

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

В НОМЕРЕ:

Сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в регионах Северо-Западного федерального округа

Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью

Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии

Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при ХСНнФВ, ассоциации с АД

Обоснование и дизайн исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с пероральными препаратами у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI)

Эхокардиографический феномен “RAC-sign” при аномальном ходе огибающей артерии

Протезирование аортального клапана, восходящей аорты и дуги у больного с дэкстрокардией при транспозиции внутренних органов

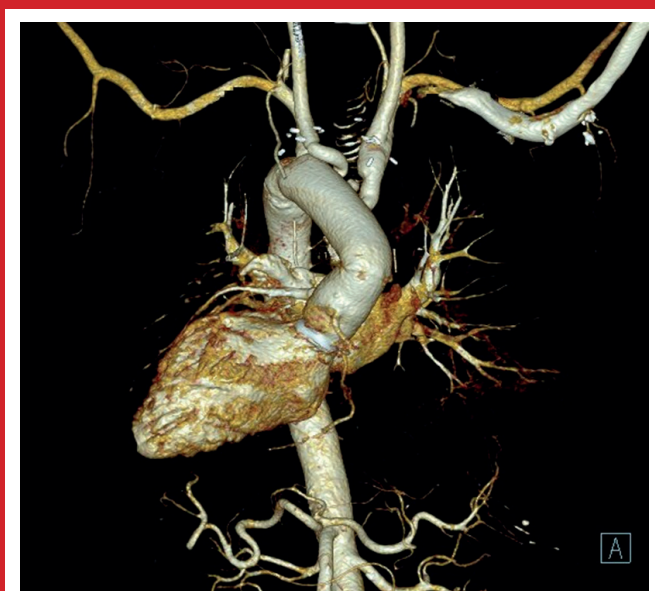


Рис. 4. Компьютерная томография сердца и аорты с контрастированием после операции. См. на стр. 58.

27 (S2) 2022



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 ОБРАЗОВАНИЕ

т. 27 (S2) 2022, (2-2022)
издается с 1996 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

Загидуллин Н. Ш. (Уфа) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Муллова И. С. (Самара) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аверков О. В. (Москва) д.м.н., профессор

Гиляревский С. Р. (Москва) д.м.н., профессор

Губарева И. В. (Самара) д.м.н., доцент

Жиров И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

Киселев А. Р. (Саратов) д.м.н., доцент

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Мензоров М. В. (Ульяновск) д.м.н., доцент

Стародубцева И. А. (Воронеж) д.м.н., доцент

Стрюк Р. И. (Москва) д.м.н., профессор

Чулков В. С. (Челябинск) д.м.н., доцент

Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону) д.м.н., доцент

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Хасанов Н. Р. (Казань)

Адрес Редакции:

111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23,
Больница № 15, кафедра терапии
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Гарькина С. В. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Затейщиков Д. А. (Москва) д.м.н., профессор

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

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

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

Мацкеплишвили С. Т. (Москва) д.м.н., профессор,
член-корр. РАН

Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Сергиенко И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Соловьева А. Е. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Шварц Ю. Г. (Саратов) д.м.н., профессор

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Piotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

Cai Benzhi (Китайская Народная Республика) PhD,
Professor

Lemin Zheng (Китайская Народная Республика) PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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.rosocardio.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 EDUCATION

v. 27 (S2) 2022, (2-2022)

founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

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

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

Larisa A. Khaisheva (Rostov-na-Donu) MScD

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Khasanov N. R. (Kazan)

Editorial office:

111539, Moscow,
23 Veshnyakovskaya str.,
Hospital № 15,
Department of Therapy
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St. Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St. Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St. Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St. Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

Cai Benzhi (People's Republic of China) PhD, Professor

Lemin Zheng (People's Republic of China) PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

6 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Неплюева Г. А., Соловьева А. Е., Зайцев В. В., Авдонина Н. Г., Беспалов А. В., Ендубаева Г. В., Федоренко А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э., Конради А. О., Виллеальде С. В.
Сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в регионах Северо-Западного федерального округа

Толмачева А. А., Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Гуражева А. А., Рагино Ю. И.

Молекулярно-генетические маркеры инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Вуколова Ю. Ю., Губарева И. В.

Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью

Черепанова Н. А., Эрлих А. Д., Павлова Т. В., Муллова И. С., Дупляков Д. В.

Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на независимой выборке

Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Фудим М., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллеальде С. В.

Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, ассоциации с клиническим артериальным давлением

Хастиева Д. Р., Малкова М. И., Закирова Э. Б., Закирова И. И., Валиева И. Х., Хасанов Н. Р.

Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Скалецкий К. В., Намитокков А. М., Донец Е. К., Кручинова С. В., Гагин В. А., Космачёва Е. Д.

Эхокардиографический феномен "RAC-sign" при аномальном ходе огибающей артерии. Клинический случай

Чернов И. И., Магомедов Г. М., Козьмин Д. Ю., Энгиноев С. Т.

Протезирование аортального клапана, восходящей аорты и дуги у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов: клинический случай

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Жиров И. В., Сафронова Н. В., Терещенко С. Н.

Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности

Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П.
Нерешенные вопросы повышения физической активности после инфаркта миокарда

ORIGINAL ARTICLES

7 Neplyueva G. A., Solovieva A. E., Zaitsev V. V., Avdonina N. G., Bespalov A. V., Endubaeva G. V., Fedorenko A. A., Yakovlev A. N., Zvartau N. E., Konradi A. O., Villevalde S. V.
Comparative benchmark analysis of coverage by specialists involved in healthcare provision to patients with cardiovascular diseases in the regions of the Northwestern Federal District

19 Tolmacheva A. A., Lozhkina N. G., Maksimov V. N., Gurazheva A. A., Ragino Yu. I.
Molecular genetic markers of myocardial infarction in combination with type 2 diabetes

25 Vukolova Yu. Yu., Gubareva I. V.
Relationship of sortilin and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in blood serum with the severity of carotid and coronary atherosclerosis in hypertensive patients

32 Cherepanova N. A., Erlich A. D., Pavlova T. V., Mullova I. S., Duplyakov D. V.
Validation of the SIRENA score for assessing the risk of inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism in an independent sample

38 Fedorova D. N., Solovieva A. E., Fudim M., Galenko V. L., Kozlyonok A. V., Berezina A. V., Villevalde S. V.
Frequency of hemodynamic response to orthostatic stress in heart failure with reduced ejection fraction, associations with clinical blood pressure

46 Khastieva D. R., Malkova M. I., Zakirova E. B., Zakirova I. I., Valeeva I. Kh., Khasanov N. R.
Rationale and design of the open-label, prospective, randomized study of the efficacy of intravenous versus oral iron deficiency therapy in improving left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction (OPERA-MI)

CLINICAL CASES

52 Skaletsky K. V., Namitokov A. M., Donets E. K., Kruchinova S. V., Gaginn V. A., Kosmachcheva E. D.
Echocardiographic phenomenon "RAC-sign" in the anomalous course of circumflex artery: a case report

56 Chernov I. I., Magomedov G. M., Kozmin D. Yu., Enginiov S. T.
Replacement of the aortic valve, ascending aorta and arch in a patient with dextrocardia in the context of *situs inversus totalis*: a case report

LITERATURE REVIEWS

60 Zhiron I. V., Safronova N. V., Tereshchenko S. N.
Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure

70 Sedykh D. Yu., Khryachkova O. N., Krivoshepova K. E., Tsygankova D. P.
Unresolved issues of increasing physical activity after myocardial infarction

Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами новый номер Российского кардиологического журнала. Образование. Каждый его выпуск посвящен широкому кругу вопросов кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, обсуждению клинических случаев и результатов клинических исследований, организации медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ситуации разобщения медицинских сообществ видится чрезвычайно важным своевременно знакомить читателей с актуальной информацией о результатах наиболее значимых научных исследований российских и зарубежных ученых.

В первой статье номера Неплюева Г.А. и соавт. приводят результаты сопоставительного анализа (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, принимающими участие в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в РФ и субъектах Северо-Западного федерального округа. Примененный математический подход к оценке кадровых различий на уровне субъектов или округа в целом позволил установить значительную географическую неоднородность распределения медицинских работников и структурные диспропорции по отдельным специальностям.

Результаты валидации на независимой выборке пациентов шкалы SIRENA в оценке риска смертности при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) представлены в статье Черепановой Н.А. и соавт. Показана высокая предсказательная способность шкалы SIRENA в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА, сопоставимая с традиционно применяющимся индексом sPESI.

Важное значение сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в диагностике и прогнозировании прогрессирования атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией продемонстрировали в своей статье Вуколова Ю.Ю. и Губарева И.В.

В разделе номера, посвященном клиническим случаям, даны описания эхокардиографического феномена “RAC-sign” у пациента с аномальным ходом огибающей артерии (Скалецкий К.В. и соавт.) и опыта протезирования аортального клапана, восходящего отдела и дуги аорты у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов (Чернов И.И. и соавт.).

В номере публикуются две обзорные статьи. Проблемам недостаточной приверженности врачей и пациентов к использованию рациональной физической активности во вторичной профилактике инфаркта миокарда и подходам к повышению ее эффективности



посвящен обзор Седых Д.Ю. и соавт. Авторами приведены режимы безопасной физической активности в постинфарктном периоде, описаны характеристики физических тренировок с учетом исходной клинической тяжести и полноты реваскуляризации миокарда. Отмечается важная роль доведения до врачебного сообщества результатов исследований, демонстрирующих значение физической активности после инфаркта миокарда.

В обзоре Жирова И.В. и соавт. освещена проблема дефицита железа при сердечной недостаточности. Представлены данные по влиянию дефицита железа на качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и прогноз пациентов с сердечной недостаточностью. Подробно обсуждены результаты первого проспективного исследования AFFIRM-АНФ по оценке влияния восполнения дефицита железа препаратом железа карбоксимальтозата у пациентов с фракцией выброса левого желудочка <50%, госпитализировавшихся по поводу острой сердечной недостаточности, на риск повторной госпитализации и сердечно-сосудистой смертности.

В номере представлен дизайн отечественного открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка, оцениваемой по суммарному индексу сократимости миокарда, у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI).

От имени редакции благодарю всех авторов за высокую актуальность представленных работ. Уверен, что читатели найдут на страницах журнала много интересной и полезной информации как для своей научной деятельности, так и для повседневной практической работы.

С уважением,

Хасанов Н.Р., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени проф. С.С. Зимницкого Казанского ГМУ



Сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в регионах Северо-Западного федерального округа

Неплюева Г. А.¹, Соловьева А. Е.¹, Зайцев В. В.¹, Авдонина Н. Г.¹, Беспалов А. В.^{1,2}, Ендубаева Г. В.¹, Федоренко А. А.¹, Яковлев А. Н.¹, Звартау Н. Э.¹, Конради А. О.¹, Виллеваальде С. В.¹

Борьба с болезнями системы кровообращения (БСК), которые являются причиной преждевременной смертности и высоких экономических затрат — одно из приоритетных направлений социальной политики государств. Кадровые ресурсы составляют ключевое звено производительности системы здравоохранения. В Российской Федерации (РФ) существует значительная географическая неоднородность распределения медицинских работников и структурные диспропорции по отдельным специальностям. Региональные различия обеспеченности специалистами системы кардиологической помощи изучены недостаточно.

Цель. Выполнить сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в РФ и субъектах Северо-Западного федерального округа (СЗФО), с выявлением региональных различий за период с 2015 по 2019гг.

Материал и методы. Для оценки количества специалистов, участвующих в оказании помощи пациентам с БСК, использованы данные форм федерального статистического наблюдения № 30 "Сведения о медицинской организации" за 2015–2019гг субъектов СЗФО. Методом множественной линейной регрессии сравнивали базовые расчетные показатели обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами на уровне округа в целом и в регионах СЗФО с показателями в РФ. Значимым считали $p < 0,05$.

Результаты. Среди субъектов СЗФО выявлены отличия по всем специальностям различной степени выраженности. При расчетном базовом показателе обеспеченности кардиологами в РФ 0,896 [95% ДИ 0,794; 0,998] в регионах отмечаются различия показателя в широком диапазоне от -0,446 (Вологодская область) до +0,502 (Санкт-Петербург). Региональные отличия обеспеченности врачами по рентгеноэндоскопической диагностике и лечению от базового расчетного уровня РФ наблюдались только в двух субъектах. При этом для всех субъектов в целом выявлено увеличение показателя с 2015 по 2019гг на 0,011 [95% ДИ 0,006; 0,016] в год ($p < 0,001$). Наименьший диапазон различий наблюдался для сердечно-сосудистых хирургов: при базовом расчетном показателе в РФ 0,158 [95% ДИ 0,140; 0,176] диапазон различий составил от -0,086 до +0,198. Для фельдшеров скорой медицинской помощи отмечено наибольшее количество субъектов с положительными значениями статистической поправки среднего относительно РФ (в 7 из 11 регионов). Для неврологов и анестезиологов-реаниматологов, наоборот, выявлено наибольшее количество субъектов с отрицательными значениями статистической поправки среднего относительно РФ (в 7 из 11 регионов). Выявлены структурные кадровые диспропорции в системе кардиологической помощи.

Заключение. В СЗФО в целом показатели обеспеченности специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи при БСК, выше расчетного базового уровня РФ, однако наблюдается их неравномерное распределение внутри округа и его субъектов. Промоделированный математический подход к оценке кадровых различий на уровне субъектов или округа в целом может быть использован при разработке мероприятий для достижения целей кадровой политики регионального здравоохранения.

Ключевые слова: обеспеченность специалистами, кадровое обеспечение, региональное здравоохранение, кадровый дисбаланс, болезни системы кровообращения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²Университет Тампере, Тампере, Финляндия.

Неплюева Г. А.* — специалист отдела научного сопровождения кадрового обеспечения Управления по реализации федеральных проектов, аспирант кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8811-

2450, Соловьева А. Е. — к.м.н., ведущий специалист группы сопровождения клинических и доклинических исследований Центра доклинических и клинических исследований, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Зайцев В. В. — ведущий специалист отдела научного сопровождения кадрового обеспечения Службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, аспирант кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Беспалов А. В. — н.с. университета Тампере, Финляндия, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0926-8439, Ендубаева Г. В. — врач-кардиолог, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Федоренко А. А. — врач-кардиолог, зав. отделом мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НИО генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-5656-3978, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, начальник управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, руководитель научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Виллеваальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
neplyueva_ga@almazovcentre.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СМП — скорая медицинская помощь.

Рукопись получена 16.03.2022

Рецензия получена 02.04.2022

Принята к публикации 21.04.2022



Для цитирования: Неплюева Г. А., Соловьева А. Е., Зайцев В. В., Авдонина Н. Г., Беспалов А. В., Ендубаева Г. В., Федоренко А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э., Конради А. О., Виллеваальде С. В. Сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в регионах Северо-Западного федерального округа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4950. doi:10.15829/1560-4071-2022-4950. EDN BWVXZT

Comparative benchmark analysis of coverage by specialists involved in healthcare provision to patients with cardiovascular diseases in the regions of the Northwestern Federal District

Neptyueva G. A.¹, Solovieva A. E.¹, Zaitsev V. V.¹, Avdonina N. G.¹, Bespalov A. V.^{1,2}, Endubaeva G. V.¹, Fedorenko A. A.¹, Yakovlev A. N.¹, Zvartau N. E.¹, Konradi A. O.¹, Villevalde S. V.¹

Control of cardiovascular diseases (CVDs), which are the cause of premature mortality and high economic costs, is one of the priorities of social policy. Human resources are a key link in health system performance. In Russia, there is a significant geographical heterogeneity in the distribution of medical workers and structural disproportions in certain specialties. Regional differences in the availability of specialists in cardiology system have not been studied enough.

Aim. To perform a comparative benchmark analysis of coverage by specialists involved in healthcare provision to patients with cardiovascular diseases in the regions of the Northwestern Federal District (NWFD), identifying regional differences for the period from 2015 to 2019.

Material and methods. To assess the number of specialists involved in providing care to patients with CVDs, data from the federal statistical monitoring forms №30 "Information on a medical organization" for 2015-2019 of the subjects of the Northwestern Federal District were used. Multiple linear regression was used to compare the basic estimated parameters of provision per 10000 population with specialists at the level of district as a whole and in NWFD regions with data for Russia as a whole. $P < 0.05$ was considered significant.

Results. Among the subjects of Northwestern Federal District, differences were revealed in all specialties of varying severity. While the estimated parameter of provision with cardiologists in Russia is 0,896 (95% CI, 0,794-0,998), there are differences in the regions in a wide range from -0,446 (Vologda Oblast) to +0,502 (St. Petersburg). Regional differences in the provision of vascular radiology specialists from the basic estimated level for Russia were observed only in two subjects. At the same time, for all subjects in general, an increase in the indicator from 2015 to 2019 by 0,011 [95% CI, 0,006; 0,016] per year ($p < 0.001$) was observed. The smallest range of differences was observed for cardiovascular surgeons: with a baseline estimate in Russia of 0,158 [95% CI, 0,140; 0,176] the range of differences was from -0,086 to +0,198. For emergency medicine paramedic, the largest number of subjects with positive values of the statistical correction of the average relative to Russia was noted (7 out of 11 regions). For neurologists and intensivists, on the contrary, the largest number of subjects with negative values (7 out of 11 regions) was revealed. Structural staff disproportions in cardiology care system were revealed.

Conclusion. In the NWFD, in general, coverage by specialists involved in healthcare provision for CVD are higher than the estimated base level for Russia. However, their uneven distribution within the district and its subjects is observed. The demonstrated mathematical approach to assessing staff differences at the subject or district level can be used to develop measures to achieve the goals of the regional health personnel policy.

Keywords: coverage by specialists, staffing, regional healthcare, staff imbalance, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ²Tampere University, Tampere, Finland.

Neptyueva G. A.* ORCID: 0000-0001-8811-2450, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zaitsev V. V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Bespalov A. V. ORCID: 0000-0002-0926-8439, Endubaeva G. V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Fedorenko A. A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Corresponding author: neptyueva_ga@almazovcentre.ru

Received: 16.03.2022 **Revision Received:** 02.04.2022 **Accepted:** 21.04.2022

For citation: Neptyueva G. A., Solovieva A. E., Zaitsev V. V., Avdonina N. G., Bespalov A. V., Endubaeva G. V., Fedorenko A. A., Yakovlev A. N., Zvartau N. E., Konradi A. O., Villevalde S. V. Comparative benchmark analysis of coverage by specialists involved in healthcare provision to patients with cardiovascular diseases in the regions of the Northwestern Federal District. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S2):4950. doi:10.15829/1560-4071-2022-4950. EDN BWXZT

Болезни системы кровообращения (БСК) являются глобальной причиной преждевременной смертности и высоких экономических затрат как за счет расходов на здравоохранение, так и потери производительности [1-3]. Борьба с БСК является одним из приоритетных направлений социальной политики государств. Кадровые ресурсы составляют ключевое звено производительности системы здравоохранения [4], в связи с этим особенно актуален вопрос достаточности специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с БСК. Количественные и качественные характеристики кадровых ресурсов, их распределение влияют на доступность и охват квалифицированной медицинской помощью. Для оценки эффективности работы отдельных медицинских организаций и систем здравоохранения в целом, поиска лучших практик и резервов для улучшения используется сопоставительный анализ (бенчмаркинг) ключевых параметров, в т.ч. показателей обеспеченности кадровыми ресурсами [5].

