Митральная регургитация				
0 (Отсутствует)	0,0% (0/16)	0,0% (0/13)	0,0% (0/15)	0,0% (0/15)
1+ (Легкая)	0,0% (0/16)	23,1% (3/13)	20,0% (3/15)	26,7% (4/15)
2+ (Умеренная)	0,0% (0/16)	76,9% (10/13)	80,0% (12/15)	73,3% (11/15)
3+ (Средне-тяжелая)	43,8% (7/16)	0,0% (0/13)	0,0% (0/15)	0,0% (0/15)
4+ (Тяжелая)	56,3% (9/16)	0,0% (0/13)	0,0% (0/15)	0,0% (0/15)
Эффективная площадь регургитационного отверстия (см²)				
Среднее значение \pm CO (n)	0,39 \pm 0,14 (16)	0,15 \pm 0,07 (12)	0,17 \pm 0,07 (15)	0,16 \pm 0,06 (15)
Медиана (Q1, Q3)	0,36 (0,31, 0,42)	0,16 (0,10, 0,20)	0,16 (0,10, 0,20)	0,14 (0,11, 0,20)
Диапазон (минимум, максимум)	(0,25, 0,80)	(0,03, 0,28)	(0,06, 0,30)	(0,10, 0,29)
Объем регургитации (мл/сокращение)				
Среднее значение \pm CO (n)	53,56 \pm 8,98 (16)	19,44 \pm 10,01 (12)	20,22 \pm 9,40 (15)	22,60 \pm 6,72 (15)
Медиана (Q1, Q3)	52,50 (48,00, 59,50)	23,00 (11,50, 27,50)	24,00 (12,00, 28,00)	22,00 (18,00, 29,00)
Диапазон (минимум, максимум)	(40,0, 74,0)	(2,5, 32,0)	(2,5, 32,0)	(13,0, 38,0)
Фракция регургитации (%)				
Среднее значение \pm CO (n)	58,93 \pm 16,35 (15)	28,17 \pm 16,64 (12)	29,07 \pm 14,92 (15)	30,67 \pm 11,00 (15)
Медиана (Q1, Q3)	54,00 (45,00, 74,00)	34,50 (12,90, 41,50)	32,00 (21,00, 41,00)	33,00 (25,00, 37,00)
Диапазон (минимум, максимум)	(31,0, 84,0)	(1,3, 45,0)	(1,3, 45,0)	(11,0, 54,0)
Конечный диастолический объем ЛЖ (мл)				
Среднее значение \pm CO (n)	158,94 \pm 46,32 (16)	161,83 \pm 68,38 (12)	160,00 \pm 64,09 (15)	154,59 \pm 71,52 (15)
Медиана (Q1, Q3)	167,00 (124,50, 196,00)	155,00 (112,00, 208,50)	145,00 (117,00, 215,00)	142,00 (90,00, 234,00)
Диапазон (минимум, максимум)	(78,0, 223,0)	(65,0, 305,0)	(65,0, 305,0)	(50,8, 265,0)

Таблица 5. Продолжение

Характеристики	MitraClip NT (N=16)			
	Исходные параметры	Выписка	10 дней	30 дней
Конечный систолический объем ЛЖ (мл)				
Среднее значение ± СО (n)	93,75±49,01 (16)	94,08±55,20 (12)	93,20±51,28 (15)	89,10±54,73 (15)
Медиана (Q1, Q3)	73,00 (64,00, 132,50)	77,00 (56,00, 130,00)	76,00 (57,00, 135,00)	70,00 (43,00, 140,00)
Диапазон (минимум, максимум)	(29,0, 204,0)	(23,0, 210,0)	(23,0, 210,0)	(18,0, 198,0)
Конечный диастолический размер ЛЖ (см)				
Среднее значение ± СО (n)	6,05±0,77 (16)	5,87±0,79 (12)	5,91±0,72 (15)	5,87±0,82 (15)
Медиана (Q1, Q3)	6,10 (5,75, 6,50)	5,95 (5,30, 6,35)	5,90 (5,30, 6,40)	6,10 (5,50, 6,50)
Диапазон (минимум, максимум)	(4,6, 7,4)	(4,4, 7,2)	(4,4, 7,2)	(4,3, 7,2)
Конечный систолический размер ЛЖ (см)				
Среднее значение ± СО (n)	4,47±0,91 (16)	4,31±1,00 (12)	4,43±0,95 (15)	4,48±0,95 (15)
Медиана (Q1, Q3)	4,55 (3,85, 5,20)	4,25 (3,70, 5,10)	4,50 (3,80, 5,20)	4,50 (3,80, 5,40)
Диапазон (минимум, максимум)	(2,5, 5,8)	(2,4, 6,0)	(2,4, 6,0)	(3,0, 6,1)
Фракция выброса ЛЖ (%)				
Среднее значение ± СО (n)	46,1±12,0 (16)	45,6±11,8 (12)	46,9±12,6 (15)	45,9±11,0 (15)
Медиана (Q1, Q3)	47,0 (34,5, 52,5)	46,0 (34,0, 53,0)	47,0 (36,0, 56,0)	47,0 (37,0, 52,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(30, 67)	(31, 66)	(31, 70)	(26, 67)
Систолическое давление в ПЖ (мм рт.ст.)				
Среднее значение ± СО (n)	48,8±17,5 (16)	33,6±9,4 (12)	31,0±10,5 (15)	33,8±11,3 (15)
Медиана (Q1, Q3)	44,5 (36,5, 57,5)	32,0 (28,5, 37,5)	32,0 (25,0, 35,0)	33,0 (25,0, 42,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(28, 88)	(20, 50)	(10, 50)	(18, 55)
Площадь МК (см²)				
Среднее значение ± СО (n)	5,53±0,57 (16)	3,35±0,83 (12)	3,24±0,78 (15)	3,14±0,72 (15)
Медиана (Q1, Q3)	5,55 (5,15, 5,80)	3,40 (2,60, 4,10)	3,10 (2,50, 3,90)	3,00 (2,70, 3,60)
Диапазон (минимум, максимум)	(4,4, 6,8)	(2,1, 4,5)	(2,1, 4,5)	(2,1, 4,9)
Средний градиент давления на МК (мм рт.ст.)				
Среднее значение ± СО (n)	1,14±0,50 (16)	1,79±0,62 (13)	1,69±0,64 (15)	2,00±0,72 (15)
Медиана (Q1, Q3)	1,00 (1,00, 1,00)	2,00 (1,40, 2,00)	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (1,50, 2,50)
Диапазон (минимум, максимум)	(1,0, 3,0)	(0,8, 3,0)	(0,8, 3,0)	(0,9, 3,0)
Наличие переднего систолического движения МК (SAM-синдром)				
Наличие переднего систолического движения МК (SAM-синдром)	0,0% (0/16)	0,0% (0/12)	0,0% (0/15)	0,0% (0/15)
Ударный объем (мл рт.ст.)				
Среднее значение ± СО (n)	56,7±21,9 (15)	65,9±15,1 (12)	65,5±14,4 (15)	65,7±18,3 (15)
Медиана (Q1, Q3)	58,0 (40,0, 66,0)	67,5 (54,0, 79,5)	66,0 (53,0, 80,0)	58,0 (54,0, 80,0)
Диапазон (минимум, максимум)	(21, 105)	(41, 90)	(41, 90)	(41, 100)
Сердечный выброс (л/мин)				
Среднее значение ± СО (n)	3,66±1,34 (15)	4,19±1,06 (12)	4,15±0,98 (15)	4,27±1,03 (15)
Медиана (Q1, Q3)	3,20 (2,60, 4,90)	4,00 (3,75, 4,90)	4,10 (3,70, 4,80)	4,00 (3,60, 4,80)
Диапазон (минимум, максимум)	(2,1, 6,3)	(2,2, 6,1)	(2,2, 6,1)	(2,8, 6,5)
Сердечный индекс (л/мин/м²)				
Среднее значение ± СО (n)	1,97±0,68 (15)	2,08±0,30 (12)	2,09±0,29 (15)	3,53±5,40 (15)
Медиана (Q1, Q3)	1,80 (1,30, 2,60)	2,10 (1,95, 2,28)	2,10 (1,90, 2,30)	2,20 (1,90, 2,40)
Диапазон (минимум, максимум)	(1,10, 3,20)	(1,40, 2,50)	(1,40, 2,50)	(1,50, 23,00)

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ПЖ — правый желудочек, СО — стандартное отклонение.

В 100% случаев средняя продолжительность основного этапа (от момента пункции бедренной вены до извлечения управляемого катетера) составляла 95,3±60,3 мин, время работы с устройством 91,9±57,5 мин, и общее время вмешательства 158,9±71,3 мин. Средняя продолжительность флюороскопии составила 57,0±30,4 мин. Все участники были выписаны домой, за исключением одного участника со смертельным исходом. Никому из участников не потребовалась хирургическая операция на МК или дополнительная имплантация медицинского изделия

“Клипса MitraClip NT”. Конечные точки, связанные с имплантацией медицинского изделия “Клипса MitraClip NT”, описаны в таблице 4.

Все участники имели от средней до тяжелой или тяжелую МР исходно. Существенное улучшение наблюдалось при МР у всех участников с уменьшением МР до 2+ или менее, и этот эффект продолжался в течение 30 дней. При контрольной ЭхоКГ на 10 и 30 сут. после операции отмечено значительное уменьшение степени МР до ≤2. Ни у одного пациента не было признаков относительного митраль-

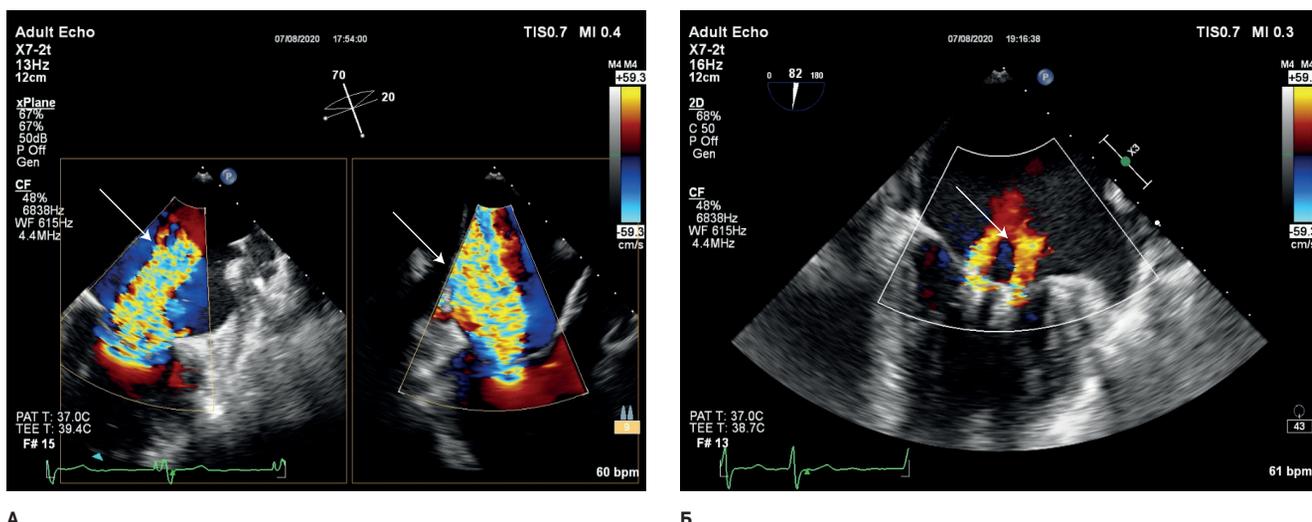


Рис. 4. Цветовое доплеровское картирование до и после операции в режиме Bi-plane. **А** — исходная центральная митральная регургитация 4 степени в режиме Bi-plane (указана стрелкой). **Б** — остаточная митральная регургитация 1 степени (две струи указаны стрелкой).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 6

Динамика качества жизни пациентов после транскатетерной пластики МК

	Исходные данные	Выписка	10 дней	30 дней
Классификация по NYHA				
I	0,0% (0/16)	26,7% (4/15)	26,7% (4/15)	46,7% (7/15)
II	50,0% (8/16)	33,3% (5/15)	33,3% (5/15)	40,0% (6/15)
III	31,3% (5/16)	40,0% (6/15)	40,0% (6/15)	13,3% (2/15)
IV	18,8% (3/16)	0,0% (0/15)	0,0% (0/15)	0,0% (0/15)
Тест с шестиминутной ходьбой (м)				
Среднее значение ± CO (n)	364,87±145,11 (15)	417,21±139,74 (15)	430,21±143,00 (14)	448,20±155,10 (15)
Медиана (Q1, Q3)	375,00 (320,00, 425,00)	410,00 (378,20, 527,00)	459,00 (400,00, 527,00)	420,00 (390,00, 512,00)
Диапазон (минимум, максимум)	(70,0, 630,0)	(97,0, 607,0)	(97,0, 607,0)	(175,0, 820,0)
Изменение относительно исходного уровня				
Среднее значение ± CO (n)	Н.Д.	52,35±60,31 (15)	62,14±63,66 (14)	83,33±124,70 (15)
Медиана (Q1, Q3)		38,00 (13,00, 99,00)	45,00 (17,00, 102,00)	70,00 (49,00, 100,00)
Диапазон (минимум, максимум)		(-23,0, 200,0)	(-23,0, 200,0)	(-180,0, 445,0)

Сокращение: CO — стандартное отклонение.

ного стеноза. На 30 сут. после операции средний диастолический градиент давления на МК составил $2,00 \pm 0,64$ мм рт.ст., а площадь левого атриовентрикулярного отверстия — $3,14 \pm 0,72$ см². Было отмечено незначительное изменение градиента давления МК от $11,69 \pm 0,64$ через 10 сут. до $2,00 \pm 0,72$ через 30 сут. ЭхоКГ-параметры описаны в таблице 5.

Типичная динамика показателей ЭхоКГ после транскатетерной пластики МК представлена на рисунке 4.

В таблице 6 отражена эффективность влияния транскатетерной пластики МК на качество жизни участников. Никто из участников не соответствовал I классу по NYHA и у 18,8% (3/16) исходно отмечался класс IV по NYHA. У всех участников отмечено существенное улучшение после процедуры, никто из участников не соответствовал классу IV по NYHA при выписке через 30 дней. Соотношение пациен-

тов класса I/класса II увеличилось с 50% исходно до 86,7% через 30 дней. Среднее улучшение на 83,33 пункта отмечалось при тесте с 6-минутной ходьбой через 30 дней по сравнению с исходным значением.

За период наблюдения не было получено достоверных различий между группами ДМР и ФМР по первичной конечной точке, динамике основных ЭхоКГ-параметров на 30 сут., показателям непосредственного технического успеха и успеха имплантации устройства.

В отношении причин единственного летального исхода в ходе исследования установлено, что ведущим механизмом танатогенеза стало массивное шунтирование крови между правым и левым предсердием через ятрогенный дефект межпредсердной перегородки по типу легочно-гипертензионного криза с рефрактерной гипоксемией вследствие гипоксической ле-

гочной вазоконстрикции. Как известно, длительно существующая МР приводит к формированию выраженной легочной гипертензии (ЛГ), которая обычно является отражением гемодинамической тяжести порока сердца. Длительное повышение давления в системе легочной артерии при отсутствии лечения приводит к ремоделированию легочных артериол, в т.ч. имеющему необратимый характер. Исходная степень ЛГ, как известно, является предиктором плохого исхода после операции на МК, однако данные о ее влиянии на клинические исходы после транскатетерной пластики МК достаточно ограничены. На основании данных литературы и собственного опыта мы полагаем, что решение о транскатетерной имплантации МК у пациентов с высокой ЛГ должно быть строго индивидуальным. Возможно, данная процедура не должна выполняться при исходном уровне среднего давления в легочной артерии >75 мм рт.ст. при отсутствии доказательств ее обратимости (возможности медикаментозного снижения), особенно, у пациентов старше 90 лет.

Литература/References

1. Otto CM, Nishimura NA, Bonow RO. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):1-156. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
2. Bhamra-Ariza P, Muller D. The MitraClip experience and future percutaneous mitral valve therapies. *Heart Lung Circ*. 2014;23(11):1009-19. doi:10.1016/j.hlc.2014.05.021.
3. Imaev TE, Komlev AE, Kuchin IV, Akchurin RS. Transcatheter methods in the treatment of mitral valve pathology: the current state of the problem. Part 1. *Cardiological Bulletin*. 2020;(1):4-13. (In Russ.) Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Акчурин Р.С. Транскатетерные методы в лечении патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 1. *Кардиологический вестник*. 2020;(1):4-13. doi:10.36396/MS.2020.16.1.001.
4. Latib A, Mangieri A, Gupta T. Transcatheter mitral valve repair with MitraClip in a large real-world experience: lessons from Germany. *EuroIntervention*. 2019;14:1716-9. doi:10.4244/EIJV14I17A296.

Ограничения исследования. Ограничениями данного исследования является малый объем выборки и короткий период наблюдения.

Заключение

Транскатетерная пластика МК с использованием устройства MitraClip является малоинвазивным методом коррекции тяжелой симптомной митральной недостаточности различной этиологии (дегенеративной и функциональной). Результаты операции демонстрируют высокую непосредственную эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациентов высокого хирургического риска. На основании анализа причин летального исхода авторы делают вывод о необходимости включить исходную ЛГ выше 75 мм рт.ст. в число относительных противопоказаний к использованию метода трансептальной пластики МК.

Отношения и деятельность. Спонсором исследования является компания Abbott (США).

Состояние гемодинамики при различном уровне потребления соли у больных гипертрофической кардиомиопатией в возрастном аспекте

Потешкина Н. Г.^{1,2}, Крылова Н. С.^{1,2}, Маслова М. Ю.¹, Ковалевская Е. А.^{1,2}, Сванадзе А. М.^{1,2}, Селиванова Г. Б.¹

Цель. Оценить взаимосвязь уровня потребления соли (NaCl) с клиническими и гемодинамическими показателями у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) разных возрастных групп.

Материал и методы. Обследовано 57 пациентов с ГКМП (средний возраст 59,2±16,2 года). Больные были разделены на группы согласно категориям Всемирной организации здравоохранения: I — молодой возраст (до 44 лет) — 12,4% пациентов; II — средний (45-59 лет) — 37,2%; III — пожилой (60-74 года) — 36%; IV — старческий (≥75 лет) — 14,4%. Оценивался клинический статус пациентов, особое внимание уделялось обморокам, не связанным с нарушением ритма сердца. Уровень потребления NaCl оценивался по уровню суточного натрия (Na⁺) в моче.

Результаты. В общей когорте обследованных выявлено, что при уровне Na⁺ <50 ммоль/сут. отмечались наиболее низкие значения индексированного ударного объема левого желудочка (иУО ЛЖ), которые были ассоциированы с развитием обмороков ($r=-0,9$, $p=0,03$). При уровне суточного натрийуреза с 50 до 70 ммоль/сут. наблюдалось увеличение иУО ЛЖ и отсутствие обмороков. При значениях суточного натрийуреза >70 ммоль/сут. увеличение показателя иУО ЛЖ не происходило. В связи с этим построена прогностическая модель, в результате которой установлено, что при увеличении уровня потребления Na⁺ на 1 ммоль/сут. следует ожидать увеличения иУО ЛЖ на 0,3 мл/м². Достоверных отличий влияния потребления NaCl на изучаемые параметры у пациентов с ГКМП разного возраста не выявлено. При этом низкое потребление NaCl у пациентов пожилого возраста было связано с развитием обмороков.

Заключение. Выявлены минимальные значения уровня потребления Na⁺ (<50 ммоль/сут. или 3 г/сут. NaCl), которые нежелательны для пациентов с ГКМП в связи с риском развития обмороков. Уровень суточного натрийуреза для поддержания гемодинамически безопасного уровня иУО ЛЖ у больных ГКМП должен составлять >70 ммоль/сут. Na⁺ (4,1 г/сут. NaCl). Контроль уровня потребления Na⁺ актуален, особенно, у лиц с ГКМП пожилого возраста.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, суточный натрийурез, потребление натрия, синкопальные состояния, индексированный ударный объем.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО, директор университетской клиники общей терапии, ORCID: 0000-0001-9803-2139, Крылова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0310-0771, Маслова М. Ю. — ассистент кафедры общей терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-3687-2412, Ковалевская Е. А. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-0787-4347, Сванадзе А. М. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0566-663X, Селиванова Г. Б. — д.м.н., профессор кафедры общей терапии ФДПО, ORCID: 0000-0003-2980-9754.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nat-ra@yandex.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, иУО — индексированный ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, Na⁺ — натрий, NaCl — соль.

Рукопись получена 24.11.2021

Рецензия получена 05.12.2021

Принята к публикации 11.12.2021



Для цитирования: Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Маслова М. Ю., Ковалевская Е. А., Сванадзе А. М., Селиванова Г. Б. Состояние гемодинамики при различном уровне потребления соли у больных гипертрофической кардиомиопатией в возрастном аспекте. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4789. doi:10.15829/1560-4071-2022-4789

Hemodynamics at different levels of salt intake in patients with hypertrophic cardiomyopathy of different age groups

Poteshkina N. G.^{1,2}, Krylova N. S.^{1,2}, Maslova M. Yu.¹, Kovalevskaya E. A.^{1,2}, Svanadze A. M.^{1,2}, Selivanova G. B.¹

Aim. To assess the relationship between the level of salt (NaCl) consumption and clinical and hemodynamic parameters in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) of different age groups.

Material and methods. We examined 57 patients with HCM (mean age, 59,2±16,2 years). The patients were divided into groups according to the World Health Organization (WHO): I — young age (≤44 years old) — 12,4% of patients; II — middle (45-59 years old) — 37,2%; III — elderly (60-74 years old) — 36%; IV — senile (≥75 years old) — 14,4%. The clinical status of patients was assessed, during which special attention was paid to syncope not related to cardiac arrhythmias. NaCl intake was assessed by the 24-hour urine sodium (Na⁺) level.

Results. In the general cohort, in Na⁺ level <50 mmol/day, the lowest left ventricular stroke volume (LVSV) index was observed, which were associated with syncope ($r=-0,9$, $p=0,03$). With the urinary sodium level of 50-70 mmol/day, an increase in LVSV index was observed and the absence of syncope. At Na⁺ level more than 70 mmol/day, no increase in LVSV index was observed. In this regard, a predictive model was created, as a result of which it was found that with an increase in Na⁺ consumption by 1 mmol/day, an increase in LVSV index by 0,3 ml/m² should

be expected. There were no significant differences in the effect of NaCl intake on the studied parameters in patients with HCM of different ages. At the same time, low NaCl intake in elderly patients was associated with syncope.

Conclusion. Minimal values of Na⁺ intake (<50 mmol/day or NaCl 3 g/day) were found, which are unfavorable for patients with HCM due to the risk syncope. The 24-hour urine sodium level to maintain a hemodynamically safe level of LVSV index in patients with HCM should be more than 70 mmol/day (NaCl 4,1 g/day). Monitoring of Na⁺ consumption level is especially important in elderly people with HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, 24-hour urine sodium, sodium intake, syncope, stroke volume index.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia.

Poteshkina N. G. * ORCID: 0000-0001-9803-2139, Krylova N. S. ORCID: 0000-0003-0310-0771, Maslova M. Yu. ORCID: 0000-0002-3687-2412, Kovalevskaya E. A. ORCID: 0000-0002-0787-4347, Svanadze A. M. ORCID: 0000-0003-0566-663X, Selivanova G. B. ORCID: 0000-0003-2980-9754.

*Corresponding author: nat-pa@yandex.ru

Received: 24.11.2021 Revision Received: 05.12.2021 Accepted: 11.12.2021

For citation: Poteshkina N. G., Krylova N. S., Maslova M. Yu., Kovalevskaya E. A., Svanadze A. M., Selivanova G. B. Hemodynamics at different levels of salt intake in patients with hypertrophic cardiomyopathy of different age groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4789. doi:10.15829/1560-4071-2022-4789

Уникальность гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в том, что данное заболевание можно диагностировать в любом возрастном периоде (с младенческого возраста до возраста долгожителей) [1]. ГКМП характеризуется асимметричной гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) с уменьшением полости ЛЖ и развитием диастолической дисфункции (ДД) [1, 2]. ДД ЛЖ при ГКМП сопровождается развитием хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [2]. Уменьшенная полость ЛЖ сопровождается низким значением ударного объема ЛЖ. Одним из гемодинамических феноменов ГКМП является обструкция выносящего тракта ЛЖ [1, 3]. Данные особенности гемодинамики определяют клиническое течение заболевания и соответствующие рекомендации по образу жизни. Больные ГКМП должны избегать дегидратации и потреблять достаточное количество жидкости для поддержания объема циркулирующей крови в условиях уменьшенного объема ЛЖ [1].

Потребление соли (NaCl) — один из важных факторов, оказывающих влияние на объем циркулирующей крови, и, вследствие этого, на гемодинамику. Влияние потребления NaCl на сердечно-сосудистую систему широко исследовано у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью [4]. Однако у пациентов с ГКМП таких исследований в доступной литературе не найдено. Представляется актуальным анализ уровня потребления соли и оценка его влияния на клинико-гемодинамические параметры у больных ГКМП разного возраста.

Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня потребления NaCl с клиническими и гемодинамическими показателями больных ГКМП разных возрастных групп.

Материал и методы

Обследовано 57 пациентов с ГКМП в возрасте от 18 до 81 лет (средний возраст $59,2 \pm 16,2$ года). Из них 38 (66%) мужчин. Диагноз ГКМП устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2014г — гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной стенок ≥ 15 мм без дилатации его полости в отсутствие других сердечных и системных заболеваний, способных привести к раз-

витию той степени гипертрофии, которая имеется у данного пациента [3, 4].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование пациентов состояло из сбора анамнеза и объективного осмотра. Инструментальные методы обследования включали ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ. Уровень потребления NaCl оценивался по величине суточного натрий-уреза (содержание ионов Na^+ в составе 24-часового объема мочи методом эмиссионной фотометрии). В соответствии с дизайном исследования пациенты ($n=57$) распределены на группы по возрасту (классификация Всемирной организации здравоохранения): I — молодой возраст (до 45 лет); II — средний возраст (45-59 лет); III — пожилой возраст (60-74 года); IV — старческий возраст (≥ 75 лет).

Критерии включения в исследование:

1. Наличие признаков ГКМП;
2. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

1. Клапанные пороки сердца: выраженные стенозы или недостаточность клапанов;
2. Наличие тяжелой сопутствующей патологии: сахарный диабет 1 и 2 типа в фазе декомпенсации, бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, острое нарушение мозгового кровообращения с выраженным неврологическим дефицитом, острый инфаркт миокарда, тяжелые нарушения функции почек.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США). Нормальность распределения признаков оценивалась по критерию Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде $M \pm \sigma$ при нормальном распределении признака и в виде медианы с 25-м и 75-м процентилями при распределении, отличном от нормального. Для сопоставления переменных двух независимых групп использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении признака

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ГКМП разных возрастных групп

	Все, n=57	I группа, n=7	II группа, n=16	III группа, n=26	IV группа, n=8	p
Пол (муж.), абс. (%)	28 (49%)	4 (57%)	10 (62%)	14 (54%)	2 (25%)	н.д.
Головокружение, абс. (%)	30 (53%)	4 (67%)	7 (44%)	15 (58%)	5 (63%)	н.д.
Обмороки, абс. (%)	9 (16%)	2 (18%)	1 (6%)	5 (19%)	1 (13%)	н.д.
Обструктивная форма, абс. (%)	23 (40%)	2 (29%)	8 (50%)	9 (35%)	4 (50%)	н.д.

Сокращение: н.д. — не достоверно.

Таблица 2

Основные ЭхоКГ параметры больных ГКМП различных возрастных групп

	Все, n=57	I группа, n=7	II группа, n=16	III группа, n=26	IV группа, n=8	p
иКДО, мл/м ² (M±SD)	39,9±8,1	39,0±7,9	41,8±6,6	41,3±9,9	36,1±8,0	н.д.
иКСО, мл/м ² (M±SD)	13,8±3,7	13,2±3,1	13,9±3,5	14,2±3,6	12,7±3,2	н.д.
иУО, мл/м ² (M±SD)	26,0±5,4	24,4±6,3	27,8±3,8	26,5±5,6	23,4±5,2	н.д.
ФВ, % (M±SD)	65,0±6,4	67,0±4,9	67,4±4,0	65,0±4,6	65,4±3,8	н.д.
ТМЖПд, мм (M±SD)	22,2±5,3	22,8±8,5	22,7±6,8	21,8±4,0	22,9±4,1	н.д.
ТЗСЛЖд, мм (M±SD)	12,5±3,3	12,1±5,8	11,7±1,3	13,3±3,6	11,8±1,4	н.д.
Максимальный градиент ВТЛЖ в покое, мм рт.ст., (Me [Q1; Q3])	65,3±36,3	15,6±9,7	83,3±46,8	57,5±29,0	79,3±23,5	н.д.
ДД ЛЖ, степень	1,3±0,7	0,5±0,2	1,3±0,7	1,5±0,6	1,4±0,5	P _{I-IV} =0,04 P _{I-III} =0,02 P _{I-IV} =0,04

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, иКДО — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСО — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, иУО — индекс ударного объема левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ФВ — фракция выброса, н.д. — не достоверно.

Таблица 3

Уровень потребления NaCl у больных ГКМП различных возрастных групп

	I группа, n=7	II группа, n=16	III группа, n=26	IV группа, n=8	p
Суточная экскреция Na ⁺ в моче, ммоль/сут. (Me [Q1; Q3])	61 [36,0; 233,0]	121,5 [50,0; 386,0]	106 [36,0; 294,0]	103,5 [33,0; 153,0]	н.д.