Российская Федерация (РФ) относится к числу стран с высоким показателем смертности от БСК [6], но ввиду географических, климатических и социально-экономических характеристик этот показатель значительно отличается на разных территориях страны. Современный уровень развития здравоохранения, технологический прогресс в диагностике и лечении способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако различные условия функционирования региональных систем здравоохранения, в т.ч. по материально-техническому оснащению медицинских организаций и кадровым ресурсам, не позволяют ожидать равномерных результатов достижения целевых показателей продолжительности жизни [7].

При сопоставимом со странами Европы показателе обеспеченности врачами в РФ существует значительная географическая неоднородность распределения медицинских работников и структурные диспропорции по отдельным специальностям [8, 9].

Опубликованы исследования динамики кадрового обеспечения систем здравоохранения на уровне РФ, округа и субъектов по отдельным специальностям и видам оказания помощи [10-15], показано наличие абсолютного и относительного кадрового дефицита как в РФ в целом, так и в регионах. Однако комплексного изучения региональных различий обеспеченности специалистами кардиологического профиля не проводилось.

Целью данного исследования является бенчмаркинг показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в РФ и субъектах Северо-Западного федерального округа (СЗФО), с выявлением региональных различий за период с 2015 по 2019гг.

Материал и методы

Для исследования в данной работе выбран СЗФО, отличающийся значительным разнообразием входящих в его состав регионов. Среди 11 субъектов СЗФО территории некоторых относятся к районам Крайнего Севера. Географические, климатические характеристики регионов, особенности поселения, развитость транспортной сети, социально-экономический статус оказывают влияние на процесс организации и оказания медицинской помощи пациентам с БСК. Период исследования с 2015 по 2019гг представляется достаточным для оценки динамики показателей и не требует введения поправки на влияние пандемии новой коронавирусной инфекции.

Для исследования были использованы данные форм федерального статистического наблюдения № 30 “Сведения о медицинской организации” за 2015-2019гг субъектов СЗФО. Учитывали количество специалистов, участвующих в оказании помощи пациентам с БСК: врачей кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи (СМП), терапевтов участковых. Для расчета показателей кадрового обеспечения использовали количество штатных должностей, занятых должностей, физических лиц, указанное в таблице 1100 формы № 30. Укомплектованность штатных должностей физическими лицами рассчитывали, учитывая, что 1 специалист работает на 1 должности. Использовали данные о численности прикрепленного населения формы № 30. Расчеты показателей проводили по формулам:

$$\text{Обеспеченность специалистами} = \frac{\text{число физических лиц специалистов}}{\text{численность постоянного населения}} \times 10\,000 \text{ населения}$$

$$\text{Укомплектованность штатных должностей физическими лицами} = \frac{\text{число физических лиц}}{\text{число штатных должностей}} \times 100\%$$

$$\text{Укомплектованность занятыми должностями} = \frac{\text{количество занятых должностей}}{\text{количество штатных должностей}} \times 100\%$$

$$\text{Коэффициент совместительства} = \frac{\text{количество занятых должностей}}{\text{число физических лиц}}$$

На уровне округа кадровое обеспечение кардиологической службы оценивали по показателям обеспеченности на 10 тыс. населения, числу штатных должностей, укомплектованности штатных должностей физическими лицами, коэффициенту совместительства; на уровне региона СЗФО — по показателю обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами и их динамике. Выбор данного показателя обусловлен тем, что на него в меньшей степени влияет численность населения, количество и распределение штатных должностей по каждой специальности внутри региона, и он может быть сопоставим на уровне субъектов РФ.

Сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей обеспеченности специалистами на макроуровне (“округ — РФ”) позволяет оценить текущее состояние кадровых ресурсов системы здравоохранения в целом, а сравнение на микроуровне (“субъект — РФ”) — о доступности этих ресурсов. Так как количество, объем, финансовая обеспеченность и оснащенность функционирующих на территории регионов СЗФО медицинских организаций очень различаются, выбор “эталона” на уровне округа или субъекта затруднен. В связи с этим для сопоставления показателей, как и в большинстве проанализированной литературы, за эталон принимали уровень в РФ. В анализ на данном этапе не были включены показатели, характеризующие работу кардиологической службы. Для оценки вклада кадрового обеспечения в показатели эффективности помощи пациентам с БСК планируется проведение второй части исследования.

Для проведения бенчмаркинга показателей обеспеченности специалистами с 2015 по 2019гг использовали метод множественной линейной регрессии. Путем математических расчетов получали базовые значения обеспеченности для РФ без учета влияния времени, а также коэффициенты поправки для регионов без учета времени. В качестве зависимой переменной принимали расчетный базовый уровень обеспеченности специалистами в РФ, независимых переменных — расчетные показатели обеспеченности специалистами в регионах СЗФО и округе в целом. Из регрессионной модели обеспеченности врачами по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению были исключены 2 региона: Ненецкий автономный округ (ввиду отсутствия специалистов данного профиля) и Республика Карелия (ввиду особенностей заполнения формы № 30 в период с 2015 по 2018гг). Значимым считали значение $p < 0,05$. Отсутствие ста-

Таблица 1

Различия базовых расчетных показателей обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в СЗФО по сравнению с РФ без учета времени, полученные методом множественной линейной регрессии

Специалисты	Базовый уровень РФ	Различия для СЗФО	p
Кардиологи	0,896 [95% ДИ 0,794; 0,998]	0,228 [95% ДИ 0,084; 0,372]	0,003
Сердечно-сосудистые хирурги	0,158 [95% ДИ 0,140; 0,176]	0,068 [95% ДИ 0,042; 0,094]	<0,001
Врачи по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению	0,054 [95% ДИ 0,041; 0,067]	0,046 [95% ДИ 0,028; 0,064]	<0,001
Неврологи	1,486 [95% ДИ 1,416; 1,556]	0,200 [95% ДИ 0,101; 0,299]	<0,001
Анестезиологи-реаниматологи	2,086 [95% ДИ 1,987; 2,185]	0,320 [95% ДИ 0,180; 0,460]	<0,001
Врачи СМП	0,892 [95% ДИ 0,828; 0,956]	0,542 [95% ДИ 0,452; 0,632]	<0,001
Фельдшеры СМП	4,998 [95% ДИ 4,756; 5,240]	0,136 [95% ДИ -0,206; 0,478]	0,426
Терапевты участковые	2,972 [95% ДИ 2,780; 3,164]	-0,270 [95% ДИ -0,474; 0,070]	0,051

Примечание: значение обеспеченности округа в целом рассчитывается путем суммирования базового уровня РФ и статистической поправки среднего относительно РФ (графа "различия") в случае наличия статистической значимости выявленных различий.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, РФ — Российская Федерация, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СМП — скорая медицинская помощь.

Таблица 2

Различия динамики показателей обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в СЗФО в целом по сравнению с общей для всех регионов динамикой за 2015-2019гг

Специалисты	Общая динамика для всех субъектов	p	Динамика в СЗФО	p
Кардиологи	0,025 [95% ДИ -0,016; 0,066]	0,230	-0,039 [95% ДИ -0,098; 0,020]	0,186
Сердечно-сосудистые хирурги	0,005 [95% ДИ -0,03; 0,013]	<0,001	нет различий	
Врачи по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению	0,011 [95% ДИ 0,006; 0,016]	<0,001	-0,001 [95% ДИ -0,008; 0,006]	0,578
Неврологи	-0,005 [95% ДИ -0,034; 0,024]	0,726	0,011 [95% ДИ -0,29; 0,051]	0,585
Анестезиологи-реаниматологи	0,006 [95% ДИ -0,034; 0,046]	0,766	0,043 [95% ДИ -0,014; 0,100]	0,136
Врачи СМП	-0,046 [95% ДИ -0,072; -0,020]	0,001	-0,007 [95% ДИ -0,044; 0,030]	0,703
Фельдшеры СМП	-0,044 [95% ДИ -0,143; 0,055]	0,373	-0,002 [95% ДИ -0,142; 0,138]	0,977
Терапевты участковые	0,0260 [95% ДИ -0,052; 0,104]	0,507	0,078 [95% ДИ -0,033; 0,189]	0,163

Примечание: в таблице представлена общая для всех регионов динамика показателей обеспеченности специалистами в год за период с 2015 по 2019гг. Динамика показателей обеспеченности для округа в целом рассчитывается путем суммирования показателя для всех регионов и для округа в целом при наличии статистической значимости различий.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СМП — скорая медицинская помощь.

статистически значимых отличий говорит о том, в что в субъекте показатель обеспеченности сопоставим с расчетным уровнем РФ.

Результаты

Бенчмаркинг показателей обеспеченности специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в СЗФО в целом с 2015 по 2019гг

При бенчмаркинге базовых расчетных показателей обеспеченности специалистами на макроуровне без учета времени установлено, что в СЗФО в целом показатель обеспеченности на 10 тыс. населения выше базового уровня РФ для кардиологов, врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, сердечно-сосудистых хирургов, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей СМП (табл. 1). Различий в обеспеченности фельдшерами СМП и те-

рапевтами участковыми между СЗФО и РФ не выявлено.

С 2015 по 2019гг динамика показателей обеспеченности специалистами в СЗФО в целом не отличалась от общих для 11 регионов тенденций (табл. 2).

Показатели кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в СЗФО с 2015 по 2019гг

Данные по показателям обеспеченности на 10 тыс. населения, числу штатных должностей, укомплектованности штатных должностей физическими лицами, коэффициенту совместительства в государственной системе здравоохранения СЗФО с 2015 по 2019гг суммированы в таблице 3. Наибольший прирост обеспеченности отмечен для врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению (40%) и участковых терапевтов (13,8%). Прирост показате-

Таблица 3

**Динамика показателей кадрового обеспечения специалистами,
участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в СЗФО за 5 лет (с 2015 по 2019гг)**

Показатель	2015	2016	2017	2018	2019	Динамика, %	Динамика, абс.
Кардиологи							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	1	1,02	1,05	1,1	1,1	10	0,1
Штатные должности	1677	1683,5	1714,5	1723	1772,5	5,7	95,5
Заданные должности	1461,25	1478,5	1482,5	1496	1530,5	4,7	69,25
Физические лица	1143	1160	1205	1242	1275	11,5	132
Укомплектованность по занятым должностям, %	87,1	87,8	86,5	86,8	86,3	-0,9	-0,3
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	68,2	68,9	70,3	72,1	71,9	5,4	3,7
Коэффициент совместительства	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	-7,7	0,1
Врачи по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	0,1	0,11	0,12	0,13	0,14	40	0,04
Штатные должности	207,75	234,75	248,5	273,75	326,75	57,3	119
Занятые должности	189	209	227,5	246,5	277	46,6	88
Физические лица	131	146	162	177	194	48,1	63
Укомплектованность по занятым должностям, %	91	89	91,5	90,0	84,8	-6,8	-6,2
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	63,1	62,2	65,2	64,7	59,4	-5,9	-3,7
Коэффициент совместительства	1,7	1,4	1,3	1,4	1,4	-17,6	-0,3
Сердечно-сосудистые хирурги							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	0,23	0,23	0,23	0,24	0,25	8,7	0,02
Штатные должности	471,5	478	489,25	492,75	490	3,9	18,5
Занятые должности	432	424,75	431,25	435	431,25	-0,2	-0,75
Физические лица	314	318	324	337	346	10,2	32
Укомплектованность по занятым должностям, %	91,6	88,9	88,1	88,3	88,0	-3,9	-3,6
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	66,6	66,5	66,2	68,4	70,6	6	4
Коэффициент совместительства	1,4	1,3	1,3	1,3	1,2	-14,2	-0,2
Неврологи							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	1,67	1,69	1,69	1,7	1,7	1,8	0,03
Штатные должности	3305	3320,25	3328,5	3377,75	3365,25	1,8	60,25
Занятые должности	2985,75	2975,50	2960,50	2953,75	2936,00	-1,7	-49,75
Физические лица	2315	2350	2368	2376	2381	2,9	66
Укомплектованность по занятым должностям, %	90,3	94,6	88,9	87,4	87,2	-3,4	-3,1
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	70	74,7	71,1	70,3	70,8	1,1	0,8
Коэффициент совместительства	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	-7,7	-0,1
Анестезиологи-реаниматологи							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	2,38	2,48	2,53	2,53	2,6	9,2	0,22
Штатные должности	6154	6291,75	6440	6624	6715	9,1	561
Занятые должности	5491,75	5584,5	5626,25	5601,25	5637	2,6	145,25
Физические лица	3288	3446	3528	3529	3626	10,3	338
Укомплектованность по занятым должностям, %	89,2	88,8	87,4	84,6	83,9	-5,9	-5,3
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	53,4	54,8	54,8	53,3	54	1,1	0,6
Коэффициент совместительства	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	-5,8	-0,1
Врачи скорой медицинской помощи							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	1,47	1,34	1,32	1,27	1,24	-15,6	-0,23
Штатные должности	3869,5	3535,75	3477,25	3298,5	3163,75	-18,2	-705,75
Занятые должности	3147	2845	2814,75	2592,75	2437,75	-22,5	-709,25
Физические лица	2022	1848	1849	1774	1725	-14,7	-297
Укомплектованность по занятым должностям, %	81,3	80,5	80,9	78,6	77,1	-5,2	-4,2
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	52,3	52,3	53,2	53,8	54,2	3,6	1,9
Коэффициент совместительства	1,6	1,5	1,5	1,5	1,4	-12,5	-0,2
Фельдшеры скорой медицинской помощи							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	5,15	5,13	4,96	4,97	5	-2,9	-0,15
Штатные должности	10276,25	10136,5	9932,25	9983,75	10101,5	-1,7	-174,75

Таблица 3. Продолжение

Показатель	2015	2016	2017	2018	2019	Динамика, %	Динамика, абс.
Занятые должности	9367	9205,25	8824,75	8884,25	9082,5	-3,0	-2845
Физические лица	7091	7108	6925	6926	6965	-1,8	-126
Укомплектованность по занятым должностям, %	91,2	90,8	88,8	88,8	89,9	-1,4	-1,3
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	69	70,1	69,7	69,4	69	0	0
Коэффициент совместительства	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	0	0
Участковые терапевты							
Обеспеченность на 10 тыс. населения	2,8	2,73	2,83	3,01	3,18	13,6	0,38
Штатные должности	4438	4437,25	4436,5	4567,25	4707,5	6,1	269,5
Занятые должности	3947,25	3795	3870,5	3884	4002	1,4	54,75
Физические лица	3191	3111	3232	3396	3587	12,4	396
Укомплектованность по занятым должностям, %	88,9	85,5	87,2	85	85	-4,4	-3,9
Укомплектованность штатных должностей физическими лицами, %	71,9	70,1	72,9	74,4	76,2	6	4,3
Коэффициент совместительства	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	-8,3	0,1

Примечание: в таблице приведена динамика показателей в 2019г по сравнению с 2015г.

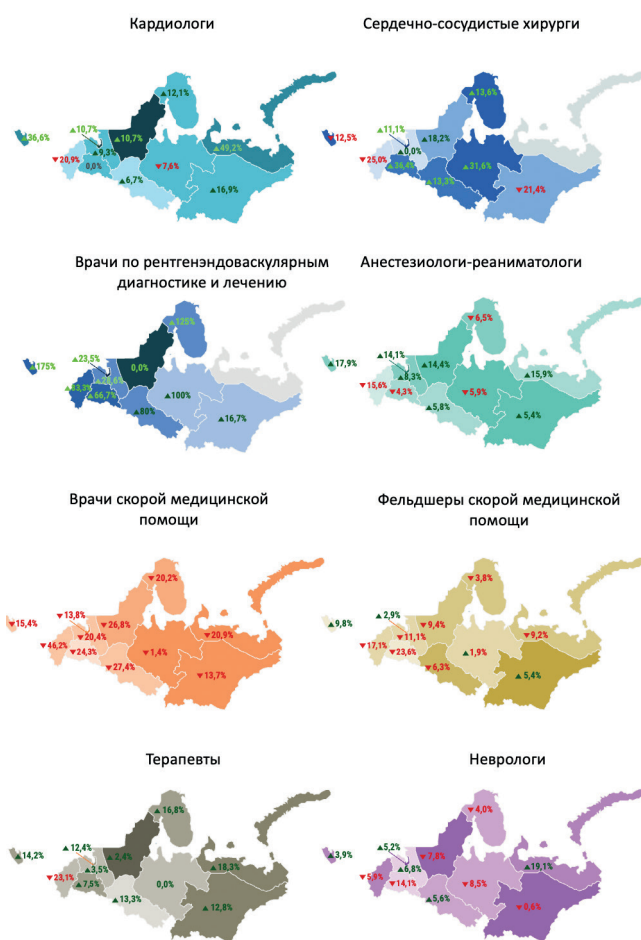


Рис. 1. Динамика обеспеченности на 10 тыс. населения СЗФО специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК.

Примечание: наиболее интенсивно окрашенные области карты соответствуют территориям с большим показателем обеспеченности специалистами. Серым цветом окрашен регион, в котором не представлены специалисты указанного профиля. Числовые показатели демонстрируют динамику обеспеченности с 2015 по 2019г в процентах. Красным обозначено снижение показателя, зеленым цветом — увеличение. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ля до 10% наблюдался для кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, анестезиологов-реаниматологов. Обеспеченность населения неврологами практически не изменилась (+1,8%). За анализируемый период обеспеченность врачами и фельдшерами СМП снизилась на 15,6% и 2,9%, соответственно (рис. 1), отмечалось сокращение числа штатных должностей врачей и фельдшеров СМП на 18,2% и 1,7%, соответственно. Укомплектованность штатных должностей физическими лицами кардиологами, неврологами, сердечно-сосудистыми хирургами с 2015г увеличилась до 70% и выше. На фоне непропорционального прироста числа штатных должностей и физических лиц врачей по рентгеноваскулярной диагностике и лечению показатель укомплектованности, составивший в 2019г 59,4%, за 5 лет снизился. Показатель укомплектованности штатных должностей физическими лицами среди анестезиологов-реаниматологов, врачей СМП <60%. Наибольший коэффициент совместительства отмечался среди врачей СМП, анестезиологов-реаниматологов и врачей по рентгеноваскулярной диагностике и лечению (1,4, 1,6 и 1,4, соответственно).

Бенчмаркинг показателей обеспеченности специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в субъектах СЗФО с 2015 по 2019гг

При сравнении расчетных базовых показателей кадрового обеспечения в субъектах СЗФО и РФ без учета времени выявлены отличия по всем специальностям различной степени выраженности (табл. 4, 5). Различия динамики показателей представлены в таблицах 6 и 7.