Сокращение: н.д. — не достоверно.

и критерий Манна-Уитни, при распределении, не соответствующем нормальному. Различия между группами считались достоверными при p<0,05.

Результаты

Пациенты между группами отличались по возрасту (p<0,001) и не отличались по полу (p>0,05). В I группу вошло 7 пациентов с ГКМП (4 (57%) мужчин), средний возраст 27,2±10,5 лет, во II группу — 16 пациентов с ГКМП (10 (62%) мужчин) средний возраст 53,3±4,9 года, в III группе было 26 больных ГКМП (14 (54%) мужчин), средний возраст — 67,0±3,6 лет и в IV группе 8 больных ГКМП (2 (25%) мужчин) — 78,6±2,6 лет. У больных ГКМП (n=57) головокружения отмечались в 30 (53%) случаях, обмороки, несвязанные с нарушением ритма сердца, наблюдались в 9 (14%) случаях. Обструктивная форма выявлена у 23 (40%) пациентов. При этом среди 9 пациентов с обмороками у 5 наблюдалась обструктивная форма ГКМП и у 4 пациентов необструктивная форма ГКМП. Пациенты между группами не отлича-

лись по наличию головокружений, обмороков и обструктивной форме заболевания (p<0,05) (табл. 1).

ЭхоКГ-параметры внутрисердечной гемодинамики пациентов с ГКМП разного возраста представлены в таблице 2. По данным ЭхоКГ во всей когорте обследуемых пациентов (n=57) определялись низкие значения индексированного ударного объема (иУО) ЛЖ 26,0±5,4 мл/м², при нормальных значениях ФВ ЛЖ 65,0±6,4%. По основным ЭхоКГ параметрам достоверных отличий между группами не выявлено (p>0,05). При оценке ДД выявлено, что она наиболее выражена в группе пациентов пожилого (p=0,02) и старческого возраста (p=0,04).

Анализ показал, что во всех возрастных группах больных ГКМП наблюдался одинаково низкий иУО ЛЖ с сохранной ФВ (p>0,05).

Потребления NaCl влияет на объем циркулирующей крови и в целом на гемодинамику [5]. Важным аспектом развития головокружений и/или обмороков у пациентов с ГКМП является низкий иУО ЛЖ, возникающий за счет уменьшенной полости гипер-

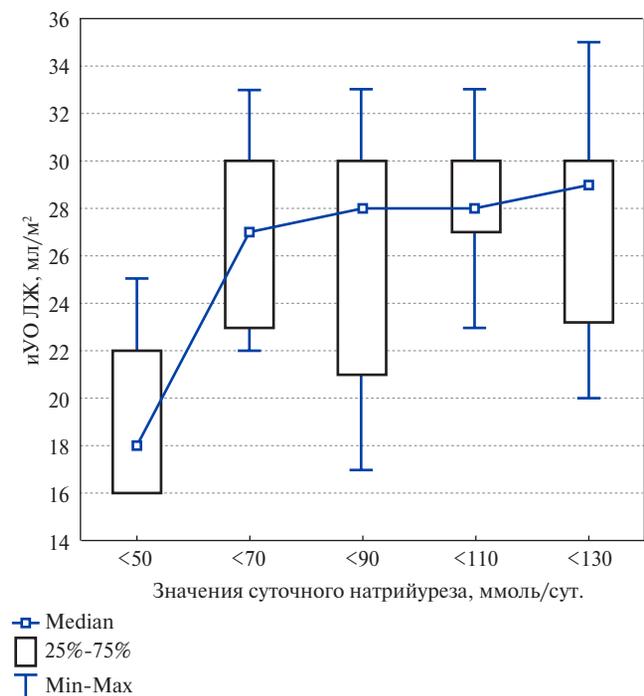


Рис. 1. Значения иУО ЛЖ при разных значениях суточного Na^+ .

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, иУО — индексированный ударный объем.

трофированного ЛЖ [3]. Низкое потребление Na^+ и, вследствие этого, возможное усугубление гиповолемии у пациентов с ГКМП с исходно низким иУО ЛЖ может способствовать развитию головокружений и/или обмороков.

Колебания суточного натрийуреза у пациентов с ГКМП ($n=57$) составили от 20 до 386 ммоль/сут., медиана 106 [68,0; 146,0] ммоль/сут., что в целом превышало рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения уровень для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (85 ммоль/сут.) [6]. При оценке потребления NaCl в каждой возрастной группе не выявлено достоверных отличий между группами ($p>0,05$) (табл. 3).

При сравнительном анализе иУО ЛЖ у пациентов с разным уровнем Na^+ наименьшее значение иУО ЛЖ наблюдалось при уровне $\text{Na}^+ < 50$ ммоль/сут. ($p=0,002$) и возрастало при значении >70 ммоль/сут. ($p=0,049$). При более высоких значениях натрийуреза увеличение иУО ЛЖ не происходило, что можно объяснить наличием уменьшенной полости гипертрофированного ЛЖ (рис. 1).

С учетом выявленного низкого иУО ЛЖ при значениях суточного $\text{Na}^+ < 70$ ммоль/сут. (риск развития гиповолемии у пациентов с ГКМП с исходно низким иУО ЛЖ), построена прогностическая модель, позволяющая описать возможную зависимость иУО ЛЖ от уровня потребления Na^+ . Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{иУОЛЖ}} = 9,468 + 0,3 \times X_{\text{Na}^+}$. Установлено,

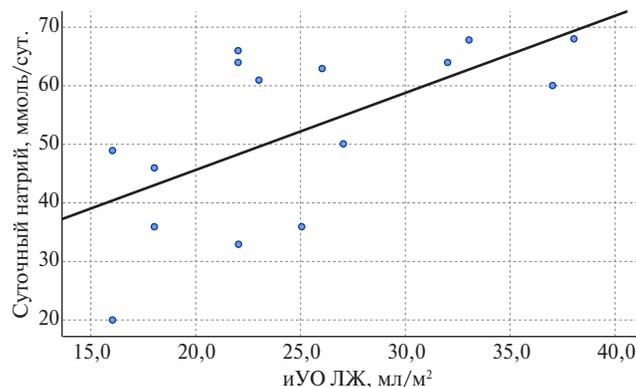


Рис. 2. Зависимость иУО ЛЖ от уровня потребления Na^+ .

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, иУО — индексированный ударный объем.

что при увеличении уровня потребления Na^+ на 1 ммоль/сут. следует ожидать увеличения иУО ЛЖ на 0,3 мл/м² (рис. 2).

Данная зависимость повышения уровня потребления Na^+ с последующим увеличением иУО ЛЖ актуальна у пациентов с ГКМП с уменьшенной полостью ЛЖ и, соответственно, с его сниженным иУО.

Таким образом, низкие значения натрийуреза, от 70 ммоль/сут. и менее, могут способствовать гиповолемии и уменьшению исходно низкого иУО ЛЖ.

Среди 57 обследованных больных ГКМП связи между головокружениями и уровнем суточного натрийуреза не выявлено ($r=-0,2$, $p=0,12$). Однако выявлена обратная достоверная связь между наличием обмороков, несвязанных с нарушением ритма сердца, и уровнем суточного натрийуреза ($r=-0,4$, $p=0,005$). При этом при натрийурезе <50 ммоль/сут. выявлена обратная сильная корреляционная связь между низким иУО ЛЖ и обмороками ($r=-0,9$; $p=0,03$).

Таким образом, низкий уровень суточного Na^+ (<50 ммоль/сут.) связан с низким значением иУО ЛЖ, что, в свою очередь, ассоциировано с развитием обмороков.

Проведен анализ корреляционной взаимосвязи между обмороками и суточным Na^+ по возрастным группам. Выявлена корреляционная связь обмороков, не связанных с нарушением ритма сердца, и суточного Na^+ в группе пациентов пожилого возраста ($r=-0,4$, $p=0,04$). В остальных возрастных группах не выявлено взаимосвязи между обмороками и суточным Na^+ , что может быть связано с небольшим количеством пациентов в каждой группе.

Обсуждение

Проанализировано влияние уровня потребления Na^+ на клиническое течение и гемодинамику у пациентов ГКМП разного возраста. Уровень потребления

Na⁺ у молодых пациентов с ГКМП соответствовал рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения [6], в то время как у пациентов старшего возраста и вплоть до старческого уровень потребления Na⁺ превышал рекомендованное значение. При этом пациенты всех возрастных групп не отличались по обморокам и низкому иУО ЛЖ.

Принимая во внимание, что NaCl оказывает влияние на гемодинамику, возникает вопрос, нужно ли ограничивать потребление NaCl пациентам с ГКМП и, в частности, пожилым при наличии у них низкого иУО ЛЖ?

Ряд научных организаций и профессиональных организаций здравоохранения, включая Американскую ассоциацию общественного здравоохранения и Американскую кардиологическую ассоциацию, поддерживают сокращение потребления Na⁺ с пищей. Эти организации поддерживают общую цель — снизить ежедневное потребление Na⁺ до <2300 мг и снизить потребление до 1500 мг/сут. среди лиц в возрасте от 51 года и старше и лиц любого возраста, которые страдают артериальной гипертензией, сахарным диабетом или хроническим заболеванием почек [7]. Однако, согласно мнению комитета Американского Института медицины, нет однозначного ответа о пользе снижения потребления соли для всего населения, включая здоровых людей; не установлена польза или вред от потребления Na⁺ <2300 мг/сут. (5 г NaCl или 85 ммоль/сут. Na⁺), есть опасения по поводу потребления Na⁺ <1500 мг/сут. (3 г NaCl или 50 ммоль/сут. Na⁺), с чем связывают негативное влия-

ние в первую очередь на гормональный профиль и липидный обмен [8]. Молчанова О. В. и др. в своем обзоре заключают, что прежде, чем рекомендовать ограничение потребления NaCl <2300 мг Na⁺ (т.е. <5 г NaCl или <1 чайной ложки), всем взрослым людям необходимо взвесить пользу и риск этой меры в каждом случае, в т.ч. и у здоровых лиц. Данный вопрос требует дальнейших исследований в связи с отсутствием крупномасштабных долгосрочных рандомизированных исследований [9].

В проведенном исследовании у пациентов с исходно низким иУО ЛЖ выявлена взаимосвязь потребления Na⁺ (<70 ммоль/сут.) с низким иУО ЛЖ, а также развитием синкопальных состояний при потреблении Na⁺ <50 ммоль/сут. Связь обмороков и низкого уровня Na⁺ особенно прослеживалась у пациентов пожилого возраста, что позволяет думать, что ограничение потребления Na⁺ значительно может влиять на качество жизни у пациентов с ГКМП старше 60 лет.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ГКМП с исходно уменьшенной полостью ЛЖ и низким иУО ЛЖ рекомендуется исследование в динамике уровня потребления Na⁺ для своевременного выявления его низкого порога, который может повлиять на низкий иУО ЛЖ.

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

Литература/References

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Poteshkina NG, Demkina AE, Krylova NS, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and its pharmaceutical correction with antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(1):41-6. (In Russ.) Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Крылова Н.С. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее медикаментозная коррекция блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(1):41-6. doi:10.18087/rhfj.2016.1.2180.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65(2):626S-642S. doi:10.1093/ajcn/65.2.626s.
- Dragunov DO, Arutyunov GP, Sokolova AV. A modern perspective on sodium metabolism. *Clinical nephrology*. 2018;1:62-73. (In Russ.) Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколо-
- ва А.В. и др. Современный взгляд на обмен натрия. *Клиническая нефрология*. 2018;1:62-73. doi:10.18565/nephrology.2018.1.62-73.
- World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. WHO; Geneva, Switzerland: 2012. ISBN: 978-92-4-150483-6. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf. (20.09. 2021).
- Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012;126(24):2880-9. doi:10.1161/CIR.0b013e318279acbf.
- Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations; Food and Nutrition Board; Board on Population Health and Public Health Practice; Institute of Medicine. *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence*. Strom BL, Yaktine AL, Oria M, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013 ISBN-13: 978-0-309-28295-6, ISBN-10: 0-309-28295-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201519>.
- Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Reduction of sodium intake and problems in the prevention of cardiovascular diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(4):44-51. (In Russ.) Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Снижение потребления натрия и проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):44-51. doi:10.17116/profmed201821444.



Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года

Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С.

В статье представлен краткий обзор обновлений клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов и Ассоциации по сердечной недостаточности по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2021 г. Из числа изменений, внесённых в текущие рекомендации, для врачей-терапевтов, врачей общей практики и кардиологов первичного звена здравоохранения, с нашей точки зрения, наиболее значимыми являются вопросы этиологии, терминологии, а также алгоритмы диагностики и лечения ХСН в соответствии с фенотипами, новые показания к ряду лекарственных препаратов, в частности, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) с присвоением им класса I рекомендованной терапии, и верицигуата. В статье обсуждаются критерии диагностики разных фенотипов ХСН, возможности терапии пациентов с ХСН со слегка сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, диагностика, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

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

Ларина В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Скиба И. К. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-

0002-0852-4349, Скиба А. С. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8250-4939.

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

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНснФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНслснФВ — хроническая сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 20.12.2021

Рецензия получена 09.01.2022

Принята к публикации 18.01.2022



Для цитирования: Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4820. doi:10.15829/1560-4071-2022-4820

Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Larina V. N., Skiba I. K., Skiba A. S.

The article provides a summary of the 2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (CHF). The most significant changes for general practitioners, internists and primary care cardiologists, from our point of view, regards etiology, terminology, as well as algorithms for diagnosing and treating CHF in accordance with phenotypes, new indications to a number of drugs, in particular sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) with assignment of class I recommended therapy and vericiguat. The article discusses the diagnostic criteria for different heart failure phenotypes, the potential of treating patients with heart failure mildly reduced and preserved ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, clinical guidelines, diagnosis, treatment.

Relationships and Activities: none.

Среди множества заболеваний сердечно-сосудистой системы особое место занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Высокая встречаемость в популяции (1-2%), увеличение среднего возраста пациентов с впервые выявленной ХСН, прогрессирующее течение, необходимость госпитализаций и неблагоприятный прогноз определяют ак-

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Larina V. N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Skiba I. K. ORCID: 0000-0002-0852-4349, Skiba A. S. ORCID: 0000-0001-8250-4939.

*Corresponding author:
larinav@mail.ru

Received: 20.12.2021 **Revision Received:** 09.01.2022 **Accepted:** 18.01.2022

For citation: Larina V. N., Skiba I. K., Skiba A. S. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4820. doi:10.15829/1560-4071-2022-4820

туальность и необходимость дальнейшего изучения этого патологического синдрома [1-4].

Обновлённые клинические рекомендации, разработанные группой экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Ассоциации по сердечной недостаточности по диагностике и лечению острой и ХСН [5], впервые были представлены и обсуждены

27 августа 2021г на конгрессе ЕОК и опубликованы в свободном доступе в Европейском кардиологическом журнале.