В Санкт-Петербурге наблюдались наибольшие в сравнении с базовым расчетным уровнем РФ показатели обеспеченности всеми специалистами, кроме фельдшеров СМП. Показатели обеспеченности кардиологами, неврологами, анестезиологами-реанима-

Таблица 4

Различия базовых расчетных показателей обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в каждом субъекте СЗФО по сравнению с расчетным базовым уровнем РФ

Название региона	Кардиологи	Врачи по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	Сердечно-сосудистые хирурги	Неврологи
Базовый расчетный показатель обеспеченности специалистами на 10 тыс. населения в РФ				
РФ	0,896 [95% ДИ 0,794; 0,998]	0,054 [95% ДИ 0,041; 0,067]	0,158 [95% ДИ 0,140; 0,176]	1,486 [95% ДИ 1,416; 1,556]
Различия базовых расчетных показателей обеспеченности специалистами в субъектах СЗФО по сравнению с РФ*				
РКо	-0,152 [95% ДИ -0,296; -0,008] p=0,039	0,002 [95% ДИ -0,016; 0,020] p=0,820	-0,014 [95% ДИ -0,040; 0,012] p=0,283	0,134 [95% ДИ 0,035; 0,233] p=0,009
ЛО	-0,148 [95% ДИ -0,292; -0,004] p=0,044	0,014 [95% ДИ -0,004; 0,032] p=0,118	-0,064 [95% ДИ -0,090; -0,038] p<0,001	-0,436 [95% ДИ -0,535; -0,337] p<0,001
НО	-0,058 [95% ДИ -0,202; 0,086] p=0,419	0,010 [95% ДИ -0,008; 0,028] p=0,260	-0,0620 [95% ДИ -0,088; -0,036] p<0,001	-0,226 [95% ДИ -0,325; -0,127] p<0,001
СПб	0,502 [95% ДИ 0,358; 0,646] p<0,001	0,122 [95% ДИ 0,104; 0,140] p<0,001	0,198 [95% ДИ 0,172; 0,224] p<0,001	0,828 [95% ДИ 0,729; 0,927] p<0,001
НАО	-0,142 [95% ДИ -0,286; 0,002] p=0,052	н/д	н/д	-0,340 [95% ДИ -0,439; -0,241] p<0,001
МО	-0,232 [95% ДИ -0,376; -0,088] p=0,002	-0,014 [95% ДИ -0,032; 0,004] p=0,118	0,056 [95% ДИ 0,030; 0,082] p<0,001	-0,188 [95% ДИ -0,287; -0,089] p<0,001
РКа	0,330 [95% ДИ 0,186; 0,474] p<0,001	0,0007 [95% ДИ -0,000; 0,002] p=0,242	-0,040 [95% ДИ -0,066; -0,014] p=0,004	0,310 [95% ДИ 0,211; 0,409] p<0,001
ПО	-0,274 [95% ДИ -0,418; -0,130] p<0,001	различия отсутствуют	-0,086 [95% ДИ -0,112; -0,060] p<0,001	-0,066 [95% ДИ -0,165; 0,033] p=0,186
АО	-0,002 [95% ДИ -0,146; 0,142] p=0,978	-0,014 [95% ДИ -0,032; 0,004] p=0,118	0,040 [95% ДИ 0,014; 0,066] p=0,004	-0,222 [95% ДИ -0,321; -0,123] p<0,001
ВО	-0,446 [95% ДИ -0,590; -0,302] p<0,001	0,006 [95% ДИ -0,012; 0,024] p=0,496	-0,006 [95% ДИ -0,032; 0,020] p=0,643	-0,288 [95% ДИ -0,387; -0,189] p<0,001
КО	-0,208 [95% ДИ -0,352; -0,064] p=0,006	-0,024 [95% ДИ -0,042; -0,006] p=0,010	0,088 [95% ДИ 0,062; 0,114] p<0,001	-0,232 [95% ДИ -0,331; -0,133] p<0,001

Примечание: значение обеспеченности отдельного субъекта рассчитывается путем суммирования базового уровня РФ и статистической поправки среднего относительно РФ ("различия") в случае наличия статистической значимости выявленных различий. * — ниже, чем в РФ — для субъектов с отрицательным значением, выше, чем в РФ — для субъектов с положительным значением, в случае их статистической значимости.

Сокращения: АО — Архангельская область, ВО — Вологодская область, ДИ — доверительный интервал, КО — Калининградская область, ЛО — Ленинградская область, МО — Мурманская область, НАО — Ненецкий автономный округ, н/д — нет данных, НО — Новгородская область, ПО — Псковская область, РКа — Республика Карелия, РКо — Республика Коми, РФ — Российская Федерация, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СПб — Санкт-Петербург.

тологами, врачами СМП и участковыми терапевтами были ниже уровня РФ в большинстве субъектов СЗФО (табл. 4, 5).

Показатели обеспеченности кардиологами субъектов СЗФО отличались от базового расчетного значения в РФ в широком диапазоне: от -0,446 (Вологодская область) до 0,502 (г. Санкт-Петербург). Динамика обеспеченности кардиологами в субъектах СЗФО не выявлена.

Показатели обеспеченности сердечно-сосудистыми хирургами по сравнению с базовым расчетным уровнем РФ были ниже в 4 регионах (Ленинградская, Новгородская, Псковская области, Республика Карелия), выше — также в 4 регионах (Архангельская, Калининградская, Мурманская области, Санкт-Петербург) (табл. 4). Наибольший показатель по сравнению с российским уровнем отмечался в Санкт-Петербурге (0,356, $p<0,001$), наименьший — в Псковской области (0,072, $p<0,001$).

С 2015 по 2019гг выявлено снижение показателя на 0,008 в год ($p=0,018$) в Республике Коми и на 0,012 в год ($p=0,003$) в Калининградской области (табл. 6).

В большинстве регионов СЗФО значимых различий обеспеченности врачами по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению по сравнению с расчетным значением в РФ не выявлено (табл. 4). Однако во всех субъектах с 2015 по 2019гг отмечалась положительная динамика показателя. В Калининградской области наблюдалось увеличение обеспеченности на 0,02 в год ($p=0,016$) (табл. 6).

В 10 субъектах СЗФО показатели обеспеченности неврологами отличались от интегрального уровня по РФ: в Архангельской, Ленинградской, Вологодской, Калининградской, Мурманской, Новгородской областях, Ненецком автономном округе показатель ниже, чем в РФ; в Республике Карелия, Республике Коми, Санкт-Петербурге — выше (табл. 4). С 2015 по 2019гг в Ненецком автономном округе наблюдалось

Таблица 5

Различия базовых расчетных показателей обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в каждом субъекте СЗФО по сравнению с расчетным базовым уровнем РФ

Название региона	Анестезиологи-реаниматологи	Врачи СМП	Фельдшеры СМП	Терапевты участковые
Базовый расчетный показатель обеспеченности специалистами на 10 тыс. населения в РФ				
РФ	2,086 [95% ДИ 1,987; 2,185]	0,892 [95% ДИ 0,828; 0,956]	4,998 [95% ДИ 4,756; 5,240]	2,972 [95% ДИ 2,780; 3,164]
Различия базовых расчетных показателей обеспеченности специалистами в субъектах СЗФО по сравнению с РФ*				
РКо	0,448 [95% ДИ 0,308; 0,588] p<0,001	0,126 [95% ДИ 0,036; 0,216] p=0,007	2,642 [95% ДИ 2,300; 2,984] p<0,001	0,694 [95% ДИ 0,422; 0,966] p<0,001
ЛО	-0,286 [95% ДИ -0,426; -0,146] p<0,001	-0,394 [95% ДИ -0,484; -0,304] p<0,001	-0,568 [95% ДИ -0,910; -0,226] p=0,002	-0,676 [95% ДИ -0,948; -0,404] p=0,000
НО	-0,418 [95% ДИ -0,558; -0,278] p<0,001	-0,512 [95% ДИ -0,602; -0,422] p<0,001	0,180 [95% ДИ -0,162; 0,522] p=0,293	0,210 [95% ДИ -0,062; 0,482] p=0,126
СПб	1,210 [95% ДИ 1,070; 1,350] p<0,001	1,718 [95% ДИ 1,628; 1,808] p<0,001	-0,504 [95% ДИ -0,846; -0,162] p=0,005	-0,168 [95% ДИ -0,440; 0,104] p=0,219
НАО	-0,620 [95% ДИ -0,760; -0,480] p<0,001	0,254 [95% ДИ 0,164; 0,344] p<0,001	0,798 [95% ДИ 0,456; 1,140] p<0,001	0,474 [95% ДИ 0,202; 0,746] p=0,001
МО	-0,062 [95% ДИ -0,202; 0,078] p=0,376	0,030 [95% ДИ -0,060; 0,120] p=0,505	0,834 [95% ДИ 0,492; 1,176] p<0,001	-0,550 [95% ДИ -0,822; -0,278] p<0,001
РКа	-0,090 [95% ДИ -0,230; 0,050] p=0,201	-0,094 [95% ДИ -0,184; -0,004] p=0,042	0,772 [95% ДИ 0,430; 1,114] p<0,001	1,262 [95% ДИ 0,990; 1,534] p<0,001
ПО	-0,622 [95% ДИ -0,762; -0,482] p<0,001	-0,304 [95% ДИ -0,394; -0,214] p<0,001	0,760 [95% ДИ 0,418; 1,102] p<0,001	-0,424 [95% ДИ -0,696; -0,152] p=0,003
АО	0,222 [95% ДИ 0,082; 0,362] p=0,003	0,414 [95% ДИ 0,324; 0,504] p<0,001	0,742 [95% ДИ 0,400; 1,084] p<0,001	-0,626 [95% ДИ -0,898; -0,354] p<0,001
ВО	-0,486 [95% ДИ -0,626; -0,346] p<0,001	-0,266 [95% ДИ -0,356; -0,176] p<0,001	1,556 [95% ДИ 1,214; 1,898] p<0,001	-1,444 [95% ДИ -1,716; -1,172] p<0,001
КО	-0,470 [95% ДИ -0,610; -0,330] p<0,001	-0,486 [95% ДИ -0,576; -0,396] p<0,001	-1,416 [95% ДИ -1,758; -1,074] p<0,001	-0,202 [95% ДИ -0,474; 0,070] p<0,001

Примечание: значение обеспеченности отдельного субъекта рассчитывается путем суммирования базового уровня РФ и статистической поправки среднего относительно РФ ("различия") в случае наличия статистической значимости выявленных различий. * — ниже, чем в РФ — для субъектов с отрицательным значением, выше, чем в РФ — для субъектов с положительным значением, в случае их статистической значимости.

Сокращения: АО — Архангельская область, ВО — Вологодская область, ДИ — доверительный интервал, КО — Калининградская область, ЛО — Ленинградская область, МО — Мурманская область, НАО — Ненецкий автономный округ, НО — Новгородская область, ПО — Псковская область, РКа — Республика Карелия, РКо — Республика Коми, РФ — Российская Федерация, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СМП — скорая медицинская помощь, СПб — Санкт-Петербург.

увеличение показателя обеспеченности неврологами на 0,066 в год (табл. 6).

Широкий диапазон различий с показателями РФ наблюдался для обеспеченности анестезиологами-реаниматологами: от 0,622 (Псковская область) до 1,210 (Санкт-Петербург) (табл. 5). В 7 из 11 регионов выявлены меньшие значения показателя по сравнению с РФ, в 3 субъектах — более высокие (Архангельская область, Республика Коми, Санкт-Петербург). С 2015 по 2019гг рост показателя обеспеченности анестезиологами-реаниматологами был характерен для Калининградской области, Ненецкого автономного округа, Республики Карелии, Санкт-Петербурга, снижение — для Псковской области (табл. 7).

В 7 регионах СЗФО значения показателя обеспеченности фельдшерами СМП превышали базовый расчетный уровень РФ. При этом в трех субъектах СЗФО выше уровня РФ обеспеченность не только

фельдшерами, но и врачами СМП (Архангельская область, Ненецкий автономный округ, Республика Коми). Ниже уровня РФ обеспеченность врачами и фельдшерами СМП наблюдалась в Ленинградской и Калининградской областях (табл. 5). Для Новгородской и Псковской областей выявлено статистически значимое снижение показателя на 0,327 (p<0,001) и 0,237 (p=0,008) в год. Для Республики Коми, напротив, отмечена положительная динамика показателя (табл. 7).

Выше относительно базового расчетного уровня РФ обеспеченность участковыми терапевтами наблюдалась только в 3 регионах (Ненецкий автономный округ, Республика Карелия, Республика Коми). Ежегодное увеличение показателя обеспеченности терапевтами участковыми наблюдалось в Санкт-Петербурге на 0,188 в год (p=0,005), в Ненецком автономном округе — на 0,204 в год (p=0,002), снижение показателя — в Псковской области (табл. 7).

Таблица 6

Различия динамики показателей обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в субъектах СЗФО по сравнению с общей для всех регионов динамикой за 2015-2019гг

	Кардиологи	Врачи по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	Сердечно-сосудистые хирурги	Неврологи
Все регионы	0,025 [95% ДИ -0,016; 0,066] p=0,230	0,011 [95% ДИ 0,006; 0,016] p<0,001	0,005 [95% ДИ -0,003; 0,013] p=0,186	-0,005 [95% ДИ -0,034; 0,024] p=0,726
РКо	0,005 [95% ДИ -0,054; 0,064] p=0,864	-0,009 [95% ДИ -0,016; -0,002] p=0,016	-0,0130 [95% ДИ -0,024; -0,002] p=0,018	0,003 [95% ДИ -0,037; 0,043] p=0,882
ЛО	-0,008 [95% ДИ -0,067; 0,051] p=0,784	-0,006 [95% ДИ -0,013; 0,001] p=0,101	-0,006 [95% ДИ -0,017; 0,005] p=0,260	0,024 [95% ДИ -0,016; 0,064] p=0,237
НО	-0,023 [95% ДИ -0,082; 0,036] p=0,432	-0,002 [95% ДИ -0,009; 0,005] p=0,578	0,006 [95% ДИ -0,005; 0,017] p=0,260	-0,038 [95% ДИ -0,078; 0,002] p=0,065
СПб	0,031 [95% ДИ -0,028; 0,090] p=0,291	-0,002 [95% ДИ -0,009; 0,005] p=0,578	0,004 [95% ДИ -0,007; 0,015] p=0,459	0,030 [95% ДИ -0,010; 0,070] p=0,142
НАО	0,003 [95% ДИ -0,056; 0,062] p=0,918	н/д	н/д	0,071 [95% ДИ 0,031; 0,111] p=0,001
МО	-0,004 [95% ДИ -0,063; 0,055] p=0,891	0,002 [95% ДИ -0,005; 0,009] p=0,578	0,005 [95% ДИ -0,006; 0,016] p=0,346	-0,013 [95% ДИ -0,053; 0,027] p=0,519
РКа	0,004 [95% ДИ -0,055; 0,063] p=0,891	0,002 [95% ДИ -0,002; 0,008] p=0,242	-0,001 [95% ДИ -0,012; 0,010] p=0,850	-0,028 [95% ДИ -0,068; 0,012] p=0,169
ПО	-0,057 [95% ДИ -0,116; 0,002] p=0,056	0,004 [95% ДИ -0,003; 0,011] p=0,269	-0,007 [95% ДИ -0,018; 0,004] p=0,190	-0,029 [95% ДИ -0,069; 0,011] p=0,155
АО	-0,037 [95% ДИ -0,096; 0,022] p=0,209	0,002 [95% ДИ -0,005; 0,009] p=0,578	0,008 [95% ДИ -0,003; 0,019] p=0,135	-0,012 [95% ДИ -0,052; 0,028] p=0,552
ВО	-0,015 [95% ДИ -0,074; 0,044] p=0,608	-0,003 [95% ДИ -0,010; 0,004] p=0,405	0,001 [95% ДИ -0,010; 0,012] p=0,850	0,015 [95% ДИ -0,025; 0,055] p=0,458
КО	-0,032 [95% ДИ -0,027; 0,091] p=0,276	0,009 [95% ДИ 0,002; 0,016] p=0,016	-0,017 [95% ДИ -0,028; -0,006] p=0,003	0,013 [95% ДИ -0,027; 0,053] p=0,585

Примечание: динамика показателей обеспеченности для каждого региона отдельно рассчитывается путем суммирования показателя для всех регионов и для отдельного региона при наличии статистической значимости различий.

Сокращения: АО — Архангельская область, ВО — Вологодская область, ДИ — доверительный интервал, КО — Калининградская область, ЛО — Ленинградская область, МО — Мурманская область, НАО — Ненецкий автономный округ, н/д — нет данных, НО — Новгородская область, ПО — Псковская область, РКа — Республика Карелия, РКо — Республика Коми, СПб — Санкт-Петербург.

Обсуждение

В данном исследовании показаны различия показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК в СЗФО, на уровне округа в целом и в разрезе субъектов, по сравнению с расчетным среднероссийским уровнем. Особенностью работы является выявление статистических отличий уровней обеспеченности, что является научно-обоснованным подходом к анализу кадрового обеспечения. Бенчмаркинг показателей на уровне округа и РФ демонстрирует статистически значимое превышение над российскими уровнями обеспеченности почти для всех специалистов, кроме фельдшеров СМП и участковых терапевтов, что подчеркивает высокий спрос на данных специалистов. Статистическую значимость динамики данных показателей на уровне округа в целом выявить не удалось.

Несмотря на высокие показатели обеспеченности специалистами по округу по сравнению со

среднероссийским уровнем, в субъектах СЗФО продемонстрированы выраженные диспропорции. В большинстве субъектов СЗФО обеспеченность кардиологами, неврологами, анестезиологами-реаниматологами, участковыми терапевтами ниже базового российского уровня. В Вологодской, Ленинградской, Мурманской, Псковской областях обеспеченность терапевтами и кардиологами существенно ниже, чем в РФ.

Несколько иная картина для хирургических специальностей: обеспеченность сердечно-сосудистыми хирургами ниже, чем в РФ только в 4 регионах. В данном исследовании отличие в обеспеченности врачами по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению выявлено только в двух регионах СЗФО (Санкт-Петербург и Калининградская область). При этом отмечена общая для всех регионов, где представлены данные специалисты (исключены из анализа Ненецкий автономный округ и Республика Карелия), положительная динамика показателей.

Таблица 7

Различия динамики показателей обеспеченности на 10 тыс. населения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с БСК, в субъектах СЗФО по сравнению с общей для всех регионов динамикой показателей за 2015-2019гг

	Анестезиологи-реаниматологи	Врачи СМП	Фельдшеры СМП	Терапевты участковые
Все регионы	0,006 [95% ДИ -0,034; 0,046] p=0,766	-0,046 [95% ДИ -0,072; -0,020] p=0,001	-0,044 [95% ДИ -0,143; 0,055] p=0,373	0,026 [95% ДИ -0,052; 0,104] p=0,507
РКо	0,038 [95% ДИ -0,019; 0,095] p=0,187	0,016 [95% ДИ -0,021; 0,053] p=0,385	0,194 [95% ДИ 0,054; 0,334] p=0,008	0,108 [95% ДИ -0,003; 0,219] p=0,056
ЛО	0,027 [95% ДИ -0,030; 0,084] p=0,345	0,020 [95% ДИ -0,017; 0,057] p=0,279	-0,092 [95% ДИ -0,323; 0,048] p=0,190	0,002 [95% ДИ -0,109; 0,113] p=0,971
НО	-0,023 [95% ДИ -0,080; 0,034] p=0,421	0,021 [95% ДИ -0,016; 0,058] p=0,256	-0,283 [95% ДИ -0,423; -0,143] p<0,001	0,025 [95% ДИ -0,086; 0,136] p=0,651
СПб	0,086 [95% ДИ 0,029; 0,143] p=0,004	-0,037 [95% ДИ -0,074; -0,000] p=0,049	0,074 [95% ДИ -0,066; 0,214] p=0,290	0,162 [95% ДИ 0,051; 0,273] p=0,005
НАО	0,060 [95% ДИ 0,003; 0,117] p=0,040	-0,025 [95% ДИ -0,062; 0,012] p=0,178	-0,142 [95% ДИ -0,282; -0,002] p=0,046	0,178 [95% ДИ 0,067; 0,289] p=0,002
МО	-0,034 [95% ДИ -0,091; 0,023] p=0,236	0,003 [95% ДИ -0,034; 0,040] p=0,870	-0,013 [95% ДИ -0,153; 0,127] p=0,852	0,091 [95% ДИ -0,020; 0,202] p=0,105
РКа	0,062 [95% ДИ 0,005; 0,119] p=0,034	-0,013 [95% ДИ -0,050; 0,024] p=0,480	-0,107 [95% ДИ 0,247; 0,033] p=0,129	0,002 [95% ДИ -0,109; 0,113] p=0,971
ПО	-0,062 [95% ДИ -0,119; -0,005] p=0,034	-0,024 [95% ДИ -0,061; 0,013] p=0,195	-0,193 [95% ДИ -0,333; -0,053] p=0,008	-0,145 [95% ДИ -0,256; -0,034] p=0,012
АО	-0,039 [95% ДИ -0,096; 0,018] p=0,176	-0,026 [95% ДИ -0,063; 0,011] p=0,161	0,123 [95% ДИ -0,017; 0,263] p=0,082	0,029 [95% ДИ -0,082; 0,140] p=0,600
ВО	0,012 [95% ДИ -0,045; 0,069] p=0,674	0,002 [95% ДИ -0,035; 0,039] p=0,913	-0,093 [95% ДИ -0,233; 0,047] p=0,186	0,037 [95% ДИ -0,074; 0,148] p=0,504
КО	0,059 [95% ДИ 0,002; 0,116] p=0,043	-0,031 [95% ДИ -0,006; 0,068] p=0,097	0,115 [95% ДИ -0,025; 0,255] p=0,104	0,052 [95% ДИ -0,059; 0,163] p=0,163

Примечание: динамика показателей обеспеченности для каждого региона отдельно рассчитывается путем суммирования показателя для всех регионов и для отдельного региона при наличии статистической значимости различий.

Сокращения: АО — Архангельская область, ВО — Вологодская область, ДИ — доверительный интервал, КО — Калининградская область, ЛО — Ленинградская область, МО — Мурманская область, НАО — Ненецкий автономный округ, НО — Новгородская область, ПО — Псковская область, РКа — Республика Карелия, РКо — Республика Коми, СМП — скорая медицинская помощь, СПб — Санкт-Петербург.

Это связано с дооснащением оборудованием медицинских организаций, участвующих в маршрутизации пациентов с БСК и увеличением объемов интервенционных вмешательств. Недостаточные темпы прироста числа анестезиологов-реаниматологов относительно увеличения числа врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению может стать препятствием для обеспечения доступности хирургических методов лечения в режиме 24/7 для пациентов с острыми формами БСК.

Изменения принципов оказания помощи пациентам с БСК в сторону приоритетного увеличения доступности высокотехнологичных методов лечения связано с постоянным наращиванием кадрового потенциала в системе кардиологической помощи, но не только с точки зрения увеличения специалистов, владеющих технологией и выполняющих вмешательства на сердце и сосудах, но и с точки зрения увеличения числа всех участников команды для обеспечения непрерывной траектории лечения и наблюдения данных пациентов.

Преимущество оказания медицинской помощи является одним из важнейших условий ее эффективности. Нарушение преимущественности приводит к задержке постановки диагноза, а значит и задержке начала лечения, и увеличению риска неблагоприятных исходов [16, 17]. Дефицит специалистов амбулаторного звена может ухудшать исходы пациентов с БСК. В ранее проведенных исследованиях выявлены различия в частоте визитов к врачу, осуществляющему амбулаторное наблюдение, пациентов после кардиохирургических операций, несмотря на имеющиеся стандарты и протоколы ведения таких больных [18]. Кроме того, некоторой части пациентов, перенесших операцию на сердце, может потребоваться внеочередной визит к врачу вследствие возникших осложнений [19]. Таким образом, можно предполагать, что недостаточно частое динамическое наблюдение послеоперационных пациентов может ухудшить результаты вмешательств [20]. Система раннего амбулаторного наблюдения за пациентами после выписки в связи с перенесенным инфарктом миокарда или

сердечной недостаточностью показала свою эффективность в отношении снижения частоты повторных госпитализаций [21, 22]. При этом наблюдение за пациентами высокого риска сердечно-сосудистых осложнений предпочтительно осуществлять специалистам кардиологам, что ассоциировано с большей частотой соответствия лечения действующим клиническим рекомендациям, влияющим на прогноз [23].

В 6 субъектах обеспеченность врачами СМП ниже, чем базовый российский уровень. В трех регионах с низкой по сравнению с РФ обеспеченностью врачами СМП выявлен превышающий среднероссийские значения уровень обеспеченности фельдшерами СМП (Псковская и Вологодская области, Республика Карелия). Увеличение числа фельдшеров СМП может представлять эффективную меру компенсации дефицита врачей СМП с точки зрения планирования и организации помощи и маршрутизации пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Действительно, длительность подготовки фельдшеров СМП значительно меньше, чем врачей, однако различия в выживаемости в группах системного тромболизиса у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, выполненного фельдшером или врачом СМП, отсутствуют [24]. В другом исследовании также получены данные о высокой эффективности догоспитального тромболизиса у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, проводимого специалистами со средним медицинским образованием [25]. Выявленное в Новгородской, Псковской областях ежегодное снижение показателя обеспеченности фельдшерами СМП может быть ассоциировано с увеличением задержки при госпитализации пациентов с острыми формами сердечно-сосудистых заболеваний в стационар и влиянием на исходы [26].

Наибольшие значения обеспеченности врачами кардиологами, неврологами, врачами по рентгеноваскулярной диагностике и лечению, сердечно-сосудистыми хирургами, врачами СМП отмечены в Санкт-Петербурге. Данные диспропорции ожидаемы, т.к. город федерального значения в структуре округа с большим числом рабочих мест, возможностями обучения и карьерного роста является “центром притяжения” для медицинских работников и во многом определяет высокие показатели обеспеченности специалистами на уровне округа в целом. Кроме того, данные тенденции связаны с концентрацией в Санкт-Петербурге специализированных медицинских организаций федерального подчинения, оказывающих помощь населению всего СЗФО и выполняющих значительный объем специализированной медицинской помощи по профилям “кардиология” и “сердечно-сосудистая хирургия”. Следует отметить, что несмотря на низкие, относительно значений РФ, показатели обеспеченности фельдшерами СМП, обеспеченность врачами СМП

значительно выше, чем в РФ. Таким образом, служба СМП в Санкт-Петербурге укомплектована в большей степени врачами, чем фельдшерами.

Выявленные различия и диспропорции потенциально влияют на организацию “бесшовной” модели оказания кардиологической помощи. Для многих территорий РФ существуют уникальные условия функционирования системы здравоохранения, определяющиеся численностью населения, уровнями смертности и заболеваемости, а также рядом социально-экономических и других факторов, которые следует учитывать при планировании кадровых ресурсов. Комплексная оценка обеспеченности специалистами, участвующими на разных этапах диагностики и лечения пациентов с БСК, но работающими в “команде”, наиболее точно выявляет “слабые” места в системе оказания кардиологической помощи. Разработка мероприятий для компенсации недостатка специалистов, с учетом выявленных диспропорций, позволит максимально эффективно использовать имеющиеся ресурсы здравоохранения.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд недостатков, связанных с ограниченностью данных в области кадровых ресурсов. В частности, в анализ были включены только государственные медицинские организации. Отсутствие систематического сбора информации о количестве врачей, работающих в негосударственных медицинских организациях, тем не менее принимающих участие в лечении пациентов с БСК, может исказить действительную обеспеченность специалистами в регионе. Кроме того, для проведения бенчмаркинга использовались расчетные базовые показатели обеспеченности в регионах, полученные на основании данных за 5 лет. Расчетные показатели несколько отличаются от фактических данных за год, что также может приводить к несовпадению результатов при прямом сравнении и с использованием статистических методов. В настоящее время одним из наиболее часто используемых способов определения обеспеченности медицинскими кадрами является перерасчет абсолютного числа специалистов на 10 тыс. населения, однако до сих пор не установлено оптимальное значение данного показателя [28]. В связи с этим для бенчмаркинга в качестве “эталонного” значения использовался показатель в РФ. Следует отметить, что определение реального дефицита специалистов в системах регионального здравоохранения на основе анализа комплекса показателей, обычно используемых для оценки кадрового обеспечения, не проводилось ввиду недостаточности данных и ряда объективных ограничений при расчетах. В частности, на укомплектованность физическими лицами на уровне региона в значительной степени влияет корректность расчета потребности, распределение ставок между стационарным и амбулаторным звеном (для ряда специалистов). Расчет коэффици-

ента совместительства на основании формы № 30 по формуле число занятых должностей/количество физических лиц проводится неточно, т.к. число занятых должностей учитывает совместителей как внутренних, так и внешних, а количество физических лиц — только основных сотрудников.

Заключение

В СЗФО в целом показатели обеспеченности специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи при БСК, выше расчетного базового уровня РФ, за исключением обеспеченности фельдшерами СМП. Однако наблюдается их неравномерное рас-

пределение внутри округа и его субъектов. В исследовании показаны структурные диспропорции внутри системы кардиологической помощи. Необходимы дальнейшие исследования на более детальном уровне, в разрезе районов и отдельных медицинских организаций для оценки охвата специализированными видами медицинской помощи, а также поиска возможных факторов, ассоциированных с кадровым дефицитом и дисбалансом.

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

Литература/References

- Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. 2020. The Lancet. 396(10258):1204-22. doi:10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
- Kontsevaya AN, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):156-66. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):156-66. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
- Carter HE, Schofield D, Shrestha R. Productivity costs of cardiovascular disease mortality across disease types and socioeconomic groups. Open Heart. 2019;6:e000939. doi:10.1136/openhrt-2018-000939.
- Anand S, Barnighausen T. Human resources and health outcomes: cross-country econometric study. Lancet. 2004;364(9445):1603-9. doi:10.1016/s0140-6736(04)17313-3.
- World Health Organization. Establishing and monitoring benchmarks for human resources for health: the workforce density approach. Spotlight on Health Workforce Statistics. 2008;6:1-2.
- Townsend N, Kazakiewicz D, Wright LF, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Nat Rev Cardiol. 2021. doi:10.1038/s41569-021-00607-3.
- Vogt TC, Vaupel JW. The importance of regional availability of health care for old age survival — Findings from German reunification. Population Health Metrics. 2015;13(1). doi:10.1186/s12963-015-0060-2.
- World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGdx. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>.
- Rugol LV, Son IM, Gazeva AV, et al. Problems of personnel provision in terms of access of primary health care and its quality. Profilakticheskaya Meditsina. 2019;22(1):49-56. (In Russ.) Руголь Л.В., Сон И.М., Газева А.В. и др. Проблемы кадровой обеспеченности в аспекте доступности и качества первичной медико-санитарной помощи. Профилактическая медицина. 2019;22(1):49-56. doi:10.17116/profmed20192201149.
- Finchenko EA, Shalygina LS, Sadovoj MA, et al. Some aspects of human resources health in Siberian Federal District. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(4):280-6. (In Russ.) Финченко Е.А., Шалыгина Л.С., Садовой М.А. и др. Некоторые аспекты кадрового обеспечения здравоохранения в Сибирском федеральном округе. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):280-6. doi:10.20538/1682-0363-2017-4-280-286.
- Sosarukova F. Staff shortage of healthcare professionals: causes and solutions. Expert Council Bulletin. 2018;4(15): 104-109. (In Russ.) Созарукова Ф.М. Кадровый дефицит специалистов здравоохранения: причины возникновения и пути решения. Вестник экспертного совета. 2018;4(15):104-109. EDN: YXPZKF
- Mikhailova YuV, Golubev NA, Muravyova AA, et al. Personnel support of anesthesiology-research service of the Russian Federation. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2020;15(1):99-106. (In Russ.) Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Муравьева А.А. и др. Кадровое обеспечение анестезиолого-реанимационной службы Российской Федерации. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020;15(1):99-106. doi:10.25881/BPNMSC.2020.1197018.
- Vechorko VI, Miroshnikova YuV. The role of personal monitoring in the evaluation of innovative measures to provide regional healthcare with resources. Healthcare of the Russian Federation. 2017;61(4):213-9. (In Russ.) Вечорко В.И., Мирошников Ю.В. Роль кадрового мониторинга в оценке инновационных мер по обеспечению регио-
- нального здравоохранения ресурсами. Здравоохранение Российской Федерации. 2017;61(4):213-9. doi:10.18821/0044-197X-2017-61-4-213-219.
- Manoshkina EM, Banteva MN. General practitioner: employment indicators in the Russian Federation and federal districts in 2010-2019. Social aspects of population health. 2021;67(6):4. (In Russ.) Маношкина Е.М., Бантева М.Н. Врач общей практики: показатели обеспеченности в Российской Федерации и федеральных округах за 2010-2019 годы. Социальные аспекты здоровья населения. 2021;67(6):4. doi:10.21045/2071-5021-2021-67-6-4.
- Reprinceva EV. Trends in the development of healthcare in the region. Azimuth of scientific research: Economics and Management. 2020;9(4(33)):307-10. (In Russ.) Репринцева Е.В. О тенденциях развития здравоохранения региона. Азимут научных исследований: экономика и управление. 2020;9(4(33)):307-10. doi:10.26140/anie-2020-0904-0072.
- Choi D, Choi S, Kim H, et al. Impact of continuity of care on cardiovascular disease risk among newly-diagnosed hypertension patients. Sci Rep. 2020;17(10):19991. doi:10.1038/s41598-020-77131-w.
- Pereira Gray DJ, Sidaway-Lee K, White E, et al. Continuity of care with doctors—a matter of life and death? A systematic review of continuity of care and mortality. BMJ Open. 2018;8(6):e021161. doi:10.1136/bmjopen-2017-021161.
- Alaour B, Menexi C, Shah BN. Clinical and echocardiographic follow-up of patients following surgical heart valve repair or replacement: a tertiary centre experience. Echo Res Pract. 2018;3(3):113-9. doi:10.1530/ERP-18-0035.
- Ngaage D, Gooseman MR, Bulliment KL, et al. Is six weeks too long for the first outpatient review after cardiac surgery? FORCAST 6 Br J Cardiol. 2019;26:34. doi:10.5837/bjc.2019.008.
- Marzolini S, Blanchard C, Alter DA, et al. Delays in Referral and enrolment are associates with mitigates benefits of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;8(6):608-20. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001751.
- Coppa K, Kim E, Oppenheim MI, et al. Examination of post-discharge follow-up appointment status and 30-day readmission J Gen Intern Med. 2021;36(5):1214-21. doi:10.1007/s11606-020-06569-5.
- Yung Y, Chang G, Chang H, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission after acute myocardial infarction and heart failure. PLoS One. 2017;27(12(1)):e0170061. doi:10.1371/journal.pone.0170061.
- Kapelijs CJ, Canepa M, Benson L, et al. Non-cardiology vs. cardiology care of patient with heart failure and reduced ejection fraction is associated with lower use of guideline-based care and higher mortality: observations from The Swedish Heart Failure Registry. Int J Cardiol. 2021;15:343:63-72. doi:10.1016/j.ijcard.2021.09.013.
- Devis P, Howie GJ, Dicker B, et al. Paramedic-Delivered Fibrinolysis in the treatment of ST-elevation myocardial infarction: comparison of a physician-authorized versus autonomous paramedic approach. Prehosp Emerg Care. 2020;24(5):617-24. doi:10.1080/10903127.2019.1683661.
- Doan TN, Wilson K, Schultz BV, et al. Survival in patients with paramedic-identified ST-segment elevation myocardial infarction. Prehosp Emerg Care. 2021;25(4):487-95. doi:10.1080/10903127.2020.1809753.
- Jager B, Haller PM, Plackova E, et al. Predictors of transportation delay in patients with suspected ST-elevation-myocardial infarction in the VIENNA-STEMI network. Clin Res Cardiol. 2020;109(3):393-9. doi:10.1007/s00392-019-01520-z.
- WHO publication. Models and tools for health workforce planning and projections. Human Resources for Health Observer. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44263>.

Молекулярно-генетические маркеры инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Толмачева А.А.¹, Ложкина Н.Г.¹, Максимов В.Н.^{1,2}, Гуражева А.А.², Рагино Ю.И.²

Цель. Изучить ассоциации полиморфизмов rs2464196, rs11212617 с развитием инфаркта миокарда (ИМ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследовании сформировано две группы: основная группа (115 пациентов) с ИМ и СД 2 типа в анамнезе и группа сравнения (116 пациентов) с ИМ без СД 2 типа, сопоставимые по полу и возрасту, госпитализированные в период с 1 декабря 2018 г по 31 декабря 2019 г в Региональный сосудистый центр № 1 Городской клинической больницы № 1. Пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов, которые показали ассоциации с развитием ИМ и СД 2 типа по результатам GWAS: rs2464196 гена *HNF1A*, rs11212617 гена *ATM*.

Результаты. Выявлено, что носительство генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* ассоциировано с развитием ИМ в сочетании с СД 2 типа в общей группе (отношение шансов (ОШ) 3,180, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,206–8,387, $p=0,015$). При разделении группы по полу достоверные различия сохранились только у женщин (ОШ =9,706, 95% ДИ 1,188–79,325, $p=0,011$).

Заключение. Использование полученных данных в клинической практике позволит выделить приоритетную группу пациентов для проведения персонализированной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, молекулярно-генетические маркеры, однонуклеотидные полиморфизмы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4 "Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома" и гранта Пфайзер № 63312535 "New prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus".

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт те-

рапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Толмачева А.А.* — аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Ложкина Н.Г. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Гуражева А.А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X, Рагино Ю.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tolmacheva_nastena@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, GWAS — полногеномные ассоциативные исследования.

Рукопись получена 24.07.2021

Рецензия получена 09.08.2021

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Толмачева А.А., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Гуражева А.А., Рагино Ю.И. Молекулярно-генетические маркеры инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4605. doi:10.15829/1560-4071-2022-4605. EDN RPCOMF

Molecular genetic markers of myocardial infarction in combination with type 2 diabetes

Tolmacheva A.A.¹, Lozhkina N.G.¹, Maksimov V.N.^{1,2}, Gurazheva A.A.², Ragino Yu.I.²

Aim. To study associations of rs2464196 and rs11212617 polymorphisms with the development of myocardial infarction (MI) in combination with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included two groups: main group (n=115) — patients with prior myocardial infarction and T2D, comparison group (n=116) — patients with myocardial infarction without T2D, hospitalized from December 1, 2018 to December 31, 2019 at the Regional Vascular Center № 1 of the City Clinical Hospital № 1. Participants were comparable in sex and age. Patients underwent clinical and instrumental investigations, a genetic test for single nucleotide polymorphisms, which showed associations with the development of MI and T2D according to genome-wide association study (GWAS): rs2464196 of the *HNF1A* gene, rs11212617 of the *ATM* gene.

Results. Carriage of the AA genotype of the *HNF1A* rs2464196 polymorphism was found to be associated MI in combination with T2D in the general group (odds ratio (OR), 3.180, 95% confidence interval (CI), 1.206–8.387, $p=0,015$). After division of the group by sex, significant differences remained only in women (OR=9.706, 95% CI, 1.188–79.325, $p=0,011$).