Текущее обновление клинических рекомендаций обусловлено накоплением ряда новых научных достижений с позиций доказательной медицины в области диагностики и лечения сердечной недостаточности (СН). Рекомендации являются результатом тесного взаимодействия членов Рабочей группы (впервые в группу вошли два представителя от пациентов), рецензентов и членов комитета по клиническим рекомендациям (Clinical Practice Guidelines Committee). Из числа изменений, внесённых в текущие рекомендации, для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-кардиологов первичного звена здравоохранения, с нашей точки зрения, наиболее значимыми являются вопросы этиологии и терминологии, алгоритмы диагностики и лечения ХСН в соответствии с фенотипами, новые показания к ряду лекарственных препаратов, чему и посвящена данная обзорная статья.

В обсуждаемых рекомендациях ЕОК основное внимание уделяется именно вопросам диагностики и лечения, а не профилактики СН, поскольку многие другие руководства и рекомендации обсуждают вопросы профилактики в рамках раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний и оценки сердечно-сосудистого риска. Новая версия клинических рекомендаций значительно расширилась по сравнению с предыдущей от 2016г [6], изложена на 128 страницах, включает в себя 22 раздела (19 разделов в версии 2016г) и 1001 источник литературы (659 в версии 2016г).

Классы рекомендаций и уровни достоверности различных видов диагностики и лечения оценивались в соответствии с рекомендациями ЕОК (табл. 1, 2).

Терминология и классификация ХСН

В новейших рекомендациях эксперты акцентируют внимание на определении ХСН, согласно которому она не является обособленным патологическим состоянием, а представляет собой *комплексный*

синдром, ведущие проявления которого — одышка, чувство нехватки воздуха, отечность лодыжек и др., сопровождающиеся такими клиническими признаками, как повышение центрального венозного давления, хрипы в легких и периферические отеки. ХСН развивается в результате структурных и/или функциональных нарушений сердца, которые приводят к повышению внутрисердечного давления и/или снижению сердечного выброса в момент физической нагрузки и/или в покое.

Как и в предыдущих рекомендациях, сохраняется деление ХСН на три фенотипа по результатам измерения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), но внесены изменения по числовым значениям:

- ХСН со сниженной (reduced) ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (ранее — $<40\%$) — поскольку именно при этом значении ФВ ЛЖ наблюдалось улучшение прогноза в большинстве контролируемых рандомизированных исследований (ХСН_{снФВ}).
- ХСН со слегка сниженной (*mildly reduced*) ФВ ЛЖ 41-49% (ранее — 40-49%) (ХСН_{слснФВ}).
- ХСН с сохраненной (preserved) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (без изменений) (ХСН_{сФВ}).

Отдельного внимания заслуживает замена термина “ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ” на “ХСН со слегка сниженной ФВ ЛЖ”, что обусловлено результатами ретроспективного анализа рандомизированных клинических исследований, в которых было доказано, что пациенты с ФВ ЛЖ 41-49% получают преимущества от той же терапии, что и пациенты со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) [7, 8].

Классификация ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ представлена в таблице 3.

Этиология и алгоритм диагностики ХСН

ХСН является многофакторным синдромом и развивается на фоне многих заболеваний (табл. 4)

Эксперты обращают внимание на тот факт, что пациенты с заболеваниями не сердечно-сосудистого происхождения, такими как анемия, заболевания лёгких, щитовидной железы, печени, могут иметь симптомы и признаки, аналогичные СН, но при от-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс	Определение	Формулировка для использования
I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендовано к применению/показано (необходимо назначение)
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
IIa	Большинство данных/мнений свидетельствуют о пользе/эффективности, но необходимы дополнительные исследования	Следует рассмотреть применение (целесообразно назначение)
IIb	Данные/мнения не столь убедительно свидетельствуют о пользе/эффективности. Для уточнения целесообразности назначения необходимы дополнительные исследования	Можно рассмотреть применение (возможно назначение)
III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут наносить вред	Не рекомендовано (назначение не рекомендовано)

Таблица 2

Уровни достоверности

Уровень достоверности	Источник данных
A	Данные получены в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
B	Данные получены в единичных рандомизированных клинических исследованиях или нескольких крупных нерандомизированных исследованиях
C	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, данные регистров

Таблица 3

Классификация СН в зависимости от ФВ ЛЖ

Тип СН	СН с ФВ ЛЖ ≤40% (Heart Failure with reduced ejection fraction — HFrEF)	СН с ФВ ЛЖ 41-49% (Heart Failure with mildly reduced ejection fraction — HFmrEF)	СН с ФВ ЛЖ ≥50% (Heart Failure with preserved ejection fraction — HFpEF)
Критерии	1 Симптомы ± признаки ^a	Симптомы ± признаки ^a	Симптомы ± признаки ^a
	2 ФВ ЛЖ ≤40%	ФВ ЛЖ 41-49% ^b	ФВ ЛЖ ≥50%
	3 -	-	Объективные доказательства наличия структурных или функциональных изменений при наличии ДД ЛЖ/повышения давления наполнения ЛЖ, включая повышение уровня НУП ^c

Примечание: ^a — симптомы могут не выявляться на ранних стадиях СН (особенно при ХСНсФВ) и у пациентов, получающих оптимальную терапию; ^b — при диагностике ХСНсФВ наличие другой структурной патологии (увеличенные размеры левого предсердия, гипертрофия ЛЖ или эхокардиографические признаки уменьшенного наполнения ЛЖ) делает диагноз более вероятным; ^c — диагноз ХСНсФВ тем вероятнее, чем больше патологических изменений выявляется.

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

сутствии миокардиальной дисфункции, они не соответствуют критериям ХСН. Но следует учитывать, что данная патология может сопутствовать и усиливать проявления уже имеющейся ХСН.

Подход к диагностике ХСН не изменился, за исключением необходимости определения фенотипа ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ, поскольку это принципиально важно для определения этиологии и дальнейшей тактики ведения пациентов (рис. 1).

Принципы терапии ХСН

Фармакологическая терапия является ведущим методом лечения ХСНсФВ, а главными целями её являются уменьшение смертности, числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, улучшение клинического статуса, функциональной активности и качества жизни.

ХСНсФВ ЛЖ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) улучшают показатели выживаемости, снижают риск госпитализаций и уменьшают выраженность клинических симптомов у пациентов с ХСНсФВ. Данные группы препаратов представляют собой основу фармакотерапии пациентов с ХСНсФВ.

Триада иАПФ/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), БАБ и АМКР является приоритетом в выборе лечения данной груп-

пы пациентов, за исключением случаев, когда эти группы препаратов противопоказаны или плохо переносятся (табл. 5).

АРНИ, как и в предыдущей версии, рекомендованы в качестве замены иАПФ пациентам, у которых на фоне терапии иАПФ, БАБ и АМКР сохраняются симптомы ХСН (IV) при неэффективности трехкомпонентной терапии иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), БАБ и АМКР.

Данный комбинированный препарат был одобрен Food and Drug Administration в 2015г для терапии пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) и низкой ФВ ЛЖ. Результаты исследования PARADIGM-HF [9] легли в основу принятия данного решения, поскольку было доказано снижение смертности и заболеваемости при приёме сакубитрила/валсартана при ХСН с ФВ ЛЖ 40% и менее (изменённой до 35% и менее в процессе исследования). В рекомендациях ЕОК от 2016г данный препарат впервые был отнесен в группу основных препаратов для лечения пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 35% и менее (класс I, уровень B) [6] с целью снижения риска летального исхода и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН.

Накопленные данные по безопасности и эффективности позволили рассматривать применение АРНИ в качестве препарата первой линии вместо иАПФ (IV). В частности, назначение АРНИ госпитализированным пациентам является залогом более

Таблица 4

Причины СН, основные патологии и специфические методы исследования

Причина	Примеры патологий
Ишемическая болезнь сердца	Инфаркт миокарда Стенокардия или “эквивалент стенокардии” Аритмии
Артериальная гипертензия	Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией Злокачественная гипертензия/острый отек легких
Патология клапанов	Первичная клапанная патология, например, стеноз аорты Вторичная клапанная патология, например, функциональная регургитация Врожденные пороки клапанов
Аритмии	Предсердные тахикардии Желудочковые аритмии
Кардиомиопатии	Дилатационная Гипертрофическая Рестриктивная Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка Перипартальная Синдром такоцубо Токсическая: алкогольная, кокаиновая, токсические реакции на железо, медь
Врожденный порок сердца	Врожденная скорректированная/восстановленная транспозиция магистральных артерий Поражения шунта Восстановленная тетрада Фалло Аномалия Эбштейна
Инфекционная	Вирусный миокардит Болезнь Шагаса Вирус иммунодефицита человека Болезнь Лайма
Лекарственно-индуцированная	Антрациклины Трастузумаб Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов Ингибиторы контрольных точек иммунитета (checkpoint-ингибиторы) Ингибиторы протеасом и др.
Инфильтративная	Амилоидоз Саркоидоз Неопластические процессы
Болезни накопления	Гемохроматоз Болезнь Фабри Болезни накопления гликогена
Эндомиокардиальная патология	Лучевая терапия Эндомиокардиальный фиброз/эозинофилия Карциноид
Заболевание перикарда	Кальцификация Инфильтративный
Метаболическая	Эндокринные заболевания Алиментарные заболевания (дефицит тиамина, витамина В ₁ и селена) Аутоиммунные заболевания
Нервно-мышечное заболевание	Атаксия Фридрейха Мышечная дистрофия

низкой дозы в будущем, по сравнению с началом терапии в амбулаторных условиях (отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7-5,6; $p < 0,001$) [10].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) впервые введены в основную группу препаратов и рекомендованы для всех пациентов с ХСНснФВ, которые получают терапию иАПФ/АРНИ, БАБ и АМКР, несмотря на наличие или отсутствие сахарного диабета. В преды-

дущей версии рекомендаций эмпаглифлозин располагался в разделе профилактики и его возможно было рекомендовать пациентам с сахарным диабетом 2 типа с целью предупреждения развития СН или продления жизни (IIaB). Данная группа препаратов уменьшает реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивает её экскрецию, обладая инсулиннезависимым механизмом действия, не вызывая гипогликемии [11].

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования EMPEROR-

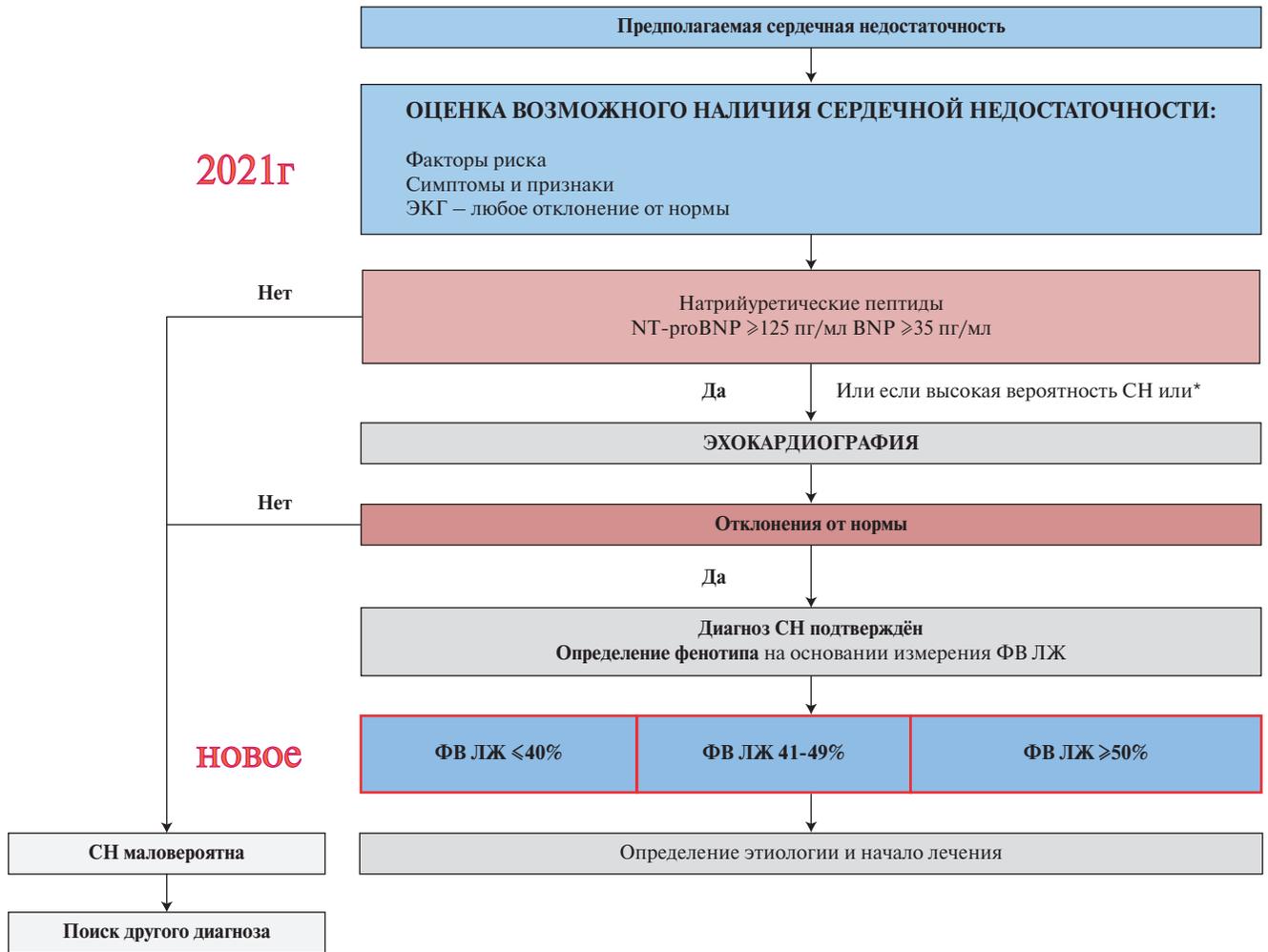


Рис. 1. Диагностический алгоритм при ХСН (адаптировано из [3]).

Примечание: * — недоступность BNP/NT-proBNP в рутинной клинической практике.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 5

Рекомендации по фармакотерапии пациентов с ХСНсФВ ЛЖ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
иАПФ рекомендованы пациентам с ХСНсФВ для снижения риска госпитализации и смерти	I	A
БАБ рекомендованы пациентам со стабильной ХСНсФВ для снижения риска госпитализации и смерти	I	A
АМКР рекомендованы пациентам с ХСНсФВ для снижения риска госпитализации и смерти	I	A
Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендованы пациентам с ХСНсФВ для снижения риска госпитализации и смерти	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендован в качестве замены иАПФ у пациентов с ХСНсФВ для снижения риска госпитализации и смерти	I	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательства.