Conclusion. The data obtained can make it possible to identify a priority group of patients for personalized prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: myocardial infarction, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, molecular genetic markers, single nucleotide polymorphisms.

Relationships and Activities. The study was carried out within the budgetary theme of the state assignment of the Russian Ministry of Health № АААА-А18-118030790009-4 "Influence of various treatment strategies using molecular genetic markers on long-term outcomes of acute coronary syndrome" and Pfizer grant № 63312535 "Novel prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes".

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Tolmacheva A.A.* ORCID: 0000-0003-1687-4100, Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Gurazheva A.A. ORCID: 0000-0003-1547-624X, Ragino Yu.I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author:
tolmacheva_nastena@mail.ru

Received: 24.07.2021 Revision Received: 09.08.2021 Accepted: 14.03.2022

For citation: Tolmacheva A. A., Lozhkina N. G., Maksimov V. N., Gurazheva A. A., Ragino Yu. I. Molecular genetic markers of myocardial infarction in combination with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4605. doi:10.15829/1560-4071-2022-4605. EDN RPCOMF

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время сохраняют лидирующие позиции в структуре причин смертности населения в мировой статистике [1]. В России смертность от ССЗ в 2019г составила 46,3%, из них 28,4% приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В Новосибирской области смертность от ССЗ на 2,6% выше общероссийского уровня [2, 3]. Другой не менее важной проблемой здравоохранения является сахарный диабет (СД), преимущественного 2 типа, поскольку на него отводится ~90% среди всех типов СД. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической ассоциацией, к 2030г количество пациентов с СД в мире увеличится до 578 млн больных, а к 2045г достигнет 700 млн человек [4]. В России по данным регистра больных СД по состоянию на 01.01.2021 количество больных СД 2 типа составляет 4,43 млн человек. Однако все эксперты сходятся во мнении, что истинное количество пациентов с СД 2 типа в Российской Федерации в 2 раза выше, ~8-9 млн человек. Подтверждением тому является исследование NATION, результаты которого продемонстрировали, что доля не верифицированного СД 2 типа в России составляет 54%. Среди причин смертности пациентов с СД 2 типа первое место занимают сердечно-сосудистые осложнения (ССО). По данным федерального регистра СД на 01.01.2021 на долю ССЗ в структуре причин смертности пришлось 52%. Аналогичная ситуация характерна для мировой эпидемиологической ситуации. По данным IDF (International Diabetes Federation) каждые 8 секунд в мире умирает больной с СД, более половины случаев смерти связаны именно с ССО [5-7].

Главной задачей медицинского сообщества является разработка программ первичной и вторичной профилактики ССЗ, с целью снижения смертности больных. Поскольку наследственная предрасположенность играет большую роль в развитии СД 2 типа и ССО, перспективным направлением является генетическое тестирование с выявлением молекулярно-генетических факторов риска. Основную роль в генетике заболеваний играют полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Первое исследование GWAS было проведено в 2005г, к настоящему времени известно более чем о 70 тыс. ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), данные о которых собраны в общедоступном каталоге GWAS, созданном Национальным институтом исследования генома человека, Европейской лабораторией молекулярной биологии и Европейским институтом биоинформатики. Это позволяет использовать знания

о молекулярно-генетических ассоциациях в рамках когортных исследований, проводимых в разных популяциях. В настоящем исследовании были изучены два генетических маркера: полиморфизм rs2464196 гена *HNFI1A* (ген ядерного фактора гепатоцитов 1A) и полиморфизм rs11212617 гена *ATM* (ген серин/тирозин киназа), которые по результатам GWAS показали ассоциацию с развитием СД 2 типа, ССЗ. Ген *HNFI1A* картирован на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.31), кодирует ядерный (транскрипционный) фактор гепатоцитов 1A. Ген *HNFI1A* регулирует работу >300 генов печени и поджелудочной железы, участвуя в углеводном и липидном обмене, синтезе белков острой фазы, также *HNFI1A* регулирует экспрессию натрий глюкозного котранспортера 2 типа. Ген *ATM* локализован на длинном плече хромосомы 11, кодирует белок серин/тирозин киназу. Второе название гена — ген атаксии-телеангиоэктазии. *ATM* кодирует синтез клеточной протеинкиназы, которая, в свою очередь, участвует в синтезе липидов, процессе тромбообразования, синтезе и транспорте глюкозы [8, 9].

Представленное исследование позволит определить ассоциации молекулярно-генетических маркеров, которые будут полезны для выявления когорты пациентов более высокого риска развития инфаркта миокарда (ИМ) в сочетании с СД 2 типа и дальнейшего выбора методов персонализированного подхода ведения таких пациентов. Данная работа актуальна, поскольку полученные результаты вносят вклад в глобальную цель здравоохранения по снижению сердечно-сосудистой смертности.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфизмов rs2464196, rs11212617 с развитием ИМ в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы

В исследовании сформировано две группы. Основная группа включает 115 больных с ИМ с подъемом сегмента ST и СД 2 типа, группа сравнения — 116 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST без сопутствующего СД 2 типа, госпитализированных в период с 1 декабря 2018г по 31 декабря 2019г в Региональный сосудистый центр № 1 Городской клинической больницы № 1 города Новосибирска. В работе выделено 3 этапа исследования. Первый этап исследования соответствует первым суткам госпитализации пациентов в стационар, второй этап — день выписки пациентов, третий этап (проспективная часть исследования) — через 12 мес. от момента настоящей госпитализации. В данной публикации

приводятся результаты первого этапа исследования. Итак, на первом этапе всем включенным в исследование пациентам проводилась оценка анамнестических, клиничко-демографических, функциональных, лабораторно-инструментальных параметров, данных молекулярно-генетического исследования (rs2464196 гена *HNFI*A, rs11212617 гена *ATM*).

Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения. В основной группе выделено 55 мужчин и 60 женщин, в группе сравнения 60 мужчин, 56 женщин ($p=0,554$). Средний возраст пациентов в основной группе и группе сравнения составил $63,2 \pm 5,3$ лет vs $63,6 \pm 5,4$ лет ($p=0,96$), мужчин $62,3 \pm 5,5$ лет vs $62,1 \pm 4,2$ лет ($p=0,98$), женщин $64,3 \pm 4,9$ лет vs $65,2 \pm 5,7$ лет ($p=0,93$).

Локализация ИМ в основной группе отмечалась следующая: передняя локализация в 46,9% случаев (у 26 мужчин, 28 у женщин), нижняя локализация — в 49,6% случаев (у 27 мужчин, у 30 женщин), циркулярный ИМ отмечался в 3,5% случаях (у 2 мужчин, у 2 женщин). В группе сравнения: передняя локализация отмечалась в 29,3%, нижняя — в 66,4% случаев, циркулярный ИМ развивался в 4,3% случаях. При проведении селективной коронарографии в основной группе отмечалось в 12,2% случаев однососудистое поражение, в 87,8% случаев многососудистое поражение. В группе сравнения: однососудистое поражение отмечалось в 44,0% случаев, многососудистое поражение в 56,0% ($p<0,001$). Таким образом, статистически значимо в группе пациентов с СД 2 типа чаще отмечались передняя локализация ИМ ($p=0,01$), многососудистое поражение коронарного русла ($p<0,001$).

Лечение ИМ в обеих группах проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, а именно: проведение фармакоинвазивной стратегии (тромболитическая терапия и чрескожное коронарное вмешательство) отмечалось у 26 пациентов (22,6%) основной группы и 25 пациентов (21,6%) группы сравнения; проведение инвазивной стратегии (чрескожное коронарное вмешательство) отмечено у 89 (77,4%) и 91 больного (78,4%), соответственно ($p=0,847$); назначение двойной антиагрегантной терапии выполнено у 99 пациентов (86,1%) основной группы и 108 пациентов группы сравнения (93,1%), в остальных случаях ситуация требовала дополнительного назначения антикоагулянта ввиду наличия фибрилляции предсердий ($p=0,081$) [10, 11]. Представленные данные свидетельствуют о сопоставимости пациентов основной группы и группы сравнения по полу, возрасту и принципам лечения ИМ.

Средний возраст верификации диагноза СД 2 типа в основной группе равен $54,2 \pm 7,1$ лет, длительность СД 2 типа на момент проведения исследования составляет $9,9 \pm 5,5$ лет. Структура осложнений СД 2 типа:

хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин/1,73 м² $n=61$ (53,0%), диабетическая ретинопатия $n=60$ (52,2%), периферическая полинейропатия $n=105$ (91,3%), значимый стеноз (>50%) брахиоцефальных артерий $n=10$ (8,7%), значимый стеноз периферических артерий $n=19$ (16,5%), синдром диабетической стопы $n=3$ (2,6%).

Лечение СД является важным фактором в развитии ССО, в связи с этим была проведена оценка сахароснижающей терапии в основной группе пациентов до развития ИМ. Мужчины получали следующее лечение: 14,5% — монотерапия метформином; 56,4% — комбинированная таблетированная терапия; 20,0% — комбинация таблетированных препаратов и инсулина; 9,1% — инсулинотерапия. Среди таблетированных препаратов особое внимание заслуживают лекарственные средства с доказанным кардиопротективным эффектом, а именно ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа, прием которых зафиксирован у 10,9% мужчин. Женщины получали следующую терапию: монотерапия метформином — 6,7%; комбинированная таблетированная терапия — 50,0%; комбинация таблетированных препаратов и инсулина — 35,0%; инсулинотерапия — 8,3%. Препараты группы ингибиторов натрий глюкозного котранспортера 2 типа не использовались в лечении СД 2 типа у женщин.

Генотипирование молекулярно-генетических маркеров производилось следующим образом: осуществляли забор 10 мл венозной крови у пациентов основной группы и группы сравнения в период госпитализации по поводу развития ИМ. Затем из данного образца выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции с последующим определением полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real time PCR) с использованием зондов TaqMan, Thermo Fisher Scientific (USA) на приборе StepOnePlus (в соответствии с прилагаемой инструкцией фирмой производителя). После проводили статистическую оценку полученных данных в отношении генотипов полиморфизмов rs2464196 гена *HNFI*A, rs11212617 гена *ATM*.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS версии 23.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные признаки представлены средними значениями и стандартным отклонением. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах. При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов в основной группе и группе сравнения, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Ассо-

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A*

Генотипы полиморфизма rs2464196 гена <i>HNF1A</i>	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
AA	17/14,8	6/5,2	9/15,0	1/1,8	8/14,5	5/8,3
AG	42/36,5	44/37,9	21/35,0	23/41,1	21/38,2	21/35,0
GG	56/48,7	66/56,9	30/50,0	32/57,1	26/47,3	34/56,7

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма rs11212617 гена *ATM*

Генотипы полиморфизма rs11212617 гена <i>ATM</i>	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
AA	45/39,1	36/31,1	22/36,7	17/30,4	23/41,8	19/31,7
AC	52/45,2	52/44,8	30/50,0	20/35,7	22/40,0	32/53,3
CC	18/15,7	28/24,1	8/13,3	19/33,9	10/18,2	9/15,0

циации полиморфизмов проверялись с помощью критерия хи-квадрат по Пирсону, метода отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Мощность выборки рассчитывалась при помощи формулы: $N_{min} = 15,4 * (p * (1-p)) / W^2$, где: p — ожидаемое значение вероятности случайного события; W — ширина ДИ для значения вероятности. А также с использованием авторского калькулятора определения выборки через ОШ¹. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом (протокол № 111 от 29.11.2018). Все пациенты перед включением в исследование были информированы о предстоящем проекте и подписывали добровольное информированное согласие.

Результаты

В настоящем исследовании были проанализированы два ОНП (rs11212617 гена *ATM*, полиморфизм rs2464196 гена *HNF1A*) в отношении ассоциации данных маркеров с ИМ у больных СД 2 типа. Вначале

оценили соответствие частот генотипов изучаемых ОНП равновесию Харди-Вайнберга: частота генотипов rs2464196 соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,5694$); частота генотипов rs11212617 соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,319$). Затем провели анализ частоты генотипов и аллелей обоих полиморфизмов в основной группе и группе сравнения (использовали критерий хи-квадрата по Пирсону). После с целью выявления ассоциации изучаемых полиморфизмов с развитием ИМ при СД 2 типа использовали авторский калькулятор ОШ. Принцип работы которого изложен в ранее опубликованной нами статье [12].

При анализе частот генотипов полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* без разделения по полу, в основной группе частота генотипа AA rs2464196 достоверно выше по сравнению с группой сравнения (14,8% vs 5,2%, $p = 0,015$). При разделении по полу достоверные различия сохранялись в группе женщин для генотипа AA (15,0% vs 1,8%, $p = 0,010$). При анализе частот генотипов AG и GG полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* без разделения и с разделением по гендерному признаку достоверных различий не было выявлено (табл. 1).

При анализе частот генотипов AA, AC, CC rs11212617 гена *ATM* в основной группе и группе сравнения без разделения и с разделением по половому признаку выявлены достоверные различия для женщин по генотипу CC (13,3% vs 33,9%, $p = 0,009$) (табл. 2).

При расчете ОШ для полиморфизмов rs2464196, rs11212617 в основной группе и группе сравнения без разделения по гендерному признаку выявлено, что носительство генотипа AA rs2464196 гена *HNF1A* в 3,18 раз чаще отмечается в основной группе пациентов (95% ДИ 1,206–8,387, $p = 0,015$). Анализ других

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Калькулятор определения объема выборки через отношения шансов (г. Новосибирск) (Калькулятор ОВОШ). Ложкина Н. Г., Рагино Ю. И., Стафеева Е. А., Спиридонов А. Н., Бравве Ю. И., Воскобойников Ю. Е., Толмачева А. А., Максимов В. Н.; патентообладатель(и): Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России) (RU), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» ИЦИГ СО РАН (RU); Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» (ГБУЗ НСО ГКБ № 1) (RU). Номер и дата поступления заявки: 202166888122.11.2021, Номер регистрации (свидетельства): 2021669986. Дата регистрации: 06.12.2021.

Таблица 3

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ИМ у пациентов с СД 2 типа без разделения по полу

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p-значения
<i>HNF1A</i>	rs2464196	AA	3,180	1,206-8,387	0,015
		AG	0,941	0,552-1,605	0,825
		GG	0,719	0,428-1,208	0,212
<i>ATM</i>	rs11212617	AA	1,429	0,830-2,459	0,197
		AC	1,016	0,605-1,706	0,953
		CC	0,583	0,302-1,127	0,106

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм (номер в международной классификации), ОШ — отношение шансов, p — уровень значимости.

Таблица 4

Частоты аллелей полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A*

Полиморфизм rs2464196 гена <i>HNF1A</i>	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
Аллель А	76/33,0	56/24,1	39/32,5	25/22,3	37/33,6	31/25,8
Аллель G	154/67,0	176/75,9	81/67,5	87/77,7	73/66,4	89/74,2

Таблица 5

Частоты аллелей полиморфизма rs11212617 гена *ATM*

Полиморфизм rs11212617 гена <i>ATM</i>	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
Аллель А	142/61,7	124/53,4	74/61,7	54/48,2	68/61,8	70/58,3
Аллель С	88/38,3	108/46,6	46/38,3	58/51,8	42/38,2	50/41,7

генотипов rs2464196 и rs11212617 не показал достоверных различий (табл. 3).

При анализе ОШ в основной группе и группе сравнения при разделении по полу для полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* в подгруппе мужчин не получено статистически значимых различий. Среди женщин выявлено, что носительство генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* в 9,7 раз чаще встречается в основной группе по сравнению с группой сравнения (ОШ =9,706, 95% ДИ 1,188-79,325, p=0,011).

При расчете ОШ для полиморфизма rs11212617 гена *ATM* в основной группе и группе сравнения при разделении по гендерному признаку достоверные различия получены в подгруппе женщин. Выявлено, что наличие генотипа CC полиморфизма rs11212617 выполняет условно протективную роль среди женщин (ОШ =0,300, 95% ДИ 0,119-0,757, p=0,009).

Следующим шагом мы провели оценку частоты аллелей изучаемых полиморфизмов в основной группе и группе сравнения с разделением и без разделения по половому признаку. В отношении полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* получены следующие данные: частота аллели А по сравнению с аллелью G в основной группе отмечалась в 1,6 раза чаще по сравнению с группой сравнения (ОШ =1,551, 95% ДИ 1,032-2,331, p=0,034). При разделении по гендер-

ной принадлежности статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

Оценка частоты аллелей полиморфизма rs11212617 гена *ATM* и расчет ОШ показал достоверные различия только в группе женщин. Выявлена ассоциация аллели А с ИМ в сочетании с СД 2 типа (ОШ =1,728; 95% ДИ 1,022-2,892, p=0,040), при этом аллель С играет условно протективную роль (ОШ =0,579; 95% ДИ 0,346-0,978; p=0,040) (табл. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено реплицирование данных GWAS в отношении двух полиморфизмов rs11212617 гена *ATM* и rs2464196 гена *HNF1A*. Показано, что наличие генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* ассоциировано с ИМ в сочетании с СД 2 типа в общей группе (ОШ =3,1895% ДИ 1,206-8,387, p=0,015) и среди женщин (ОШ =9,7% ДИ 1,188-79,325, p=0,011). При определении значимости аллелей изучаемых генотипов выявлено, что наличие аллеля А ассоциировано с ИМ в сочетании с СД 2 типа, по сравнению с группой сравнения (ОШ =1,595% ДИ 1,032-2,331, p=0,034). При изучении ассоциации полиморфизма rs11212617 гена *ATM* с ИМ при СД 2 типа достоверно выявлено, что генотип CC выполняет условно протективную роль в отношении развития ИМ у женщин с СД 2 типа (ОШ =0,300,

95% ДИ 0,119-0,757, $p=0,009$); наличие аллеля С также выполняет условно протективную функцию в группе женщин (ОШ =0,579, 95% ДИ 0,346-0,978, $p=0,040$), аллель А ассоциирован с ИМ в сочетании с СД 2 типа (ОШ =1,728; 95% ДИ 1,022-2,892, $p=0,040$).

По данным литературы ген *HNF1A* в первую очередь ассоциируется с развитием MODY-диабета (*HNF1A-MODY*; *MODY3*) [13]. Кроме этого, в ряде исследований было показано, что полиморфизмы гена *HNF1A* ассоциированы с развитием ИБС, ИМ, СД 2 типа, дислипидемией и артериальной гипертензией [14]. Так, например, в одном из исследований была показана ассоциация полиморфизмов rs2464196, rs2259820, rs1169288 и rs2650000 гена *HNF1A* с ИБС и инсультом [8]. В отношении гена *ATM* имеется несколько крупных исследований по ассоциации маркера rs11212617 с СД 2 типа и ССЗ. В исследовании, проведенном в Германии, авторы оценили ассоциацию полиморфизма rs11212617 гена *ATM* с риском развития ИБС у мужчин. Показали, что аллель А полиморфизма rs11212617 гена *ATM* ассоциирован с риском развития ИБС [15]. В другом исследовании по изучению влияния rs11212617 гена *ATM* на эффективность лечения метформином авторы выявили, что данный полиморфизм играет роль не только в эффективности лечения СД 2 типа, но влияет на развитие ИБС и ИМ у пациентов с СД 2 типа [9]. Стоит отметить, что исследования по изучению ассоциаций полиморфизмов rs2464196 гена *HNF1A* и rs11212617 гена *ATM* с риском развития ИБС не многочисленны, а по изучению ИМ у пациентов с СД 2 типа единичны. Это определило выбор дан-

ных молекулярно-генетических маркеров в нашем исследовании и позволило, соответственно цели работы, проверить наличие ассоциации rs2464196 гена *HNF1A* и rs11212617 гена *ATM* с вероятностью развития ИМ в сочетании с СД 2 типа.

Ограничения исследования. Данное исследование является локальным, ограничено небольшой выборкой пациентов. Планируется увеличение выборки и длительности исследования.

Заключение

В настоящем исследовании было проведено реплицирование данных GWAS в отношении двух ОНП: rs2464196 гена *HNF1A*, rs11212617 гена *ATM*. Выявлено, что наличие генотипа АА полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* ассоциировано с развитием ИМ в сочетании с СД 2 типа (ОШ =3,180, 95% ДИ 1,206-8,387, $p=0,015$ без разделения по полу, ОШ =9,706, 95% ДИ 1,188-79,325, $p=0,011$ в группе женщин). Полученные данные можно использовать при персонифицированном подходе оценки развития ИМ в сочетании с СД 2 типа.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4 “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома” и гранта Пфайзер № 63312535 “New prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus”.

Литература/References

- Boitsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention directions. Bulletin of Roszdravnadzor. 2018;5:12-8. (In Russ.) Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. Вестник Росздравнадзора. 2018;5:12-8.
- Mortality statistics according to Rosstat. (In Russ.) Статистика смертности по данным Росстат. <https://rosinfostat.ru/smertnost>.
- Novosibirsk stat. Mortality of the population in the Novosibirsk region in 2019. (In Russ.) Новосибирск стат. Смертность среди населения Новосибирска в 2019 году. https://novosibstat.gks.ru/storage/mediabank/bvPAoRkg/p54_PRESS164_2020.pdf.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:1-10. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade? Therapeutic archive. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:1-5. doi:10.1016/j.diabres.2020.108086.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
- Zhou YJ, Yin RX, Hong SC, et al. Association of the HNF1A polymorphisms and serum lipid traits, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. J Gene Med. 2017;19(1-2):29-41. doi:10.1002/jgm.2941.
- Out M, Becker ML, van Schaik RH, et al. A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: a post hoc analysis of an RCT. Pharmacogenomics. 2018;19(8):715-26. doi:10.2217/pgs-2018-0010.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Lozhkina NG, Kozik VA, Tolmacheva AA, et al. Genetic markers of risk of acute heart attack with ST segment lifting. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(10):53-7. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Козик В.А., Толмачева А.А. и др. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):53-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57.
- Gaal Z, Balogh I. Monogenic Forms of Diabetes Mellitus. Exp Suppl. 2019;111:385-416. doi:10.1007/978-3-030-25905-1_18.
- Narula S, Yusuf S, Chong M. Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis. Lancet. 2020;396(10256):968-76. doi:10.1016/S0140-6736(20)31964-4.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(3):277-88. doi:10.1111/pai.13020.

Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью

Вуколова Ю. Ю.^{1,2}, Губарева И. В.¹

Сортилин является важным молекулярным белком, участвующим в метаболизме липидов, атеросклероза и кальцификации клапана аорты. Сортилин предположительно регулирует движение пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) по секреторному пути.

Цель. Изучение корреляций сортилина и PCSK9 с развитием атеросклероза у больных артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование включили 161 пациента от 30 до 65 лет. Всем проведены общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование; измерение биохимических показателей крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы крови, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Методом иммуноферментного анализа сыворотки крови определяли PCSK9 и сортилин, интерлейкины — 8, 10. Проведены инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола, коронарная ангиография.

Результаты. Уровни сортилина ($b=2,37$; отношение шансов (ОШ) 10,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–109,47, $p=0,045$), ИЛ-8 ($b=-2,42$; ОШ 0,974; 95% ДИ 0,01–0,81, $p=0,032$) сыворотки крови, возраст ($b=0,21$; ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12–1,37, $p<0,001$) были идентифицированы как независимые предикторы коронарного атеросклероза с чувствительностью 87% и специфичностью метода 70%. Уровни PCSK9 ($b=0,005$; ОШ 1,00; 95% ДИ 1,00–1,01, $p=0,038$), ИЛ-8 ($b=-0,33$; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,55–0,94, $p=0,014$) сыворотки крови были идентифицированы как независимые предикторы каротидного атеросклероза с чувствительностью 75% и специфичностью метода 71%.

Заключение. В дополнение к неинвазивной визуализации, определение биомаркеров атеросклероза может вносить значительный вклад в диагностику и прогнозирование прогрессирования каротидного и коронарного атеросклероза. Примечательно, что не только PCSK9, но и сортилин может быть потенциальной терапевтической мишенью. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

Ключевые слова: сортилин, PCSK9, артериальная гипертензия, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации ФГБОУ ВО СамГМУ, Самара, Россия.

Вуколова Ю. Ю.* — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0844-6870, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИОТ — индекс относительной толщины, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 20.02.2022

Рецензия получена 07.03.2022

Принята к публикации 21.04.2022



Для цитирования: Вуколова Ю. Ю., Губарева И. В. Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4903. doi:10.15829/1560-4071-2022-4903. EDN: BOQHFN

Relationship of sortilin and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in blood serum with the severity of carotid and coronary atherosclerosis in hypertensive patients

Vukolova Yu. Yu.^{1,2}, Gubareva I. V.¹

Sortilin is an important molecular protein involved in lipid metabolism, atherosclerosis, and aortic valve calcification. Sortilin presumably regulates the PCSK9 signaling pathways.

Aim. To study correlations of sortilin and PCSK9 with atherosclerosis development in hypertensive patients.

Material and methods. The study included 161 patients aged 30 to 65 years. We performed collection of complaints and anamnesis, physical examination, blood biochemical test with the determination of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, blood glucose, serum creatinine with estimation of glomerular filtration rate. Serum PCSK9, sortilin and interleukins 8, 10 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The following investigations were also performed: electrocardiography, echocardiography, extracranial artery ultrasound, coronary angiography.

Results. Sortilin levels ($b=2,37$; odds ratio (OR), 10,74; 95% CI, 1,05–109,47, $p=0,045$), IL-8 ($b=-2,42$; OR, 9,74; 95% CI, 0,01–0,81, $p=0,032$), age ($b=0,21$;

OR, 1,24; 95% CI, 1,12–1,37, $p<0,001$) were identified as independent predictors of coronary atherosclerosis with a sensitivity of 87% and a specificity of 70%. PCSK9 ($b=0,005$; OR, 1,00; 95% CI, 1,00–1,01, $p=0,038$) and IL-8 ($b=-0,33$; OR, 0,72; 95% CI, 0,55–0,94, $p=0,014$) were identified as independent predictors of carotid atherosclerosis with a sensitivity of 75% and a specificity of 71%.

Conclusion. In addition to non-invasive imaging, the determination of atherosclerosis biomarkers can make a significant contribution to the diagnosis and prediction of carotid and coronary atherosclerosis progression. It is noteworthy that not only PCSK9, but also sortilin can be a potential therapeutic target. Further large-scale studies are needed.

Keywords: sortilin, PCSK9, hypertension, atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²International Scientific and Educational Center for Cardiovascular Pathology and Cardiac Imaging, Samara State Medical University, Samara, Russia.

Vukolova Yu. Yu.* ORCID: 0000-0002-0844-6870, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X.

*Corresponding author: yuliavuk@gmail.com

Received: 20.02.2022 Revision Received: 07.03.2022 Accepted: 21.04.2022

For citation: Vukolova Yu. Yu., Gubareva I. V. Relationship of sortilin and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in blood serum with the severity of carotid and coronary atherosclerosis in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4903. doi:10.15829/1560-4071-2022-4903. EDN: BOQHFN

Ключевые моменты

Что уже известно об этом предмете?

Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений — это выявление факторов риска (диспротеинемии, повышенное артериальное давление, курение, сахарный диабет). Все они обладают высокой значимостью на популяционном уровне, но в плане прогноза индивидуального риска не всегда оказываются информативными. В стратификации риска имеет смысл использовать биомаркеры субклинического атеросклероза.

Что добавляет это исследование?

Циркулирующий сортилин, действуя одновременно на липидные и нелипидные патогенетические механизмы атерогенеза, может служить ранним биомаркером сердечно-сосудистого риска.

Как может повлиять на клиническую практику?

Результаты позволяют признать сортилин одним из основных игроков в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции дислипидемии и атеросклероза.

Key messages

What is already known about the subject?

Assessment of the risk of cardiovascular events is the identification of risk factors (dysproteinemia, high blood pressure, smoking, diabetes). This is important at the population level, but not always informative for predicting individual risk. In risk stratification, biomarkers of subclinical atherosclerosis should be used.

What might this study add?

Circulating sortilin, acting simultaneously on lipid and non-lipid pathogenic atherogenesis pathways, can serve as an early biomarker of cardiovascular risk.

How can it affect clinical practice?

The results make it possible to recognize sortilin as one of the main players in various atherogenetic processes and a potential therapeutic target for treatment of dyslipidemia and atherosclerosis.

По данным Федеральной службы государственной статистики России уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении последних 20 лет имел тенденцию к снижению, однако среди лиц трудоспособного возраста этот показатель в 3 раза выше чем в странах Европейского союза, что относит Россию к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. В настоящее время доказано, что ССЗ являются многофакторными: артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия являются важнейшими из них, а атеросклеротический процесс лежит в основе большинства ССЗ.

Атеросклероз — воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся утолщением интимы с накоплением холестерина (ХС) и инфильтрацией макрофагальных пенистых клеток, последующим образованием бляшек в месте повреждения сосудистой стенки. Доказана прямая линейная связь между ССР и уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [2]. Пропропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) влияет на метабо-

лизм ЛНП, связываясь с рецепторами ЛНП (Р-ЛНП) и вызывая их деградацию. Синтез PCSK9 происходит в аппарате Гольджи. Совместно с PCSK9 через аппарат Гольджи проходит и белок сортилин — регулятор внутриклеточного транспорта через домен Vps10p [3]. Сортилин функционирует как рецептор сортировки и кодируется геном *SORT1*, расположенным в локусе 1p13.3 [4]. Полиморфизмы гена *SORT1* связаны с уровнем ХС-ЛНП в крови и пожизненным риском клинически значимого атеросклероза [5]. Этот белок преимущественно встречается в гепатоцитах и играет ключевую роль в транспортировке ХС-ЛНП [6]. Являясь полилигандным рецептором, сортилин участвует в развитии атеросклероза и через дисрегулярный метаболизм ЛНП и PCSK9. Сортилин является альтернативным рецептором PCSK9 и, в отличие от рецепторов ЛНП и родственных рецепторов, не чувствителен к индуцированной PCSK9 деградации, поэтому можно предположить, что сортилин действует как шаперонный белок, регулирующий движение PCSK9 по секреторному пути.

В предыдущих исследованиях сообщалось, что сортилин является важным молекулярным белком, участвующим в метаболизме липидов, атеросклерозе

и кальцификации клапана аорты [7-9]. Мембранный сортилин в макрофагах способствует поглощению ЛНП и образованию пенистых клеток, тем самым ускоряя образование и прогрессирование атеросклеротической бляшки несколькими воспалительными путями. Недавнее исследование Huang S, et al. показало, что повышенные концентрации сортилина в сыворотке крови значительно коррелируют с морфологией бляшек сонной артерии [10]. Goettsch C, et al. обнаружили ранее неизвестную функцию сортилина — прямую роль в эктопической кальцификации, посредством его функции переноса тканевой неспецифической щелочной фосфатазы в кальцифицирующие внеклеточные везикулы (матричные везикулы), что приводит к высокой минерализации во внеклеточной среде [11]. Исследования клинической визуализации также выявили пятнистую кальцификацию как маркер нестабильности атеросклеротических бляшек [12]. Zimsek Z, et al. [13] наблюдали значительную корреляцию между уровнем сортилина в сыворотке крови и тяжестью каротидного атеросклероза, по мнению этих авторов, концентрация сортилина в сыворотке крови демонстрирует отличную чувствительность и специфичность в качестве биомаркера каротидного атеросклероза.

Изучая современную научную литературу, мы не нашли исследований, в которых изучалась корреляция сортилина и уровня PCSK9 в сыворотке крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза, что и побудило нас к выполнению данной работы и определило ее цель.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках комплексной научной темы кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России “Совершенствование методов выявления, диагностики, лечения и профилактики первичной, вторичной АГ и ассоциированных заболеваний”, (номер государственной регистрации темы АААА-А17-117102520020-7, дата регистрации 25.10.2017) на базе кардиологического отделения с Центром артериальной гипертензии ЧУЗ “КБ “РЖД — Медицина” (зав. отделением И.А. Тюрина).

Для однородности выборки обследованы 192 пациента мужского пола. Возраст поступивших составил от 30 до 65 лет. Период обследования госпитализированных в кардиологическое отделение с Центром артериальной гипертензии с 01.12.2018 по 30.09.2019.

Всем пациентам были проведены общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование; измерение биохимических показателей крови с определением общего ХС (ммоль/л), ХС-ЛНП (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), глюкозы крови (ммоль/л), креатинина сыворотки крови (мкмоль/л) с расчетом скорости

клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (мл/мин/1,73 м²) модификации 2009г [14].

Интерлейкины (ИЛ) — 8, 10 (ИЛ-8 и ИЛ-10, пг/мл) сыворотки крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа “Интерлейкин — 8, 10 ИФА-БЕСТ”.

Методом иммуноферментного анализа сыворотки крови (Quantikine ELISA, конвертаза человеческого пропротеина 9/PCSK9) определяли PCSK9 (нг/мл) и сортилин (Human soluble sortilin elisa kit AVISCERA BIOSCIENCE, INC. USA, нг/мл).

Проведены инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография из стандартного трансторакального доступа в М, В режимах, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров на аппарате “Philips EN Visor”; ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола, коронарная ангиография на ангиографическом комплексе General Electric Innova 3100, по методике Сельдингера.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 30-65 лет, диагноз “гипертоническая болезнь” I-III стадии (по классификации ESC 2018г) различного риска сердечно-сосудистых осложнений с достигнутым уровнем артериального давления I-II степени, согласие пациента на участие в исследовании [15].

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 30 и старше 65 лет: вторичная АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 мес. перед обследованием, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, сахарный диабет I типа, диффузно-токсический зоб, семейная гиперхолестеринемия, хроническая абдоминальная ишемия, воспалительные заболевания кишечника, системно-воспалительные заболевания, хронический гепатит, цирроз печени, отказ от участия в исследовании.

В исследование включили 161 пациента. По результатам клинического и лабораторного обследования сформированы группы зависимости от уровня PCSK9: группа 1 (n=41) — пациенты с уровнем PCSK9 от 100 до 250 нг/мл, группа 2 (n=37) — пациенты с уровнем PCSK9 от 251 до 400 нг/мл, группа 3 (n=51) — пациенты с уровнем PCSK9 от 401 до 600 нг/мл, группа 4 (n=32) — пациенты с уровнем PCSK9 от 601 до 900 нг/мл.

Все пациенты получали сопоставимое лечение. Применяемые препараты в терапии АГ у больных в исследуемых группах: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл); блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан); β-адреноблокаторы (небиволол), статины (симвастатин, аторвастатин).

Проводилась серия открытых одномоментных сравнительных исследований. Сбор и хранение данных

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Группы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Параметры				
Количество пациентов, n	41	37	51	32
Возраст, годы	47,22±12,59	48,62±9,39	49,33±8,88	51,09±7,29
ИМТ, кг/м ²	26,20±3,1*	28,29±3,41*	27,73±4,21	27,93±4,66
САД, мм рт.ст.	122,24±14,07	126,05±13,49	125,82±10,84	131,9±11,09
ДАД, мм рт.ст.	74,97±6,39	75,97±6,72	80,9±7,25	83,62±6,21
ЧСС, уд./мин	70,02±4,56	69,02±4,76	68,72±3,74	73,03±4,31
ХС общий, ммоль/л	4,96±1,01	4,76±1,05	5,17±0,97	5,22±0,86
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,29±0,90	3,10±1,08	3,45±0,97	3,58±0,89
ТГ, ммоль/л	1,48±0,79	1,67±0,88 ^Δ	1,32±0,55 ^Δ	1,38±0,66
Глюкоза, ммоль/л	5,41±0,81	5,44±0,91	5,38±0,63	5,38±0,66
PCSK9, нг/мл	190,85±43,80	320,62±52,13	493,92±55,61	746,89±88,81
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	95,07±15,90	93,65±15,57	92±14,62	92,66±15,50
ТКИМ, мм	1,17±0,34	1,30±0,31 ^{##Δ}	1,19±0,23 ^Δ	1,15±0,21 ^{##}
ТЗСЛЖ, мм	9,74±3,63 ^{##}	10,75±2,86	11,39±2,07 ^{**}	11,94±2,08 [#]
ИОТ ЛЖ	0,44±0,11	0,42±0,08 ^{##}	0,45±0,08	0,46±0,07 ^{##}
ИММЛЖ, г/м ²	118,19±39,82 ^{**}	123,12±39,37	134,98±38,13 ^{**}	134,48±32,03

Примечание: * — статистически значимые различия (p<0,05) между 1-2 группами больных, ** — статистически значимые различия (p<0,05) между 1-3 группами больных, # — статистически значимые различия (p<0,05) между 1-4 группами больных, ## — статистически значимые различия (p<0,05) между 2-4 группами больных, Δ — статистически значимые различия (p<0,05) между 2-3 группами больных.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИОТ ЛЖ — индекс относительной толщины левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3).

Количественные признаки представлены в работе в виде среднего и стандартного отклонения (M±S). Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проведено с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни-Вилкоксона. Взаимосвязи количественных признаков исследовали с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена, анализ качественных признаков проводился по таблицам сопряженности с расчетом критериев χ^2 и Фишера. Для получения решающего правила прогнозирования использовался дискриминантный анализ, выполняемый в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогнозирования и оценка его информативности. Критическим значением уровня значимости принимали p=0,05.

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

Результаты

Клиническая характеристика групп обследованных представлена в таблице 1. Группы исследуемых были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту, уровню глюкозы, скорости клубочковой фильтрации, липидному спектру.

У пациентов 4 группы систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) максимальные в сравнении с другими группами: САД и ЧСС у пациентов 4 группы были статистически значимо выше в сравнении с пациентами 1-3 групп (p<0,01); ДАД у исследуемых 4 группы статистически значимо выше в сравнении с 1 и 2 группами. У пациентов 3 группы ДАД статистически значимо выше в сравнении со 2 группой (p<0,01).

Статус табакокурения выявлен во всех изучаемых группах: 51,22%, 59,46%, 37,25% и 53,13%, соответственно. У пациентов 3 группы самый низкий процент курильщиков, наибольший — во 2 группе (p=0,03).

Отягощенная наследственность по АГ — 7,3% в 1 группе; 13% — во 2 группе, 9,8% и 15,6% в 3 и 4 группах, соответственно. Статистически значимые различия между группами не выявлены (p>0,05).