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Reduced показали снижение риска госпитализации в связи с СН и смерти в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, что явилось основой для регистрации нового показания к применению эмпаглифлозина и применению его у взрослых пациентов с СН II-IV ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ.

В исследовании приняли участие 3730 пациентов в возрасте с ФВ ЛЖ ≤40%, которые получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут. однократно или плацебо, дополнительно к рекомендованной терапии. На протяжении периода наблюдения 16 мес. в группе приёма эмпаглифлозина было отмечено 19,4% первичных конечных событий (сердечно-сосудистая смертность

Таблица 6

Другие рекомендации по фармакотерапии отдельных пациентов с ХСНснФВ и ФК по NYHA II-IV

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Петлевые диуретики		
Рекомендованы пациентам с ХСНснФВ с признаками и/или симптомами застоя для уменьшения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и снижения количества госпитализаций	I	C
АРА		
Рекомендованы для снижения риска госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с симптомами СН, которые не переносят иАПФ или АРНИ (пациенты также должны получать БАБ и АМКР)	I	B
Ингибитор I₁-каналов		
Должен быть рассмотрен у пациентов с симптомами СН с ФВ ≤35%, и синусовым ритмом, с ЧСС ≥70 уд./мин, несмотря на терапию целевыми дозами (или максимально переносимыми) БАБ, иАПФ (или АРНИ) и АМКР для снижения риска госпитализации и сердечно-сосудистой смерти	IIa	B
Должен быть рассмотрен у пациентов с симптомами СН с ФВ ≤35%, и синусовым ритмом, с ЧСС ≥70 уд./мин, у которых невозможен прием БАБ для снижения риска госпитализации и сердечно-сосудистой смерти. Пациенты также должны получать иАПФ (или АРНИ) и АМКР	IIa	C
Стимулятор растворимой гуанилатциклазы (верцигуат)		
Может быть рассмотрен у пациентов с ФК по NYHA II-IV и декомпенсацией ХСН, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), БАБ и АМКР для снижения риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации	IIb	B
Гидралазин и изосорбида динитрат		
Должны быть рассмотрены у пациентов негроидной расы с ФВ ЛЖ ≤35% или с ФВ ЛЖ ≤45% в сочетании с дилатацией ЛЖ и ФК по NYHA III-IV, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), БАБ или АМКР для снижения риска госпитализации и смерти	IIa	B
Могут быть рассмотрены у пациентов с сохраняющимися симптомами ХСНснФВ, которые не переносят иАПФ, АРА или АРНИ (или они противопоказаны) для снижения риска смерти	IIb	B
Дигоксин		
Может быть рассмотрен у пациентов с сохраняющимися симптомами ХСНснФВ с синусовым ритмом, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), БАБ и АМКР для снижения риска смерти	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательства.

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСНснФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

и госпитализация по поводу СН), в группе приёма плацебо — 24,7% (ОШ 0,75 для сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН, 95% ДИ 0,65-0,86, p<0,001). Положительный эффект эмпаглифлозина на выживаемость пациентов с ХСН был отмечен у пациентов, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета. Абсолютное количество госпитализаций в группе приёма эмпаглифлозина было гораздо меньше, чем в группе приёма плацебо (ОШ 0,70 для сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН, 95% ДИ 0,58-0,85, p<0,001). Ежегодный уровень снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации был ниже в группе приёма эмпаглифлозина, чем в группе приёма плацебо (-0,55 и -2,28 мл/мин/1,73 м² на площадь поверхности тела в год, p<0,001) [12].

В группу других препаратов вошли АРА II (остаются препаратами выбора для пациентов с непереносимостью иАПФ/АРНИ), дигоксин, ивабрадин и верцигуат — пероральный экспериментальный стимулятор растворимой гуанилатциклазы [13] (табл. 6).

Все лекарственные препараты следует назначать в максимально переносимых дозах (табл. 7).

Предложенная тактика ведения пациентов с ХСНснФВ ЛЖ представлена на рисунке 2.

ХСНслснФВ

Крупные проспективные рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов с СН со слегка сниженной ФВ ЛЖ отсутствуют, в связи с чем анализ подгрупп исследований с участием пациентов с ХСНсФВ (хотя ни одно из них не достигло своей конечной точки) позволил сделать выводы об относительно возможной терапии пациентов с ФВ ЛЖ 41-49%. Так же как и для других фенотипов ХСН, диуретики применяются для уменьшения застоя жидкости. Впервые добавлена таблица с классами рекомендаций и уровнем достоверности по фармакотерапии пациентов с ХСНслснФВ (табл. 8).

Что касается пациентов с ХСНсФВ, то существенных изменений в подходах к их лечению не произошло, поскольку на сегодняшний день нет групп лекарственных препаратов, доказавших положительное влияние на прогноз, в отличие от ХСН с низкой ФВ ЛЖ (табл. 9).

Петлевые диуретики более предпочтительны, хотя тиазидные диуретики могут применяться для контроля артериальной гипертензии. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и увеличение физической активности может способствовать дальнейшему улучшению симптомов и переносимости физических нагрузок.

Таблица 7

Дозы препаратов у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ

	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)
иАПФ		
Капторил ^a	6,25 твд	50 твд
Эналаприл	2,5 двд	10-20 двд
Лизиноприл ^b	2,5-5,0 овд	20-35 овд
Рамиприл	2,5 овд	5 овд
Трандолаприл ^a	0,5 овд	4 овд
АРНИ		
Сакубитрил/валсартан	49/51 двд ^c	97/103 двд
БАБ		
Бисопролол	1,25 овд	10 овд
Карведилол	3,125 двд	25 двд ^e
Метопролол сулцинат	12,5-25 овд	200 овд
Небиволол ^d	1,25 овд	10 овд
АМКР		
Эплеренон	25 овд	50 овд
Спинолактон	25 овд ^f	50 овд
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа		
Дапаглифлозин	10 мг овд	10 мг овд
Эмпаглифлозин	10 мг овд	10 мг овд
Другие препараты		
Кандесартан	4 овд	32 овд
Валсартан	40 двд	160 двд
Лозартан	50 овд	150 овд
Ивабрадин	5 двд	7,5 двд
Веригуат	2,5 овд	10 овд
Дигоксин	62,5 мкг овд	250 мкг овд
Гидралазин/изосорбида-динитрат	37,5 твд/20 твд	75 твд/40 твд

Примечание: ^a — указаны целевые терапевтические дозы, полученные в исследованиях с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ^b — препарат, у которого более высокая доза имела преимущество над более низкой дозой в отношении снижения смертности/заболеваемости, но однозначных данных об оптимальной дозе препарата на основании независимых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований нет, ^c — начинать терапию сакубитрилом/валсартаном возможно с более низкой дозы (24/26 мг двд) у лиц с симптомной гипотензией в анамнезе, ^d — лечение не снизило сердечно-сосудистую или общую смертность у пациентов с СН, ^e — возможно рекомендовать максимальную дозу 50 мг двд пациентам с массой тела более 85 кг, ^f — стартовая доза спинолактона 12,5 мг однократно в день требует осторожного назначения пациентам с дисфункцией почек; овд — один раз в день, двд — два раза в день, твд — три раза в день.

Сокращения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность.

Таблица 8

Рекомендации по фармакотерапии пациентов с ХСНслснФВ ЛЖ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Диуретики рекомендованы для уменьшения выраженности застоя жидкости	I	C
иАПФ возможно рекомендовать для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	IIb	C
БАБ возможно рекомендовать для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	IIb	C
АМКР возможно рекомендовать для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	IIb	C
Сакубитрил/валсартан возможно рекомендовать для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательства.

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность.

Рабочая группа признает, что методы лечения пациентов с ХСНсФВ пересматриваются в момент публикации данных рекомендаций, и отмечается, что одобрено использование сакубитрила/вал-

сартана у пациентов с ФВ “меньше, чем нормальной”. Это относится как к пациентам с СН с сохранной ФВ, так и к СН со слегка сниженной ФВ [14, 15].

Таблица 9

Рекомендации по фармакотерапии пациентов с ХСНсФВ ЛЖ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Диуретики рекомендованы для уменьшения выраженности застоя жидкости	I	C
Выявление и лечение сопутствующих заболеваний не сердечно-сосудистого и сердечно-сосудистого происхождения	I	C

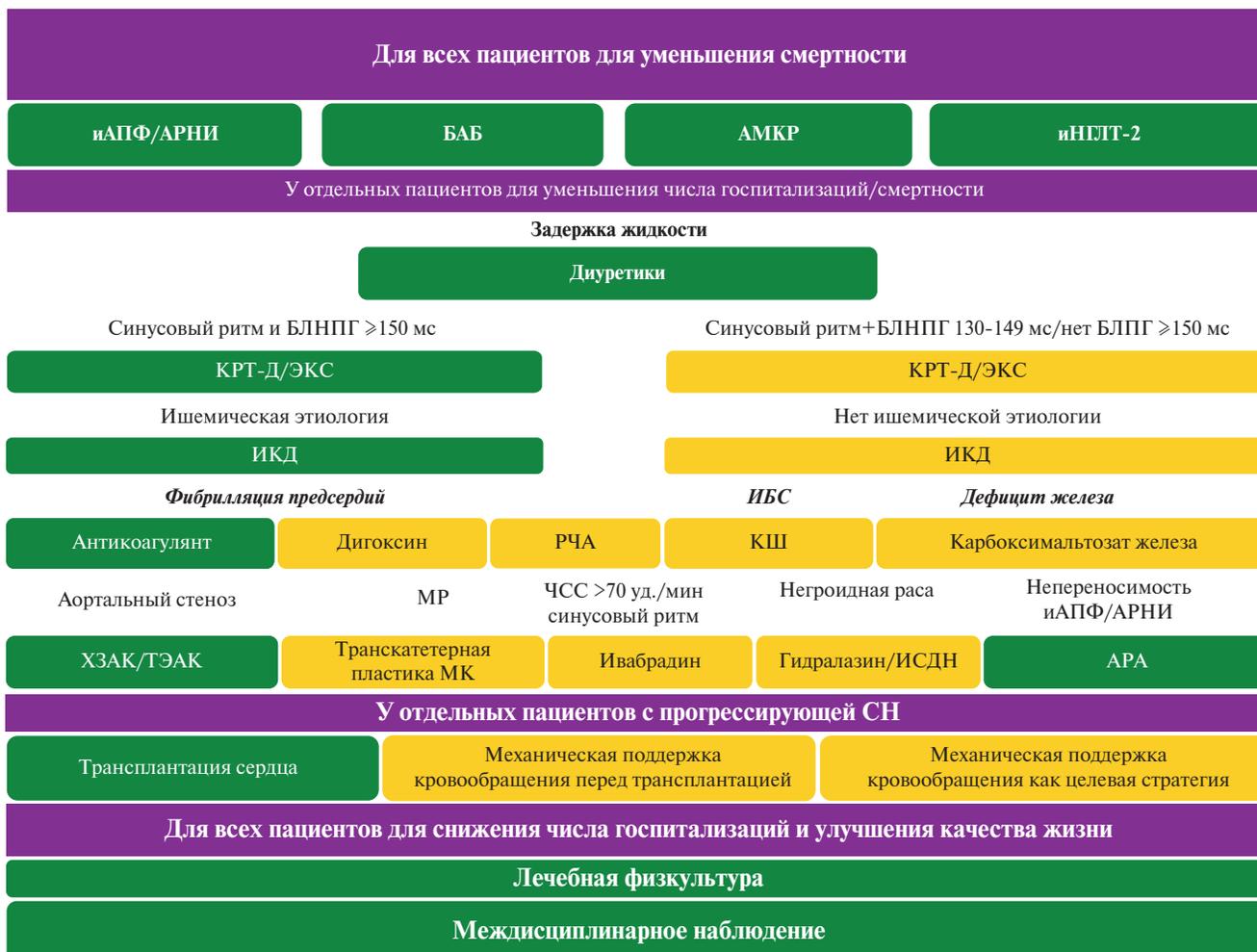


Рис. 2. Рекомендации по ведению пациентов со сниженной ФВ.

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ — бета-адреноблокаторы, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ИСДН — изосорбида динитрат, КРТ-Д — кардиоресинхронизирующая терапия с дефибриллятором, КШ — коронарное шунтирование, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, РЧА — радиочастотная абляция, СН — сердечная недостаточность, ТЭАК — транскатетерное эндопротезирование аортального клапана, ХЗАК — хирургическая замена аортального клапана, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Продолжается изучение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ. В частности, исследование EMPEROR-PRESERVED, в которое было рандомизировано 5988 пациентов с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ >40% (медиана наблюдения 26,2 мес.), показало положительное влияние на прогноз (ОШ 0,79, 95% ДИ 0,61-0,88, p<0,001) добавления к основной терапии эмпаглитфлозина в до-

зе 10 мг у пациентов с ФВ ЛЖ 50-59% по сравнению с плацебо и снижение риска госпитализаций в связи с ХСН (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,69-0,90, p<0,001). В перспективе ожидаются данные по применению глифлозинов у пациентов с ФВ ЛЖ >60%. Результаты исследования могут повлиять на разработку нового определения ХСНсФВ и изменений в терапии этого фенотипа в будущем [16].

Заключение

Изменение термина “ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ” на термин “ХСН со слегка сниженной ФВ ЛЖ”, коррекция значения ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (ранее — $< 40\%$) при ХСН со сниженной и значения ФВ ЛЖ 41-49% (ранее — 40-41%) — при ХСНслснФВ, необходимость раннего назначения всем пациентам с ХСНслснФВ ЛЖ основных препаратов (иАПФ, БАБ, АМКР и АРНИ), изменение позиции ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) и присвоение им класса I рекомендованной терапии являются важнейшими обновлениями данной версии рекомендаций. Кроме того, в клинических рекомендациях 2021г ЕОК представлен упрощенный алгоритм диагностики и лечения пациентов с ХСН и разными фенотипами. Указано, что для диагностики ХСНслснФВ по-

вышенное содержание натрийуретических пептидов и другие признаки структурного заболевания сердца могут помочь с диагностикой данного фенотипа, но не обязательны, если есть данные по величине ФВ ЛЖ. Впервые добавлена таблица с классами рекомендаций и уровнем достоверности по фармакотерапии пациентов с ХСНслснФВ. В лечение отдельных категорий пациентов с ХСНслснФВ включен препарат верицигуат. Рекомендации по лечению пациентов с ХСНсФВ ЛЖ в основном остались неизменными. Однако Рабочая группа признает, что варианты лечения данного фенотипа пересматриваются на момент публикации этих рекомендаций.