Уровень сортилина наибольший во 2 группе, однако статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

Распределение сортилина и ИЛ-8, -10 в сыворотке у пациентов исследуемых групп

Параметры	Группы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество пациентов, n		41	37	51	32
Сортилин, нг/мл		15,8 (1,7;101,0)	33,5 (1,35;158)	12,62 (2,3;158,5)	70,5 (60,5;73,5)
ИЛ-8, пг/мл		36,2 (24;50)	41,0 (30;50,3)	40,2 (30;48,3)	35,2 (30,1;38,3)
ИЛ-10, пг/мл		36,0 (23;57)	31,0 (21;43)	42,0 (26,6;59,3)	36,5 (31,8;40,4)

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

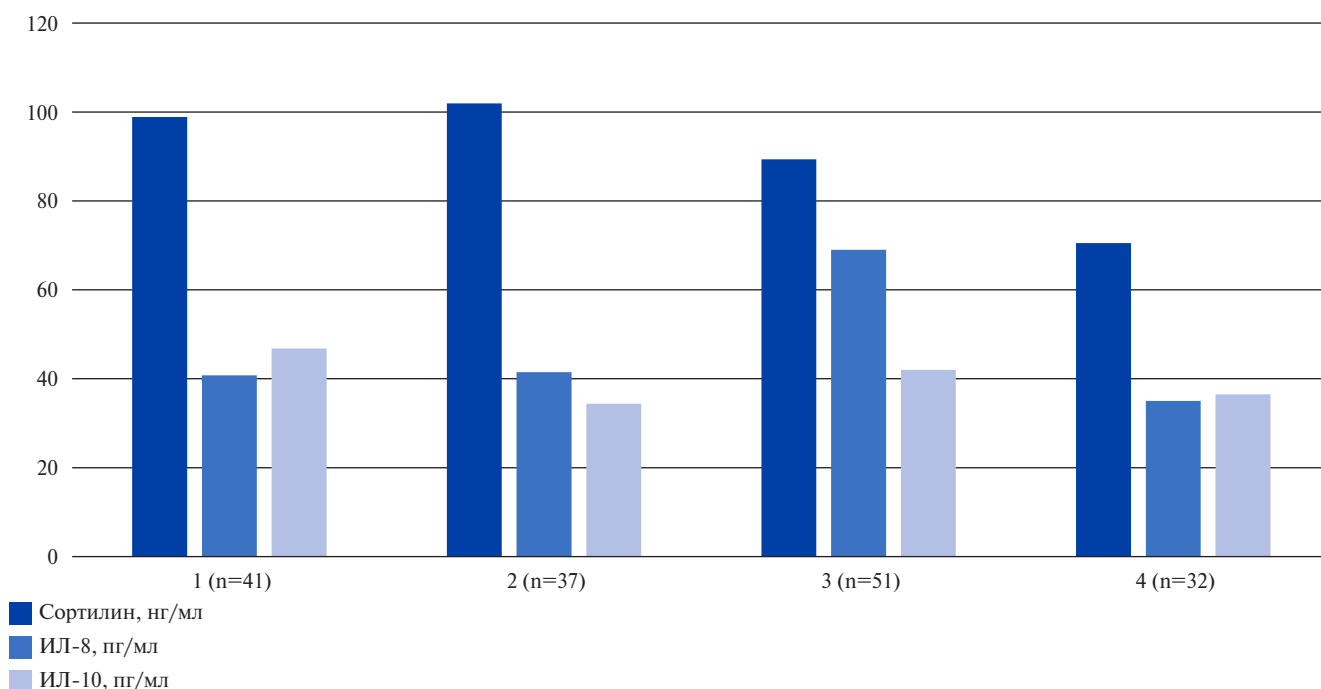


Рис. 1. Уровень сортилина и ИЛ-8, -10 в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп.

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

У пациентов 3 группы выявлен самый высокий уровень ИЛ-8 по сравнению с другими группами ($p=0,01$) (табл. 2, рис. 1).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и индекс относительной толщины (ИОТ) ЛЖ имели тенденцию к нарастанию в зависимости от повышения уровня PCSK9 и были статистически значимо большими у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой ($p=0,04$). ИОТ ЛЖ значимо выше в 4 группе в сравнении с 2 группой ($p=0,034$).

Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) наибольшая во 2 группе и статистически значимо выше в сравнении с ТКИМ 3 и 4 группы ($p=0,04$ и $p=0,017$, соответственно).

Атеросклеротические бляшки у пациентов 1 и 2 групп встречались в 70% и 80%, соответственно; у пациентов 3 и 4 групп в 90% случаев. Преобладание гемодинамически значимого стеноза брахиоцефальных сосудов >50% выявлено в 67,57% случаев во 2 группе (рис. 2).

Анализ результатов коронароангиографии во всех изучаемых группах не выявил статистически значи-

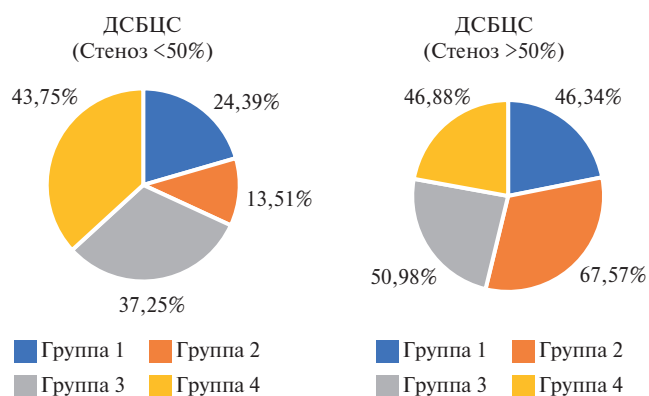


Рис. 2. Поражение сонных артерий у пациентов исследуемых групп.

Сокращение: ДСБЦ — дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.

мых различий поражения коронарных артерий >50% в 1 группе — 46,34%, во 2, 3, 4 группах — 54,05%, 31,37%, 43,75%, соответственно (рис. 3).

Корреляционный анализ всего массива данных выявил прямые взаимосвязи ИОТ ЛЖ с возрастом

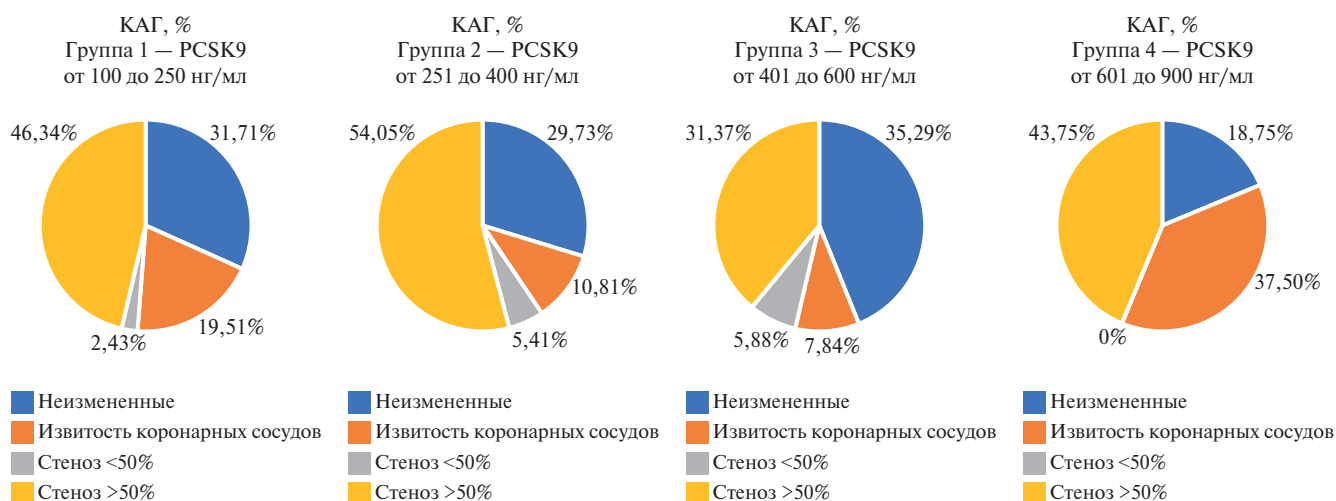


Рис. 3. Степень поражения коронарных артерий в зависимости от PCSK9 у пациентов исследуемых групп.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинного типа 9.

($r=0,43$; $p=0,005$), ССР ($r=0,48$; $p=0,0005$), ТКМ ($r=0,34$; $p=0,0005$). Уровень сортилина в сыворотке был обратно взаимосвязан с возрастом и курением ($r=-0,22$; $p=0,41$; $r=-0,26$ и $p=0,14$, соответственно).

Внутригрупповой анализ данных в 1 группе показал отрицательную взаимосвязь сортилина и возраста ($r=-0,37$; $p=0,24$), слабую взаимосвязь сортилина и риска сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,352$; $p=0,24$), сортилина и ИЛ-10 ($r=0,43$; $p=0,04$).

Внутригрупповой анализ данных во 2 группе выявил обратную взаимосвязь PCSK9 и толщины задней стенки ЛЖ ($r=-0,37$; $p=0,22$), сортилина и курения ($r=-0,5$; $p=0,044$). PCSK9 прямо взаимосвязан с глюкозой ($r=0,30$; $p=0,02$), сортилин с наследственностью ($r=0,83$; $p=0,09$) и с ИЛ-10 ($r=0,81$; $p=0,01$).

У пациентов 3 группы сортилин взаимосвязан с наследственностью ($r=0,83$; $p=0,03$) и с ИЛ-8 ($r=0,82$; $p=0,01$).

У пациентов 4 группы выявлена обратная взаимосвязь слабой силы PCSK9 с ЧСС ($r=-0,38$; $p=0,03$).

Переменные, которые были значимыми при однофакторном анализе, были подвергнуты множественному логистическому регрессионному анализу по алгоритму Вальда для подтверждения факторов риска, которые были независимо связаны с тяжелым атеросклерозом коронарных и каротидных артерий. Уровни сортилина ($b=2,37$; отношение шансов (ОШ) 10,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-109,47, $p=0,045$), ИЛ-8 ($b=-2,42$; ОШ 0,10; 95% ДИ 0,01-0,81, $p=0,032$) сыворотки крови, возраст ($b=0,21$; ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12-1,37, $p<0,001$) были идентифицированы как независимые предикторы коронарного атеросклероза с чувствительностью 87% и специфичностью метода 70%. Уровни PCSK9 ($b=0,005$; ОШ 1,00; 95% ДИ 1,00-1,01, $p=0,038$), ИЛ-8 ($b=-0,33$; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,55-0,94, $p=0,014$) сыворотки крови были идентифицированы как независимые предикторы

каротидного атеросклероза с чувствительностью 75% и специфичностью метода 71%.

Обсуждение

В нашем исследовании мы изучали взаимосвязь между тяжестью коронарного и каротидного атеросклероза и уровнем сортилина и PCSK9 в сыворотке крови: коронарный атеросклероз >50% значительно чаще встречался у пациентов с повышенным уровнем сывороточного сортилина и PCSK9. Уровни сывороточного сортилина, возраст и ИЛ-8 были независимыми предикторами тяжелого коронарного атеросклероза при многофакторном анализе. Уровни сывороточного PCSK9 и ИЛ-8 при многомерном анализе были независимыми предикторами каротидного атеросклероза >50%.

Предыдущие исследования описали несколько биомаркеров, которые были связаны с окклюзионными заболеваниями сонной артерии [16-18]. Было показано, что сортилин, один из таких биомаркеров, активно участвует в патогенезе сосудистых и метаболических заболеваний через регулирование резистентности к инсулину, атеросклероз, воспаление, дисрегуляцию метаболизма липопротеинов. Отметим, что они положительно коррелировали с тяжестью каротидных бляшек, но не с ишемическим инсультом во время наблюдения [9, 19]. Biscetti F, et al. сообщили, что сортилин значительно и независимо коррелирует с заболеванием периферических артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом без применения статинов в анамнезе, и что он может служить перспективным биомаркером клинически значимого атеросклероза нижних конечностей [20].

Иммунотормождение сортилина посредством образования пенистых клеток потенцирует хроническое системное воспаление, индуцируя атерогенез. Системное воспаление, в свою очередь, приводит

к снижению образования сортилина в печени и, соответственно, к нарушению метаболизма липидов, что способствует атерогенезу и повышению ССР. Основными действующими компонентами воспалительного процесса являются иммунные клетки (макрофаги, Т- и В-клетки и другое), которые привлекаются в очаг воспаления провоспалительными цитокинами. Влияние сортилина на регуляцию секреции цитокинов при различных иммунных процессах посредством ИЛ — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа и интерферонов I, II, III подтверждают ряд исследований [21]. Инактивация сортилина у экспериментальных мышей индуцировала дефект секреции ИЛ-6 (цитокинов), снижая при этом воспалительный компонент сосудистых поражений и атеросклероза, независимо от липидного обмена. Провоспалительные цитокины играют решающую роль в прогрессировании бляшек [22]. Следовательно, сортилин может выступать ключевым регулятором воспалительной реакции, усиливающей атерогенез [23].

Связь между уровнями PCSK9 и поражением сосудов подтверждают данные других исследователей: ретроспективное исследование Baе КН, et al. (2018) показало, что пациенты с поражением коронарных артерий имели более высокие концентрации PCSK9

по сравнению с пациентами без подтвержденного поражения венечных сосудов. Показано, что концентрация PCSK9 в сыворотке крови положительно коррелировала с баллами по шкале SYNTAX и шкале GRACE [24]. Toth S, et al. (2017) установили, что плазменные уровни PCSK9 достоверно коррелируют с ТКИМ, скоростью пульсовой волны и индексом жесткости [25].

Заключение

Результаты нашего исследования и данные современной научной литературы подчеркивают, что в дополнение к неинвазивной визуализации, определение биомаркеров атеросклероза может вносить значительный вклад в диагностику и прогнозирование прогрессирования каротидного и коронарного атеросклероза, а также при других заболеваниях артерий. Примечательно, что не только PCSK9, но и сортилин может быть потенциальной терапевтической мишенью, однако для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

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

Литература/References

1. Zdravoohranenie in Russia. Stat. sb. M.:2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат. Сб. Росстат. М., 2019. с. 170. ISBN 978-5-89476-470-2. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
3. Gustafsen C, Kjolby M, Mattheisen M, et al. The hypercholesterolemia-risk gene *SORT1* facilitates PCSK9 secretion. Cell Metab. 2014;19:310-8.
4. Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, et al. Sortilin: a novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. Clin Chim Acta. 2016;460:11-7.
5. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. Nat Genet. 2008;40:189-97.
6. Strong A, Rader DJ. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. Curr Atheroscler Rep. 2012;14:211-8.
7. Li J, Matye DJ, Li T. Insulin resistance induces posttranslational hepatic sortilin 1 degradation in mice. J Biol Chem. 2015;290:11526-36.
8. Gao A, Cayabyab FS, Chen X, et al. Implications of sortilin in lipid metabolism and lipid disorder diseases. DNA Cell Biol. 2017;36:1050-61.
9. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38:19-25.
10. Huang S, Yu X, Wang H, Zheng J. Elevated serum sortilin is related to carotid plaque concomitant with calcification. Biomark Med. 2020;14:381-9.
11. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. J Clin Invest. 2016;126(4):1323-36. doi:10.1172/JCI80851.
12. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet. 2014;383(9918):705-13. doi:10.1016/S0140-6736(13)61754-7.
13. Simsek Z, Alizade E, Güner A, Zehir R. Correlation between serum sortilin levels and severity of extracranial carotid artery stenosis. Int J Clin Pract. 2021;75(11):e14733. doi:10.1111/ijcp.14733.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann. Intern. Med. 2009;150:604-12.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
16. Yang X, Lv H, Hidru TH, et al. Relation of serum uric acid to asymptomatic proximal extracranial artery stenosis in a middle-aged Chinese population: a community-based cross-sectional study. BMJ Open. 2018;8:e020681.
17. Umemura T, Kawamura T, Mashita S, et al. Higher levels of cystatin C are associated with extracranial carotid artery steno-occlusive disease in patients with noncardioembolic ischemic stroke. Cerebrovasc Dis Extra. 2016;6:1-11.
18. Kammerer A, Staab H, Herberg M, et al. Increased circulating chemerin in patients with advanced carotid stenosis. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18:65.
19. Patel KM, Strong A, Tohyama J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. Circ Res. 2015;116:789-96.
20. Biscetti F, Bonadia N, Santini F, et al. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:5.
21. Turner MD, Nejaj B, Hirst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cellular signaling and inflammatory diseases. Biochim Biophys Acta. 2014;1843(11):2563-82. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
22. Libby P, Lichtman A, Hansson GK. Immune effector mechanisms involved in atherosclerosis: from mice to humans. Immunity. 2013;38(6):1092-104. doi:10.1016/j.immuni.2013.06.009.
23. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. J Clin Invest. 2014;124(12):5317-22. doi:10.1172/JCI76002.
24. Baе KH, Kim SW, Choi YK, et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. Diabetes Metab J. 2018;42(3):207-14. doi:10.4093/dmj.2017.0081.
25. Toth S, Fedacko J, Pekarova T, et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. Cardiol Ther. 2017;6(2):281-9. doi:10.1007/s40119-017-0092-8.

Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на независимой выборке

Черепанова Н.А.^{1,2}, Эрлих А.Д.^{3,4}, Павлова Т.В.¹, Муллова И.С.^{1,2}, Дупляков Д.В.^{1,2}

Цель. Валидизация шкалы SIRENA в оценке риска госпитальных исходов (смертности) у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) на независимой выборке.

Материал и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование на базе Самарского областного кардиологического центра. Оценка риска госпитальной летальности проводилась с помощью Шкалы SIRENA, включающей такие параметры, как фракция выброса левого желудочка <40%, иммобилизация за последние 12 мес., клиренс креатинина <50 мл/мин, синкопальное состояние, наличие цианоза при поступлении. Каждому положительному признаку присваивается 1 балл. Низкий риск выставляется при 0-1 балле, высокий — 2 и более баллов.

Результаты. В исследование было включено 452 пациента с ТЭЛА, госпитализированных с 2004 г по 2019 г, из них 221 (48,9%) мужчина, средний возраст 60,0 лет (50,5-70,0). При значениях шкалы SIRENA 0, 1, 2, 3 и 4 баллов госпитальная летальность составила 4,1%, 10,8%, 18,8%, 40,0% и 100%, соответственно. Летальность при низком риске по шкале SIRENA (<2 баллов) составила 7,1%, а при высоком риске (≥2 баллов) — 20,5% (отношение шансов (ОШ) 3,34; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,74-6,43; p<0,001). Прогностические чувствительность и специфичность в отношении госпитальной летальности для шкалы SIRENA составили 70,5% и 60,8%, соответственно. Значение площади под ROC-кривой для шкалы SIRENA было 0,71 (95% ДИ: 0,63-0,79), аналогичное значение для индекса sPESI на нашей выборке составило 0,69 (95% ДИ: 0,60-0,77). При высоком риске по обеим шкалам (sPESI и SIRENA) внутригоспитальная летальность составила 24,2% (ОШ 4,09, 95% ДИ: 2,07-8,09; p<0,001).