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

Литература/References

- 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):572-580. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52. doi:10.1002/ejhf.483
- Lyasnikova EA, Fedotov PA, Trukshina MA, et al. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4658. (In Russ.) Лясникова Е.А., Федотов П.А., Трушкина М.А. и др. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4658. doi:10.15829/1560-4071-2021-4658.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, 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;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230-9. doi:10.1002/ejhf.1149.
- Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al., VICCTAHeart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1139-45. doi:10.1002/ejhf.1160.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- Lopez-Azor JC, Vicent L, Valero-Masa MJ, et al. Safety of sacubitril/valsartan initiated during hospitalization: data from a non-selected cohort. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1161-6. doi:10.1002/ehf2.12527.
- Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New Engl Journal Med*. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Armstrong P, Pleske B, Anstrom K, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. for the PARAGON-HF Investigators and Committee. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
- Jering KS, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and renal outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist use in PARAGON-HF. *JACC Heart Fail*. 2021;9(1):13-24. doi:10.1016/j.jchf.2020.08.014.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.



Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка

Андреева Е. М., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М.

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое осложняет течение разнообразных заболеваний, крайне неблагоприятно влияет на показатели заболеваемости и выживаемости в целом. Поиск новых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ЛГ, маркеров прогнозирования течения ЛГ и возможных мишеней для создания таргетной терапии остается актуальным.

Настоящий обзор посвящен роли системы нейротрофинов (НТ) в патогенезе ЛГ, возможному использованию НТ и рецепторов к ним в качестве лабораторного маркера тяжести ЛГ, а также в качестве потенциальной мишени для воздействия на процессы ремоделирования легочной артерии при ЛГ. Кроме того, охарактеризовано участие системы НТ в неангиогенезе и восстановлении нервной и мышечной тканей.

Ключевые слова: нейротрофины, легочная гипертензия, ремоделирование.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом Минобрнауки, соглашение № 075-15-2020-800.

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

Андреева Е. М.* — лаборант-исследователь НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, ORCID: 0000-0001-6081-1559, Гончарова Н. С. — с.н.с. НИЛ кардиомиопатии, ORCID: 0000-0001-6954-7096, Михайлов Е. Н. — д.м.н., профессор, зам. директора института сердца и сосудов по научной части, руководитель и г.н.с. НИЛ нейромодуляции, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Моисеева О. М. — д.м.н., директор института сердца и сосудов, руководитель и г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eliza.a.andreeva@gmail.com

ГМК — гладкомышечные клетки, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НТ — нейротрофины, ЛА — легочные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭК — эндотелиальные клетки, NGF — фактор роста нервов, NT — neurotrophin, нейротрофины, BDNF — (Brain-derived neurotrophic factor) нейротрофический фактор мозгового происхождения, NT-3 — (neurotrophin-3) нейротрофин-3, NT-4 — (neurotrophin-4) нейротрофин-4, p75NTR — низко-аффинный рецептор p75 нейротрофинов, Trk — высоко-аффинный тирозинкиназный рецептор, VEGF — (vascular endothelium growth factor) фактор роста эндотелия сосудов, Akt — (Protein kinase B) протеинкиназа B, Ras — G-белок связанная молекула, задействованная в MAPK сигналинге, PI3K — (Phosphoinositole 3-kinases) фосфоинозитол-3-киназа, PLC/Rac — (Phospholipase C) фосфолипаза C, ELK1 — (ETS Like-1 protein) ETS-подобный белок 1, CREB — cyclic AMP response element binding protein, MAPK — (mitogen-activated protein kinase) митоген-активированная протеинкиназа.

Рукопись получена 29.12.2021

Рецензия получена 17.01.2022

Принята к публикации 21.01.2022



Для цитирования: Андреева Е. М., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М. Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4840. doi:10.15829/1560-4071-2022-4840

Neurotrophins in the pathogenesis of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction

Andreeva E. M., Goncharova N. S., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M.

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological and hemodynamic condition that complicates the course of various diseases and negatively affects morbidity and mortality.

The search for the new pathophysiological mechanisms for PH development and progression, the markers for predicting the PH course, and the possible targets for therapy remains relevant.

This review is devoted to the role of neurotrophin (NT) system in PH pathogenesis, the possible use of NT and their receptors as a laboratory marker of its severity, and also as a potential target for influencing the pulmonary artery remodeling in PH. In addition, the participation of NTs in neoangiogenesis and restoration of nervous and muscle tissues was described.

Keywords: neurotrophins, pulmonary hypertension, remodeling.

Relationships and Activities. This work was supported by the Ministry of science and higher education (agreement № 075-15-2020-800).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Andreeva E. M.* ORCID: 0000-0001-6081-1559, Goncharova N. S. ORCID: 0000-0001-6954-7096, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: eliza.a.andreeva@gmail.com

Received: 29.12.2021 **Revision Received:** 17.01.2022 **Accepted:** 21.01.2022

For citation: Andreeva E. M., Goncharova N. S., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M. Neurotrophins in the pathogenesis of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4840. doi:10.15829/1560-4071-2022-4840

Современное представление о патогенезе легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) основано на ключевом значении эндотелиальной дисфункции, развитие которой сопровождается снижением син-

теза вазодилататорных субстанций (оксида азота, простациклина) и увеличением продукции вазоконстрикторов, цитокинов и ростовых факторов [1], что, в конечном итоге, ведет к ремоделированию ле-

гочных артерий (ЛА) и увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Механизм действия современной ЛАГ-специфической терапии основан на использовании синтетических вазодилаторов (простаноиды) малого круга кровообращения или препаратов, активирующих рецепторы к ним (агонисты IP рецепторов), воздействии на разные звенья синтеза оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы), блокировании рецепторов вазоконстрикторных агентов (антагонисты эндотелиновых рецепторов) [2]. Однако, несмотря на внедрение стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии в последние года, выживаемость пациентов с ЛАГ остается низкой [3]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) доказана гиперактивация симпатической нервной системы в сочетании со снижением парасимпатического влияния и активностью барорефлекса, что наблюдается и у пациентов с ЛАГ.

Наряду с хорошо известными ростовыми факторами, такими как ангиотензин II, альдостерон, тромбоцитарный фактор роста или фактор роста фибробластов-2, вовлеченными в процессы ремоде-

лирования сосудов и миокарда, обсуждается участие нейротрофических факторов в сопряжении автономной нервной системы и ремоделирования ЛА и сердца при ЛАГ [4, 5].

Целью данного обзора стало освещение роли системы нейротрофинов (НТ) в патогенезе ЛАГ как возможной мишени для создания новых ЛАГ-специфических препаратов.

Нейротрофины

НТ получили свое название благодаря первоначальному обнаружению в нервном отростке и от греческого “*trophe*”, означающего питание, что подчеркивает трофическую функцию, участие в дифференцировке, выживание/гибель нейронов, и скорости проведения нервного импульса по нервным волокнам [6].

Семейство НТ состоит из четырех полипептидов с похожей структурой и функцией: NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофический фактор мозгового происхождения), NT-3 (нейротрофин-3) и NT-4 (нейротрофин-4) [7]. Существует два типа рецепторов НТ: низко-аффинный рецептор p75NTR и высоко-аффинный тирозинкиназный рецептор (Trk) [8]. Среди тирозинкиназных рецеп-

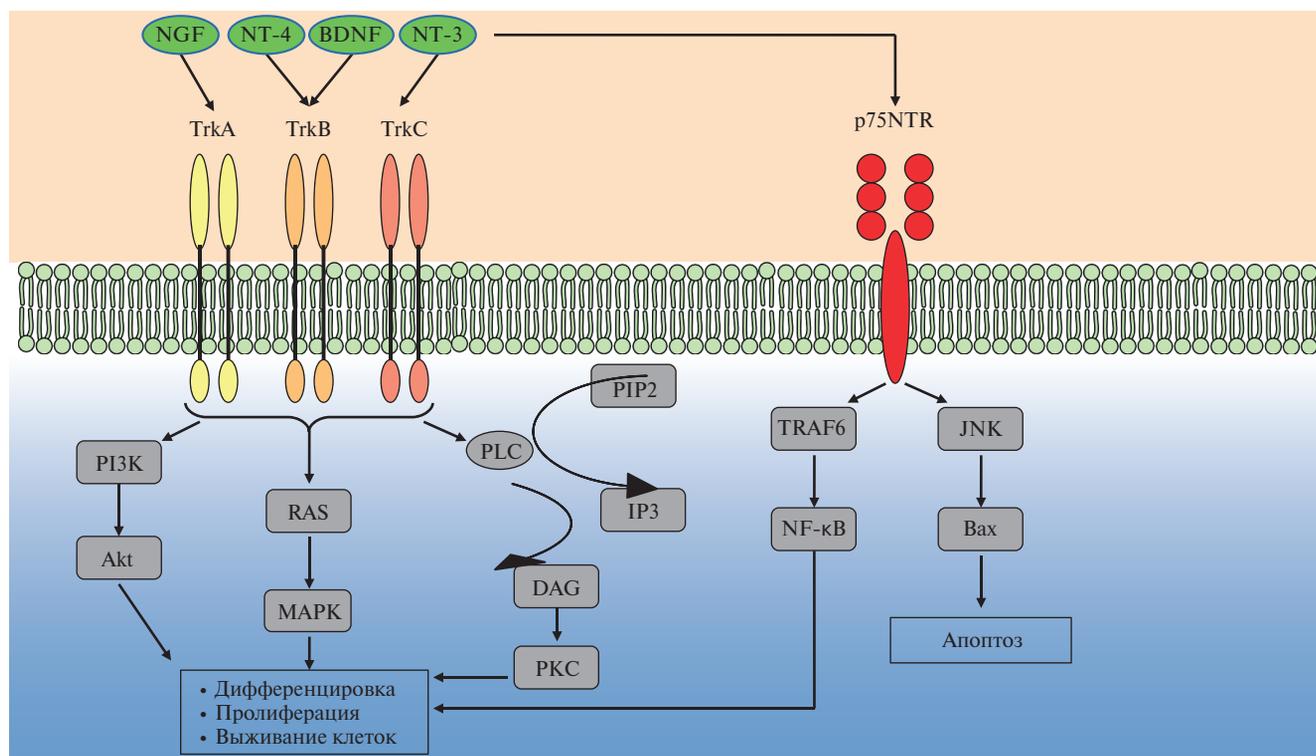


Рис. 1. Схематическое изображение сигнальных путей НТ. Адаптировано с модификациями из: Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-64. doi:10.1098/rstb.2006.1894.

Сокращения: Akt — протеинкиназа В, Bax — митохондриальный канал Bax, BDNF — нейротрофический фактор мозгового происхождения, DAG — диацилглицерол, IP3 — инозитол-трифосфат, JNK — янус-киназа, MAPK — митоген-активированная протеинкиназа, NF-κB — фактор транскрипции, NGF — нейротрофический фактор роста, NT-3 — нейротрофин-3, NT-4 — нейротрофин-4, p75NTR — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам, PI3K — фосфоинозитол 3 киназа, PIP2 — фосфоинозитол дифосфат, PLC — фосфолипаза С, PKC — протеинкиназа С, RAS — G-белок связанная молекула, задействованная в MAPK сигналинге, Trk (A, B, C) — тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам, TRAF6 — TNF рецептор ассоциированный фактор 6.

торов выделяют три подтипа: TrkA, TrkB и TrkC, которые различаются по степени аффинности к различным НТ (рис. 1). NGF связывается с TrkA, BDNF и NT-4 с TrkB, а NT-3 с TrkC. Однако в больших концентрациях NT-3 способен связываться с рецепторами TrkA и TrkB [9]. TrkA рецепторы имеют несколько изоформ рецептора TrkA-I, TrkA-II, TrkA-III, которые по-разному представлены в органах и тканях. TrkA-II локализуется в нервной системе, в то время как TrkA-I распространен во всех тканях; TrkA-III экспрессируется клетками-предшественниками нервного ствола и нервного гребня, обладает проонкогенной активностью и опосредует процессы неангиогенеза [9]. В отличие от Trk рецептор p75NTR не является узко специфичным и может взаимодействовать со всеми НТ [10].

Рецепторы к НТ экспрессируют не только клетки нервной системы, но, например, в ЛА рецепторы к НТ располагаются на эндотелиальных клетках (ЭК), гладкомышечных клетках (ГМК), фибробластах, нейронах, мезенхимальных клетках, клетках иммунной системы и на альвеолоцитах [7, 10]. Причем на ГМК бронхов, железистом эпителии, макрофагах (интерстициальных и альвеолярных) и кардиомиоцитах обнаружена экспрессия только рецепторов Trk. Альвеолярные клетки экспрессируют TrkA и TrkC. Уровень экспрессии Trk рецепторов на ЭК, ГМК сосудов и кардиомиоцитах регулируется ауто-/паракринным способом [11].

В нормальных условиях рецептор p75NTR практически не экспрессируется ЭК, ГМК (как *in vitro*, так и *in vivo*) [10, 11] и кардиомиоцитами [11]. Тогда как в условиях гипоксии, дислипидемии и гипергликемии индуцируется экспрессия p75NTR. Рецептор p75NTR присутствует на перичитах и периваскулярных мезенхимальных клетках, в опухолях, на парасимпатических внутрилегочных ганглионарных нейронах, сателлитных клетках и ГМК ЛА [10].

В кровеносных сосудах, иннервируемых NGF-чувствительными нейронами, непосредственный контакт ЭК и ГМК с нейронами отсутствует [12]. При этом существует реципрокная регуляция между синтезом NGF ГМК и метаболизмом нейронов [13]: ГМК синтезируют NGF, который далее поступает во внеклеточное пространство, связывается с соответствующими рецепторами, а затем поглощается нервными окончаниями. Это подтверждает паракринный механизм регуляции трофической функции и тесную взаимосвязь различных тканей. В эмбриональном периоде НТ контролируют формирование симпатической иннервации сосудов [12]. NT-3 и BDNF участвуют в развитии сердца и сосудистой сети миокарда. Дефицит BDNF сопровождается нарушением клеточных контактов и эндотелизации сердца, что приводит к контакту крови с субэндотелиальным слоем и тромбообразованию. NGF является аутокринным фактором

выживания кардиомиоцитов: кардиомиоциты новорожденных мышей подвергаются апоптозу при обработке нейтрализующими анти-NGF антителами или ингибитором рецептора TrkA-K252a. В постнатальном периоде с помощью ауто- и паракринного механизма НТ контролируют процессы миграции, дифференцировки, гипертрофии, пролиферации, выживания и апоптоза ЭК, ГМК сосудов, кардиомиоцитов, а также процессы неоваскуляризации. НТ могут индуцировать синтез провоспалительных цитокинов ЭК и ГМК сосудов. Поэтому воздействие на НТ и их рецепторы можно рассматривать как способ влияния на процессы ремоделирования сосудов [11, 14].

Помимо экспрессии в тканях, существуют свободно циркулирующие в крови НТ. У здоровых пациентов концентрация BDNF составляет ~21628,3 пг/мл, а NGF — 14,6 пг/мл [15]. В эксперименте у здоровых добровольцев, пребывавших в условиях гипоксии (15% O₂) в течение 72 ч, концентрация BDNF в сыворотке была в 3 раза выше по сравнению с группой контроля. Увеличение секреции BDNF ЭК человека *in vitro* зарегистрировано в условиях 24 ч гипоксии. Гипоксия и окислительный стресс индуцируют экспрессию NGF в перичитах у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9]. Экспрессия NGF кардиомиоцитами *in vitro* также повышается в условиях гипоксии/реоксигенации и после инкубации с высокими уровнями ангиотензина II [11, 14], что модулирует высвобождение норадреналина из нервных окончаний [13].

Взаимосвязь НТ и нервной ткани

NGF и клетки симпатической нервной системы в тканях, иннервируемых симпатической нервной системой, взаимодействуют по принципу положительной обратной связи: более высокие концентрации NGF запускают синтез катехоламинов. В свою очередь, норэпинефрин является мощным стимулятором синтеза NGF фибробластами сосудов и кардиомиоцитами сердца взрослых мышей, обеспечивая взаимное трофическое влияние. Например, секреция NGF ГМК сосудов новорожденных крыс *in vitro* увеличивается при инкубации с агонистами α -адренорецепторов и снижается при добавлении в культуру клеток агонистов β -адренорецепторов [13]. Гиперэкспрессия NGF в сердце у мышей приводит к увеличению плотности симпатической иннервации в сердце, в т.ч. у трансгенных мышей [16], которая при этом не связана с пагубным воздействием на структуру и производительность левого желудочка (ЛЖ) [17]. В легких мышей гиперэкспрессия NGF сопровождается локальной гипериннервацией тканей [18]. Положительная корреляционная связь между высокой концентрацией NGF и плотностью симпатической иннервации сердца обнаружена и у крупных млекопитающих, таких как собака, кролик и корова [19].

NGF — мощный регулятор выживаемости и функционирования симпатических и сенсорных нейронов [11]. В эксперименте на крысах изучали возможность регенерации нервных волокон в условиях деафферентации ганглиев. Показано, что нарушение афферентной импульсации не приводит к повышению уровня экспрессии NGF, NT-3 и мРНК рецепторов p75, TrkA и TrkC. Однако инфузия экзогенного NGF влекла за собой увеличение экспрессии NT-3 и мРНК TrkC, что сопровождалось регенерацией аксонов [20]. Кроме того, повреждение периферических нервов NGF стимулирует ангиогенные ростовые факторы, включая VEGF (рис. 2), и опосредованно активирует рост сосудов [21].

Роль НТ в ангиогенезе

НТ принимают активное участие в ангиогенезе у взрослых млекопитающих. NGF и BDNF инициируют ангиогенез через Trk рецепторы путем повышения уровня экспрессии VEGF-A и VEGF-рецепторов [11].

Emanueli C, et al. вызывали ишемию задней конечности мышей путем резекции левой бедренной артерии. Затем длительно вводили антитела к NGF, что приводило к блокаде спонтанной капилляризации и усиливало апоптоз миоцитов. Тогда как внутримышечное введение экзогенного NGF в течение 14 дней сопровождалось активацией ангиогенеза на уровне артериол и капилляров, с восстановлением коэффициента перфузии конечности до исходного уровня без ишемизации, а к 21 дню превышением такового по сравнению с группой контроля. Местное введение NGF в мышцу сопровождалось вазодилатацией, увеличением капилляров в мышце даже при отсутствии ишемии. Таким образом, стимуляция роста сосудов с помощью введения NGF реализуется посредством активации системы VEGF-Akt-NO (рис. 2): усиление фосфорилирования Akt приводит к активации VEGF, ангиопоэтина, повышает выживаемость, уменьшает апоптоз ЭК и гладкомышечных клеток, обеспечивая правильное развитие кровеносных сосудов [21].

НТ в ремоделировании ЛА

Данные об экспрессии НТ в ЛА у человека ограничены материалом, полученным от пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу новообразований и во время трансплантации легких. Наибольшая продукция НТ и экспрессии рецепторов к ним наблюдается в адвентиции и в части меди, прилегающей к эндотелию. Тогда как в слоях меди, обращенных к адвентиции, экспрессия НТ и их рецепторов уменьшается. Наибольший уровень экспрессии НТ и рецепторов в проксимальной части ЛА и в норме отсутствует в ЛА среднего и мелкого калибра, но может обнаруживаться на минимальном уровне в адвентиции [12] (рис. 1, 2). Неравномерность распределения ГМК, продуцирующих НТ в медиальном слое сосудов, связана с на-

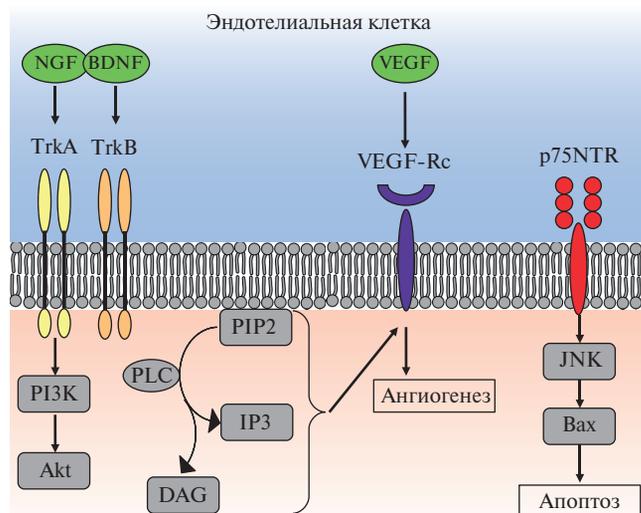


Рис. 2. Схематическое изображение системы НТ ЭК. Адаптировано с модификациями из: Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-64. doi:10.1098/rstb.2006.1894. **Сокращения:** Akt — протеинкиназа B, BDNF — нйротрофический фактор мозгового происхождения, Bax — митохондриальный канал Bax, DAG — диацилглицерол, IP3 — инозитол-трифосфат, JNK — янус-киназа, NGF — нейротрофический фактор роста, PI3K — фосфоинозитол 3 киназа, PIP2 — фосфоинозитол дифосфат, PLC — фосфолипаза C, Trk (A, B) — тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, VEGF-Rc — рецептор к фактору роста эндотелия сосудов, p75NTR — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам.

пряженностью сдвига, различающейся на разных участках артерий, где НТ могут действовать как ауто-и/или паракринные факторы, регулирующие миграцию и пролиферацию ГМК [12]. Это сопоставимо с данными о распределении нервных волокон в ЛА: с максимальной плотностью в стволе и проксимальных отделах ветвей ЛА, которые являются наиболее мускуляризованными, с постепенным уменьшением к периферии, где толщина меди закономерно уменьшается [22]. Однако у детей с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца регистрировалось увеличение количества адренергических аксонов в адвентиции интраацинарных артерий мышечного типа [23]. Тем не менее количество нервных волокон в стволе и проксимальных отделах ЛА у пациентов с ЛГ и без нее не различалось [24]. Мускуляризация дистальных отделов ЛА и вазоспазм, характерные для пациентов с ЛАГ, могут ассоциироваться с активацией как симпатической нервной системы, так и системы НТ, которая поддерживает гипертрофическое ремоделирование ЛА.

Участие системы НТ в ремоделировании ЛА может быть разнонаправленным и зависит от текущих условий. В норме ЭК, ГМК, фибробласты, нервные окончания ствола, главных и долевых ветвей ЛА способны синтезировать НТ и экспрессировать рецепторы к ним для реализации базовых трофических

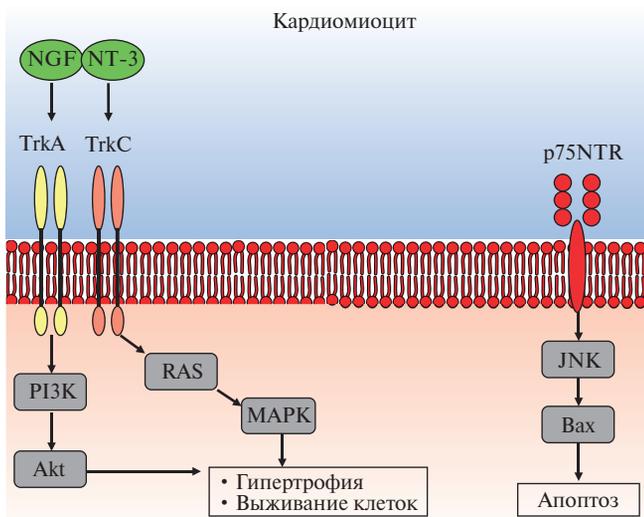


Рис. 3. Схематическое изображение системы НТ кардиомиоцита. Адаптировано с модификациями из: Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-64. doi:10.1098/rstb.2006.1894.

Сокращения: Akt — протеинкиназа В, Bax — митохондриальный канал Bax, JNK — янус-киназа, MAPK — митоген-активированная протеинкиназа, NGF — нейротрофический фактор роста, NT-3 — нейротрофи-3, PI3K — фосфоинозитол 3 киназа, RAS — G-белок связанная молекула, задействованная в MAPK сигналинге, Trk (A, C) — тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам, p75NTR — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам.

процессов, вазодилатации. Тогда как в условиях ЛГ при гипоксии гиперэкспрессия НТ и их рецепторов наблюдается и в клетках иммунной системы, таких как лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, инфильтрирующих стенку ЛА и периваскулярное пространство [9, 25].

Данные о НТ при различных нозологиях ЛГ крайне скудные. Установлено, что у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ХОБЛ, экспрессия НТ (NGF) в препаратах ЛА повышена [9]. В то время как у пациентов с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) концентрация NGF в эндотелиальном слое ЛА ниже по сравнению с контрольной группой (пациенты с карциномой), однако регистрировалась повышенная экспрессия и активность фосфорилированных TrkA и p75 рецепторов во всех образцах ЛА (*in vitro*). Гипоксия и окислительный стресс у пациентов с ЛГ и ХОБЛ индуцируют гиперэкспрессию NGF. Тогда как у пациентов с ИЛАГ процессы воспаления, гипоксии менее выражены [4].

Высказывается предположение об участии клеток воспаления в начальных процессах ремоделирования ЛА. NGF стимулирует активацию и выживание иммунных клеток, потенцирует врожденный иммунный ответ и влияет на опосредованные В- и Т-клеточные ответы [26]. Быстрая, негеномная, передача сигналов НТ может резко усиливать или ингибировать секрецию противовоспалительных цитокинов, стимули-

ровать миграцию клеток стенки ЛА и дальнейшую модуляцию иммунного ответа. В медленном, геномном, сигналинге НТ модулируют экспрессию цитокинов и рецепторов иммунных клеток [27]. Так, при совместной инкубации *in vitro* NGF и ГМК ЛА человека индуцируется синтез и секреция IL-1 β (через PI3K путь) и TNF- α (через PKCs, p38 и NF- κ B путь), содержание которых повышено у пациентов с ЛАГ в крови и в ЛА [4].

Нарушение процессов апоптоза, накопление клеточной массы в стенке ЛА является следующей характеристикой процесса ремоделирования ЛА. Активация рецепторов к НТ приводит к запуску трех сигнальных путей (Ras/Raf, PI3K (Phosphoinositole 3-kinases, фосфоинозитол-3-киназа), PLC/Rac (фосфолипаза C)). Через путь Ras/Raf инициируется транскрипция генов *ELK1* и *CREB*, способствующих выживанию клеток. НТ (через p75NTR-NF- κ B) запускают программы выживания клеток, в то время как взаимодействие предшественников НТ (про-NGF и про-BDNF) с p75NTR активирует каспазу 3/9, через которую реализуются процессы апоптоза (рис. 1) [10]. Активация NGF PI3K-пути индуцирует пролиферацию и миграцию ЭК (через экспрессию VEGF) [28]; миграцию ГМК через PLC/Rac путь и гипертрофию ГМК через Ras/Raf сигнальный путь, что приводит к гипертрофии интимы и меди и, соответственно, уменьшению просвета сосуда [9].

Но и кардиомиоциты чувствительны к НТ: NT-3 через TrkC рецептор активирует MAPK-путь и запускает гипертрофию кардиомиоцитов у крыс (рис. 3). При этом добавление NT-3 к культуре уже стимулированных ET-1 кардиомиоцитов крыс дополнительно потенцирует гипертрофию кардиомиоцитов [29]. Тогда как инкубация кардиомиоцитов новорожденных мышей совместно с антителами анти-NGF или ингибитором рецептора TrkA-K252a NGF сопровождалась увеличением числа кардиомиоцитов, находящихся в состоянии апоптоза [11].

Вазоспазм мелких ЛА считается проявлением нарушения кальциевого гомеостаза ГМК, наглядно выраженным у пациентов с ИЛАГ, длительных респондеров терапии блокаторами кальциевых каналов. НТ регулируют содержание кальция внутри клетки. BDNF, NT-3 и NT-4 [30, 31] связываются с TrkB и TrkC рецепторами, активируют входящий ток кальция из экстрацеллюлярного пространства, что увеличивает внутриклеточный запас кальция, вызывает вазоспазм и инициирует гипертрофию ГМК [32].

Трансформация ГМК ЛА в миофибробласты, изменение состава внеклеточного матрикса и замещение ГМК фибробластами является финальной и необратимой стадией ремоделирования ЛА у пациентов с ЛАГ. BDNF значительно увеличивает выработку и отложение коллагенов I и III типа (реже фибронек-

тина), повышает экспрессию и активность ММП-2, ММП-9, которые, в свою очередь, необходимы для внеклеточного расщепления секретируемых про-НТ [33, 34]. BDNF и NT-3 в большей степени стимулируют секрецию про-ММП-9 [35], необходимых для изменения структуры матрикса, миграции клеток. НТ вызывают и противоположные эффекты. В эксперименте *in vitro* с использованием ЛА человека, взятых в ходе лобэктомии или пневмонэктомии, VEGF-A, BDNF и NT-3 вызывали расслабление стенки ЛА посредством активации пути PI3K-Akt, с последующим фосфорилированием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и выработки оксида азота [8, 9].

Интересно исследование Goten C, et al. (2021), изучающее взаимосвязь количества мононуклеарных клеток периферической крови, экспрессирующих pNGF (NGFR+ мононуклеарные клетки), с клиническими, гемодинамическими показателями у пациентов с ЛАГ (n=30) по сравнению с группой здоровых (n=15). Обнаружена прямая корреляционная зависимость между количеством NGFR+ мононуклеарных клеток и средним давлением в ЛА, ЛСС и сердечным индексом, и отрицательная корреляционная связь с дистанцией прохождения в тесте 6-минутной ходьбы. В течение 12 мес. периода наблюдения свобода от больших нежелательных событий (смертность от всех причин, трансплантация легких) была выше у пациентов с более низкой частотой обнаружения NGFR+ мононуклеарных клеток. Ассоциация большей доли NGFR+ мононуклеарных клеток с основными детерминантами прогноза у пациентов с ЛАГ и показателями выживаемости рассматривается авторами как косвенное выражение тяжести процессов ремоделирования ЛА, что соотносится с представлением об апоптозе ЭК ЛА при активации рецепторов NGF. Таким образом, определение доли NGFR+ мононуклеарных клеток в периферической крови может стать маркером тяжести и прогноза ЛАГ [36].

Блокада НТ/рецепторов к ним

Известны 3 группы препаратов, подавляющих действие NGF: (1) анти-NGF антитела (ABT-110, альфа-D11, AMG403, фулранумаб, Medi-578, muMab911, REGN475, танезумаб); (2) препараты, ингибирующие связывание NGF и TrkA; и (3) препараты, которые напрямую ингибируют ферментативную активность TrkA. Препараты применяют в лечении остеоартрита, в онкологии, терапии болевого синдрома и лечении бронхиальной астмы [37-40].

Действие антител к NGF было изучено в эксперименте *in vitro* с использованием ткани легких пациентов ЛГ-ХОБЛ (n=5), ИЛАГ (n=12) и пациентов с карциномой легких (n=10), которым выполнялась лобэктомия, трансплантация легких, а также в эксперименте с монокроталиновой и гипоксической моделью ЛАГ у мышей. При инкубации NGF с ЛА

базальный тонус *ex vivo* не изменялся, тогда как при преинкубации ЛА с фенилэфрином или простагландином F2 α добавление NGF усиливало вазоконстрикторные эффекты. Введение анти-NGF антител крысам с моделью ЛАГ приводило к уменьшению гиперреактивности ЛА, тяжести ремоделирования и выраженности воспалительной инфильтрации стенки ЛА. Толщина меди интраацинарных ЛА была выше у крыс группы ЛАГ без лечения по сравнению с крысами с ЛАГ, получавшими анти-NGF антитела, что демонстрирует возможности обратного ремоделирования на фоне введения антител. Также уменьшался уровень экспрессии маркера инфильтрации воспалительных клеток CD45 в паренхиме легких после введения анти-NGF антител у крыс с ЛАГ. Профилактическое введение анти-NGF антител крысам с последующим моделированием ЛА предотвращало утолщение медиального слоя и повышенную секрецию IL-1 и TNF- α . В то время как секреция провоспалительных цитокинов ЛА была значительно увеличена у крыс в группе ЛАГ без введения антител к NGF [4].

НТ при правожелудочковой СН при ЛГ

Размеры правых камер сердца и сократительная способность миокарда правого желудочка (ПЖ) определяют прогноз пациентов с ЛАГ [2]. Однако возможности влияния на процессы ремоделирования ПЖ ограничены преимущественно применением препаратов, снижающих ЛСС (ЛАГ-специфическая терапия), независимый эффект ЛАГ-специфических препаратов на миокард ПЖ не известен. Возможность оказывать влияние на рецепторы альтернативной сигналинговой системы с целью сохранения функции миокарда ПЖ имеет важное научно-практическое значение.

Так, в эксперименте на крысах моделирование СН осуществлялось путем гиперсолевой диеты у солечувствительных крыс, группой контроля служили солеустойчивые крысы, у которых за период эксперимента СН не индуцировалась. Авторы измеряли активность сердечной симпатической нервной системы (плотность норадреналиновых нервных волокон в сердце путем иммунофлуоресценции, обратный захват норадреналина путем радиометрии с ³H-норадреналином, после его инфузии во время экстракорпоральной перфузии сердца), а также уровни НТ путем иммуноблоттинга и определения РНК НТ (NGF, NT-3, BDNF, CNTF) на 30, 40 и 50 день от начала эксперимента. Выявлено значимое уменьшение плотности симпатических нервных волокон на 40 и 50 день эксперимента у чувствительных к соли крыс по сравнению с резистентными, снижение обратного захвата норадреналина у группы СН, что и отражает одну из теорий гипертонической болезни при СН — появление пула нейронов, неспособных к обратному захвату норадреналина [41-43].

Авторы выявили достоверное уменьшение концентраций NGF и NT-3 и увеличение уровня BDNF

и CNTF у животных с СН по сравнению с группой контроля. Данные результаты трактуются как разнонаправленное влияние НТ на симпатическую иннервацию сердца. Сопряжение NGF/NT-3 стимулирует рост нервных волокон, тогда как сочетание BDNF/CNTF, наоборот, подавляет их рост. При этом экспрессия НТ изменяется раньше, чем параметры активности симпатической нервной системы. Таким образом, сопряжение НТ и симпатической нервной системы динамическое и изменяется с течением хронической СН [19, 44].

Значительный интерес представляет определение уровня НТ в плазме крови при сердечно-сосудистой патологии в клинической практике. Bahlis M, et al. (2019) измеряли уровень BDNF в сыворотке крови (метод определения — иммуноферментный анализ) у 2976 пациентов (средний возраст 48 лет, 45% мужчин) без патологии почек, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и фракцией выброса ЛЖ >40%. Низкий уровень BDNF был ассоциирован с высоким содержанием мозгового натрийуретического пропептида, массой миокарда ЛЖ, однако корреляционных связей между уровнем BDNF и показателями диастолической дисфункции миокарда ЛЖ не найдено.

Наряду с этим, уровень BDNF в плазме крови коррелировал с разнообразными факторами риска метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, такими как индекс массы тела, уровень диастолического артериального давления, холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридами. Более того, у пациентов в состоянии депрессии регистрировалось значимое снижение уровня BDNF в крови. Таким образом, отсутствие высокой специфичности существенно ограничивает исполь-

зование BDNF в качестве биомаркера тяжести хронической СН. Тем не менее очевидная взаимосвязь системы НТ, симпатической нервной системы и метаболических нарушений требует дальнейшего изучения в контексте возможного влияния на процесс ремоделирования сердца [45].

Заключение

Использование трофических свойств НТ может быть полезным для восстановления роста нервных окончаний при травмах, а индукция неоваскуляризации и восстановления мышечной ткани актуальна при хронической ишемии.

Остается неясным, изменяется ли синтез и экспрессия рецепторов НТ в крупных сосудах в зонах денервации. Возможно, таргетное воздействие на систему НТ способно усиливать эффект денервации крупных сосудов и делать его более устойчивым.

Учитывая сопряженность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и процессов ремоделирования сердца и сосудов, оценка уровня рецептора NGF, циркулирующего в крови, в качестве лабораторного маркера тяжести ЛАГ представляет большой интерес для дальнейшего изучения на больших выборках пациентов с ЛГ различной этиологии.

Таргетное введение антител к рецепторам НТ потенциально может уменьшать выраженность гипертрофии сердца и сосудов, воздействуя на процессы ремоделирования и воспаления, что требует дальнейшего изучения в условиях эксперимента на крупных животных.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом Минобрнауки, соглашение № 075-15-2020-800.

Литература/References

- Humbert M, Lau EM, Montani D, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130(24):2189-208. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
- Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):842-54. doi:10.1164/rccm.202009-3698OC.
- Freund-Michel V, Cardoso Dos Santos M, Guignabert C, et al. Role of Nerve Growth Factor in Development and Persistence of Experimental Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):342-55. doi:10.1164/rccm.201410-1851OC.
- Pius-Sadowska E, Machaliński B. Pleiotropic activity of nerve growth factor in regulating cardiac functions and counteracting pathogenesis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):974-87. doi:10.1002/ehf2.13138.
- Dechant G, Neumann H. Neurotrophins. *Adv Exp Med Biol*. 2002;513:303-34. doi:10.1007/978-1-4615-0123-7_11.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(2):167-73. doi:10.1042/CS20050163.
- Meuchel LW, Thompson MA, Cassivi SD, et al. Neurotrophins induce nitric oxide generation in human pulmonary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2011;91(4):668-76. doi:10.1093/cvr/cvr107.
- Liu P, Li S, Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9112. doi:10.3390/ijms22179112.
- Ricci A, Felici L, Mariotta S, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptor protein expression in the human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004(1):12-9. doi:10.1165/rcmb.2002-0110OC.
- Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev*. 2009;89(1):279-308. doi:10.1152/physrev.00007.2008.
- Ricci A, Greco S, Amenta F, et al. Neurotrophins and neurotrophin receptors in human pulmonary arteries. *J Vasc Res*. 2000;37(5):355-63. doi:10.1159/000025751.
- Rush RA, Mayo R, Zettler C. The regulation of nerve growth factor synthesis and delivery to peripheral neurons. *Pharmacol Ther*. 1995;65(1):93-123. doi:10.1016/0163-7258(94)00059-c.
- Cardouat G, Guibert C, Freund-Michel V. Expression et rôle du facteur de croissance des nerfs NGF dans l'hypertension pulmonaire [The expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2020;37(3):205-9. French. doi:10.1016/j.rmr.2020.02.002.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, et al. Serum neurotrophins—a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*. 2007;28(9):1436-45. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011.
- Xing J, Lu J, Li J. Nerve growth factor decreases in sympathetic and sensory nerves of rats with chronic heart failure. *Neurochem Res*. 2014;39(8):1564-70. doi:10.1007/s11064-014-1348-5.
- Kiriazis H, Du XJ, Feng X, et al. Preserved left ventricular structure and function in mice with cardiac sympathetic hyperinnervation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1359-65. doi:10.1152/ajpheart.01010.2004.

18. Hoyle GW, Mercer EH, Palmiter RD, et al. Expression of NGF in sympathetic neurons leads to excessive axon outgrowth from ganglia but decreased terminal innervation within tissues. *Neuron*. 1993;10(6):1019-34. doi:10.1016/0896-6273(93)90051-r.
19. Shelton DL, Reichardt LF. Expression of the beta-nerve growth factor gene correlates with the density of sympathetic innervation in effector organs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(24):7951-5. doi:10.1073/pnas.81.24.7951.
20. DeCouto SA, Jones EE, Kudwa AE, et al. The effects of deafferentation and exogenous NGF on neurotrophins and neurotrophin receptor mRNA expression in the adult superior cervical ganglion. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;119(1):73-82. doi:10.1016/j.molbrainres.2003.08.015.
21. Emanuelli C, Salis MB, Pinna A, et al. Nerve Growth Factor Promotes Angiogenesis and Arteriogenesis in Ischemic Hindlimbs. *Circulation*. 2002;106(17):2257-62. doi:10.1161/01.cir.0000033971.56802.c5.
22. Bristow MR, Quaafe RA. The adrenergic system in pulmonary arterial hypertension: bench to bedside (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015;5(3):415-23. doi:10.1086/682223.
23. Stenmark KR, Nozik-Grayck E, Gerasimovskaya E, et al. The adventitia: Essential role in pulmonary vascular remodeling. *Compr Physiol*. 2011;1(1):141-61. doi:10.1002/cphy.c090017.
24. Mitrofanova LB, Perminova AA, Goncharova NS, Mikhailov EN. Histological and immunohistochemical study of nerve fibers and ganglia in the periarterial adipose tissue of the pulmonary artery bifurcation in patients with and without pulmonary hypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(5):498-509. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Гончарова Н.С., Михайлов Е.Н. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и без нее. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):498-509. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-498-509.
25. Kwapiszewska G, Chwalek K, Marsh LM, et al. BDNF/TrkB signaling augments smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Am J Pathol*. 2012;181(6):2018-29. doi:10.1016/j.ajpath.2012.08.028.
26. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1028. doi:10.3390/ijms18051028.
27. Prakash Y, Thompson MA, Meuchel L, et al. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(3):395-411. doi:10.1586/ers.10.29.
28. Urzua U, Tapia V, Geraldo MP, et al. Nerve growth factor stimulates cellular proliferation of human epithelial ovarian cancer. *Horm Metab Res*. 2012;44(9):656-61. doi:10.1055/s-0032-1304617.
29. Kawaguchi-Manabe H, Ieda M, Kimura K, et al. A novel cardiac hypertrophic factor, neurotrophin-3, is paradoxically downregulated in cardiac hypertrophy. *Life Sci*. 2007;81(5):385-92. doi:10.1016/j.lfs.2007.05.024.
30. Prakash YS, Iyanoye A, Ay B, et al. Neurotrophin effects on intracellular Ca²⁺ and force in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(3):L447-56. doi:10.1152/ajplung.00501.2005.
31. Hartman W, Helan M, Smelter D, et al. Role of Hypoxia-Induced Brain Derived Neurotrophic Factor in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129489. doi:10.1371/journal.pone.0129489.
32. Blum R, Konnerth A. Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:70-8. doi:10.1152/physiol.00042.2004.
33. Freeman MR, Sathish V, Manlove L, et al. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):L360-L370. doi:10.1152/ajplung.00580.2016.
34. Lee TH, Yeh CF, Lee YT, et al. Fibroblast-enriched endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes pulmonary fibrosis by augmenting TGFβ signaling through TGFBR1 stabilization. *Nat Commun*. 2020;11(1):4254. doi:10.1038/s41467-020-18047-x.
35. Dagnell C, Kemi C, Klominek J, et al. Effects of neurotrophins on human bronchial smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Transl Res*. 2007;150(5):303-10. doi:10.1016/j.trsl.2007.05.001.
36. Goten C, Usui S, Takashima SI, et al. Circulating nerve growth factor receptor positive cells are associated with severity and prognosis of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894021990525. doi:10.1177/2045894021990525.
37. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl_8):viii23-viii30. doi:10.1093/annonc/mdz282.
38. She W, Mei Z, Zhao H, et al. Nebulized Inhalation of Anti-Nerve Growth Factor Microspheres Inhibits Airway Remodeling in an Ovalbumin-Induced Rat Asthma Model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(2):70-7. doi:10.1089/jamp.2018.1453.
39. Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):34-46. doi:10.1038/s41584-020-00528-4.
40. Oo WM, Hunter DJ. Nerve Growth Factor (NGF) Inhibitors and Related Agents for Chronic Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Review. *BioDrugs*. 2021;35(6):611-41. doi:10.1007/s40259-021-00504-8.
41. Sun F, Lu Z, Zhang Y, et al. Stagedependent changes of β2adrenergic receptor signaling in right ventricular remodeling in monocrotalineinduced pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Med*. 2018;41(5):2493-504. doi:10.3892/ijmm.2018.3449.
42. Liang CS, Fan TH, Sullebarger JT, et al. Decreased adrenergic neuronal uptake activity in experimental right heart failure. A chamber-specific contributor to beta-adrenoceptor downregulation. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1267-75. doi:10.1172/JCI114294.
43. Peters EL, Bogaard HJ, Vonk Noordegraaf A, et al. Neurohormonal modulation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2004633. doi:10.1183/13993003.04633-2020.
44. Kreusser MM, Buss SJ, Krebs J, et al. Differential expression of cardiac neurotrophic factors and sympathetic nerve ending abnormalities within the failing heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(2):380-7. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.10.019.
45. Bahls M, Könemann S, Markus MRP, et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. *Sci Rep*. 2019;9(1):15421. doi:10.1038/s41598-019-51776-8.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (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



ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ





Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



25 МАРТА 2022 ГОДА | БЕЛГОРОД

27–28 МАЯ 2022 ГОДА | РЯЗАНЬ

10 ИЮНЯ 2022 ГОДА | ИРКУТСК

7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