Заключение. На независимой выборке шкала SIRENA показала высокую предсказательную способность в предсказании неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА с чувствительностью 70,5% и специфичностью 60,8% (AUC=0,71, 95% ДИ: 0,63-0,79), сопоставимую с индексом sPESI.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, sPESI, шкала SIRENA, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический

кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Черепанова Н.А.* — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Эрлих А.Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Павлова Т.В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Муллова И.С. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, зам. главного врача по медицинской части, директор, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 63cherepanova@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 06.04.2022

Рецензия получена 12.04.2022

Принята к публикации 11.05.2022



Для цитирования: Черепанова Н.А., Эрлих А.Д., Павлова Т.В., Муллова И.С., Дупляков Д.В. Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на независимой выборке. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4984. doi:10.15829/1560-4071-2022-4984. EDN JXOMWG

Validation of the SIRENA score for assessing the risk of in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism in an independent sample

Cherepanova N.A.^{1,2}, Erlikh A.D.^{3,4}, Pavlova T.V.¹, Mullova I.S.^{1,2}, Duplyakov D.V.^{1,2}

Aim. To validate the SIRENA score in assessing the risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism (PE) in an independent sample.

Material and methods. This retrospective, single-center study was based on the Samara Regional Cardiology Center. The risk of in-hospital mortality was assessed using the SIRENA score, which includes such parameters as left ventricular ejection fraction <40%, immobilization in prior 12 months, creatinine clearance <50 ml/min, syncope, cyanosis on admission. For each positive sign, 1 point is assigned. Low risk is set at score of 0-1, high — ≥2.

Results. The study included 452 patients with PE hospitalized from 2004 to 2019, of which 221 (48,9%) were men (mean age, 60,0 years (50,5-70,0)). With SIRENA score of 0, 1, 2, 3, and 4, in-hospital mortality was 4,1%, 10,8%, 18,8%, 40,0%, and 100%, respectively. Mortality at SIRENA low risk (<2) was 7,1%, and at high risk (≥2) — 20,5% (odds ratio (OR), 3,34; 95% confidence interval (CI), 1,74-6,43; p<0,001). The predictive sensitivity and specificity for in-hospital mortality for the SIRENA score were 70,5% and 60,8%, respectively. Area under the ROC-curve for

the SIRENA score was 0,71 (95% CI, 0,63-0,79), while for Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) — 0,69 (95% CI, 0,60-0,77). With high risk on both scales (sPESI and SIRENA), in-hospital mortality was 24,2% (OR, 4,09, 95% CI, 2,07-8,09; p<0,001).

Conclusion. On an independent sample, the SIRENA score showed a high predictive ability in predicting adverse outcomes in patients with PE with a sensitivity of 70,5% and a specificity of 60,8% (AUC=0,71, 95% CI, 0,63-0,79), comparable with the sPESI.

Keywords: pulmonary embolism, sPESI, SIRENA score, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Pirogov Russian National Research

Medical University, Moscow; ⁴N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Cherepanova N. A.* ORCID: 0000-0002-7704-0866, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Mullova I. S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: 63cherepanova@mail.ru

Received: 06.04.2022 Revision Received: 12.04.2022 Accepted: 11.05.2022

For citation: Cherepanova N. A., Erlikh A. D., Pavlova T. V., Mullova I. S., Duplyakov D. V. Validation of the SIRENA score for assessing the risk of in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism in an independent sample. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4984. doi:10.15829/1560-4071-2022-4984. EDN JXOMWG

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является распространенным заболеванием, с которым сталкивается большинство клиницистов. Стратификация риска смерти важна и для прогноза, и для лечения ТЭЛА. Действующие рекомендации Европейского общества кардиологов [1] определяют, что первым шагом в оценке риска должно быть выявление гемодинамической нестабильности и, если таковая имеется, срочное рассмотрение вопроса о применении системных тромболитиков. В отсутствие шока существует множество клинических показателей, биохимических маркеров и данных визуализирующих методик, которые также могут быть использованы для оценки риска летального исхода [2]. Общепринятой моделью прогнозирования неблагоприятных исходов является индекс PESI или его упрощенная форма sPESI. Однако за рамками этой шкалы остаются многие важные факторы, влияющие на прогноз пациентов с ТЭЛА. Поэтому поиски надежных инструментов стратификации риска продолжаются.

Эрлихом А. и др. [3] был предложен новый инструмент прогностической оценки риска смерти у пациентов с ТЭЛА — шкала SIRENA, состоящая из клинических, лабораторных и эхокардиографических переменных. В ходе исследования было показано, что шкала SIRENA по прогностической точности не уступает рекомендованному индексу sPESI, а добавление значения шкалы SIRENA к индексу sPESI позволяет повысить прогностическую точность, идентифицируя больше пациентов с высоким риском летального исхода за время госпитализации [3]. Однако данная шкала не была валидирована на других независимых выборках с ТЭЛА.

Целью данного исследования явилась валидизация возможностей шкалы SIRENA в оценке риска госпитальной смерти у пациентов с ТЭЛА на независимой выборке.

Материал и методы

Ретроспективное одноцентровое исследование проводилось на базе крупного кардиологического центра, имеющего многолетний опыт ведения пациентов с ТЭЛА. Критерии включения в исследование: код МКБ-10 ТЭЛА (I26) по данным медицинской информационной системы; возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз ТЭЛА на основе результа-

тов компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии или ангиопульмонографии или патологоанатомического исследования, первый эпизод ТЭЛА. В исследование включались пациенты, госпитализированные в период с 2004 по 2019 гг. В связи с тем, что механизм развития ТЭЛА на фоне новой коронавирусной инфекции имеет несколько другой характер, мы приняли решение не включать в когорту пациентов, на которой будем проводить валидизацию, лиц, госпитализированных в 2020–2022 гг.

Из медицинской информационной системы была проанализирована следующая информация о включенных в исследование пациентах: персональные данные о пациенте (пол, возраст), первый в жизни эпизод ТЭЛА, факторы риска (ФР), диагноз клинический и патологоанатомический, ФР ТЭЛА, объективные данные, результаты лабораторных (в т.ч. Д-димер, тропонин) и инструментальных методов исследования (эхокардиография, компьютерная томография), проводимое лечение. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с Европейскими рекомендациями соответствующего периода [1, 4, 5].

Оценка риска внутригоспитальной смертности проводилась с помощью шкалы SIRENA, включавшей в себя следующие компоненты: 1) фракция выброса левого желудочка <40%; 2) иммобилизация в предыдущие 12 мес.; 3) клиренс креатинина по Кокрофту-Голту <50 мл/мин; 4) синкопальное состояние как симптом ТЭЛА; 5) цианоз при поступлении в стационар. Каждому положительному признаку присваивается 1 балл. По результатам оценивается риск летального исхода в течение госпитализации: 0–1 балл — низкий риск, ≥2 баллов — высокий риск. Ранее было показано, что в регистре SIRENA одноименная шкала показала чувствительность 62,7% и специфичность 78,5% в отношении предсказания смертельных исходов за время госпитализации [3]. В качестве “золотого” стандарта, рекомендованного Европейскими рекомендациями, оценка риска внутригоспитальной летальности проводилась также с помощью индекса sPESI.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значения, n=452
Возраст, лет, Me (Q1-Q3)	60 (50,5-70,0)
Пол, мужчины, n (%)	221 (48,9%)
Длительность от начала симптоматики до госпитализации (сут.), Me (Q1-Q3)	5,0 (1,0-12,0)
Койко-день, Me (Q1-Q3)	15,0 (11,0-17,0)
Анамнез	
Перелом нижних конечностей, n (%)	13 (2,9%)
Госпитализация с хронической сердечной недостаточностью или фибрилляций предсердий (в предшествующие 3 мес.), n (%)	21 (4,6%)
Протезирование коленных/тазобедренных суставов, n (%)	5 (1,1%)
Обширная травма, n (%)	10 (2,2%)
Инфаркт миокарда в предшествующие 3 мес., n (%)	9 (2,0%)
Аутоиммунные заболевания, n (%)	2 (0,4%)
Переливание крови, n (%)	3 (0,7%)
Наличие центрального венозного катетера, n (%)	8 (1,8%)
Химиотерапия, n (%)	14 (3,1%)
Застойная сердечная или дыхательная недостаточность, n (%)	136 (30,1%)
Заместительная гормональная терапия, n (%)	9 (2,0%)
Комбинированный оральные контрацептивы, n (%)	2 (0,4%)
Беременность/послеродовый период, n (%)	6 (1,3%)
Инфекция (пневмонии, мочеполовые, ВИЧ), воспалительные заболевания кишечника, n (%)	30 (6,6%)
Рак, n (%)	69 (15,3%)
Инсульт, n (%)	21 (4,6%)
Иммобилизация >3 сут., n (%)	26 (5,8%)
Сахарный диабет, n (%)	59 (13,1%)
Артериальная гипертензия, n (%)	271 (60,0%)
Возраст >60 лет, n (%)	163 (36,1%)
Хирургия, n (%)	43 (9,5%)
Варикозная болезнь, n (%)	147 (32,5%)
Анамнез венозных тромбозов/эмболических событий, n (%)	111 (24,6%)
Перенесенная ТЭЛА, n (%)	59 (13,1%)
Перенесенный тромбоз глубоких вен, n (%)	98 (21,7%)

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

Статистическая обработка выполнялась в программе SPSS 20. Данные проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова ($n > 50$) или Шапиро-Уилка ($n < 50$). Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона — Me (25%; 75%), качественные — в виде частоты, выраженной в абсолютном количестве пациентов и процентах — n (%). Сравнение количественных показателей в группах выполнялось при помощи критерия Манна-Уитни, качественных — Хи-квадрата. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Оценка прогностического значения шкалы SIRENA и индекса sPESI проводилась с помощью ROC-кривых.

Результаты

Всего в госпитальный регистр с 01.01.2004 по 31.12.2019 было включено 452 пациента, перенесших первый эпизод ТЭЛА (мужчин — 48,9%, медиана

возраста — 60,0 (50,5-70,0) лет, минимум-максимум — 17-90 лет). Среди ФП преобладали хроническая сердечная или дыхательная недостаточность у 136 (30,1%), артериальная гипертензия у 271 (60,0%), пожилой возраст у 163 (36,1%), варикозная болезнь у 147 (32,5%), перенесенные венозные тромбозы/эмболические события у 111 (24,6%) пациентов (табл. 1). Указание на иммобилизацию в течение последних 12 мес. в анамнезе было только у 26 (5,8%) пациентов.

Основными жалобами при поступлении (табл. 2) были одышка у 416 (92,0%), боль в груди у 171 (37,8%), кашель у 139 (30,8%), синкопе у 117 (25,9%). Цианоз верхней половины туловища регистрировался у 89 (19,7%) пациентов. Доля пациентов с гипотонией при поступлении составила 11,7%, доля пациентов с шоком — 5,5%.

По данным лабораторно-инструментальных методов обследования (табл. 3) электрокардиографиче-

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов

Показатель	Значения, n=452
Одышка, n (%)	416 (92,0%)
Боль в груди, n (%)	171 (37,8%)
Кашель, n (%)	139 (30,8%)
Синкопе, n (%)	117 (25,9%)
Кровохарканье, n (%)	46 (10,1%)
Боль в нижних конечностях, n (%)	46 (10,1%)
Гипотония при поступлении, n (%)	53 (11,7%)
Шок при поступлении, n (%)	25 (5,5%)
САД при поступлении, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	120,0 (110,0-140,0)
ДАД при поступлении, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	80,0 (70,0-90,0)
ЧСС при поступлении, уд./мин, Ме (Q1-Q3)	96,0 (80,0-110,0)
ЧД при поступлении, в мин, Ме (Q1-Q3)	24,0 (20,0-28,0)
Цианоз, n (%)	89 (19,7%)
Отек нижних конечностей, n (%)	170 (37,6%)
Гипертермия, n (%)	96 (21,2%)
Хрипы в легких, n (%)	47 (10,4%)

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

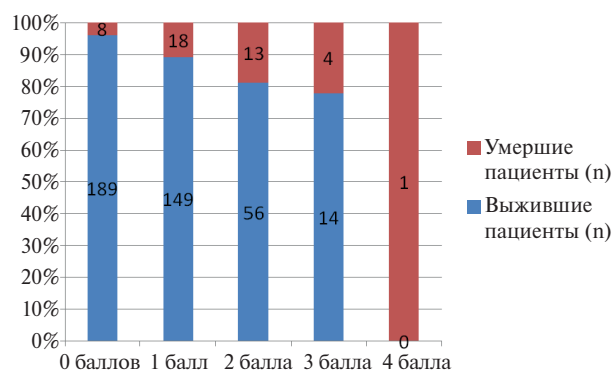


Рис. 1. Связь различных значений прогностической шкалы SIRENA с частотой смертельных исходов за время госпитализации.

ские признаки ТЭЛА регистрировались у 283 (62,6%) пациентов, признаки дисфункции правого желудочка — у 381 (84,3%), тромбоз глубоких вен нижних конечностей выявлен у 160 (35,4%).

Тромболитическая терапия за время госпитализации проводилась у 63 пациентов с ТЭЛА (13,9%). Антикоагулянтную терапию в стационаре получали 433 пациента (95,8%), при этом парентеральные антикоагулянты — 390 (86,3%), а оральные антикоагулянты — 405 (89,6%) пациентов.

Прогностическое значение шкалы SIRENA

Общая госпитальная летальность составила 9,7% (44 пациента), закономерно возрастающая с увеличением количества баллов по шкале SIRENA. В группе 0 баллов умерло 8 пациентов (4,1%); в группе 1 балл умерло 18 пациентов (10,8%); в группе 2 балла умерло 13 человек (18,8%); в группе 3 балла — 4 (22,2%) паци-

Таблица 3

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Показатель	Значения, n=452
Лабораторные данные	
Гемоглобин, г/л, Ме (Q1-Q3)	136 (118,5-150,0)
Эритроциты, 10^{12} /л, Ме (Q1-Q3)	4,6 (4,1-5,1)
Гематокрит, %, Ме (Q1-Q3)	0,40 (0,36-0,44)
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (Q1-Q3)	9,4 (7,35-11,25)
Тромбоциты, 10^9 /л, Ме (Q1-Q3)	212,0 (179,0-266,0)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	5,9 (5,04-7,64)
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин, Ме (Q1-Q3)	64,0 (49,0-78,0)
Общий белок, г/л, Ме (Q1-Q3)	67,6 (63,1-71,4)
Д-димер, нг/мл, Ме (Q1-Q3)	5200 (2880-6000)
Тропонин, (выполнен/не выполнен), n (%)	290 (64,2%)
Тропонин, нг/мл	0,09 (0,02-0,29)
Электрокардиография (признаки ТЭЛА да/нет), n (%)	283 (62,6%)
p-pulmonale, n (%)	68 (15,0%)
QIII-SI, n (%)	117 (25,9%)
Отрицательный T III, n (%)	167 (36,9%)
ПБПНПГ, n (%)	44 (9,7%)
НБПНПГ, n (%)	59 (13,0%)
Эхокардиография (признаки ТЭЛА есть/нет), n (%)	381 (84,3%)
Размер ПЖ, мм, Ме (Q1-Q3)	33,0 (30,0-37,0)
Дилатация ПЖ >30 мм, n (%)	311 (68,8%)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	60,0 (45,0-75,0)
Гипокинез ПЖ, n (%)	83 (18,4%)
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q1-Q3)	64,0 (56,0-70,0)
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	31 (6,9%)
ЦДК нижних конечностей: тромбоз глубоких вен, n (%)	160 (35,4%)

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ЦДК — цветное доплеровское картирование.

ента; в группе 4 балла — летальность была 100% (1 госпитализированный пациент умер) (рис. 1).

Шансы летального исхода в группе высокого риска по шкале SIRENA были в 3,34 раза выше, чем в группе низкого риска (95% доверительный интервал (ДИ): 1,74-6,43), различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 2).

Для шкалы SIRENA значение площади под ROC-кривой (рис. 3) в отношении госпитальной смерти составило $0,71 \pm 0,04$ с 95% ДИ: 0,63-0,79. Чувствительность и специфичность шкалы SIRENA для высокого риска в нашей популяции составила 70,5% и 60,8%, соответственно.

Прогностическое значение индекса sPESI

За время госпитализации из 158 пациентов с низким риском по индексу sPESI (0 баллов) умерло 7 человек (летальность 4,4%), а среди 294 пациентов

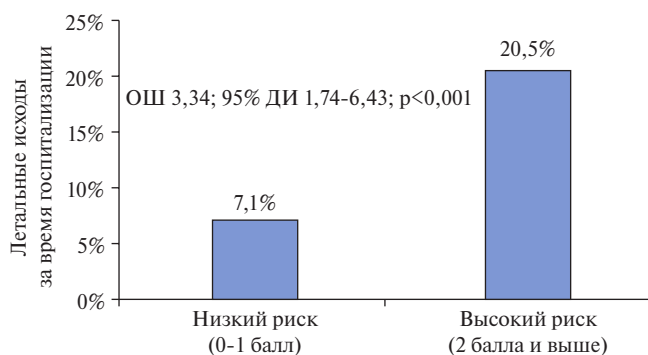


Рис. 2. Госпитальная летальность у пациентов низкого и высокого риска по шкале SIRENA.

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

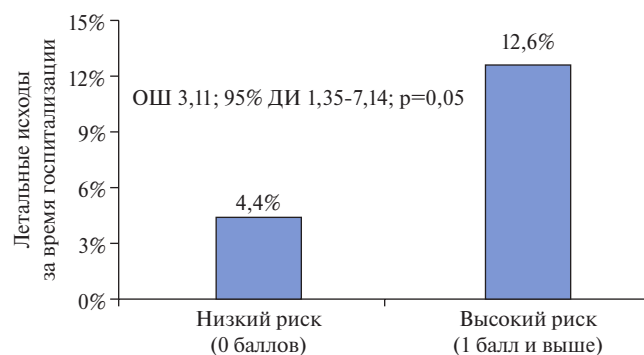


Рис. 4. Госпитальная летальность у пациентов низкого и высокого риска по шкале sPESI.

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

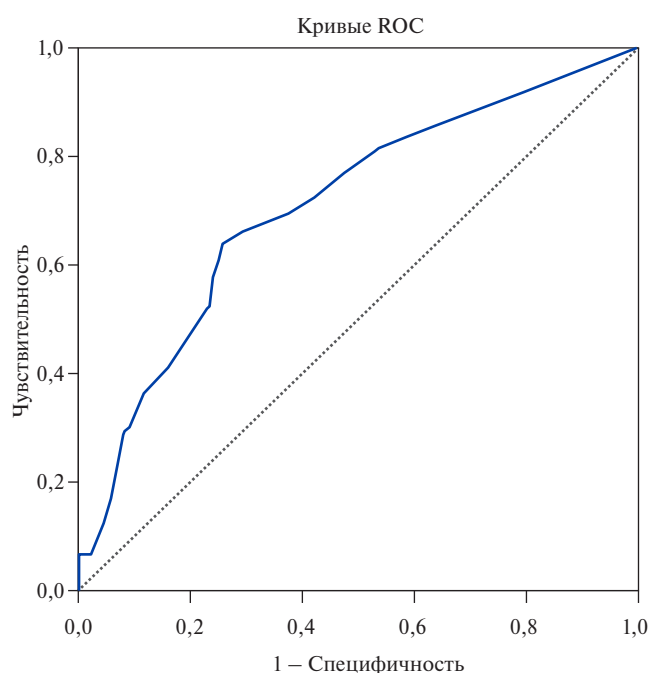


Рис. 3. ROC-анализ значимости шкалы SIRENA в прогнозировании смертельных исходов в стационаре.

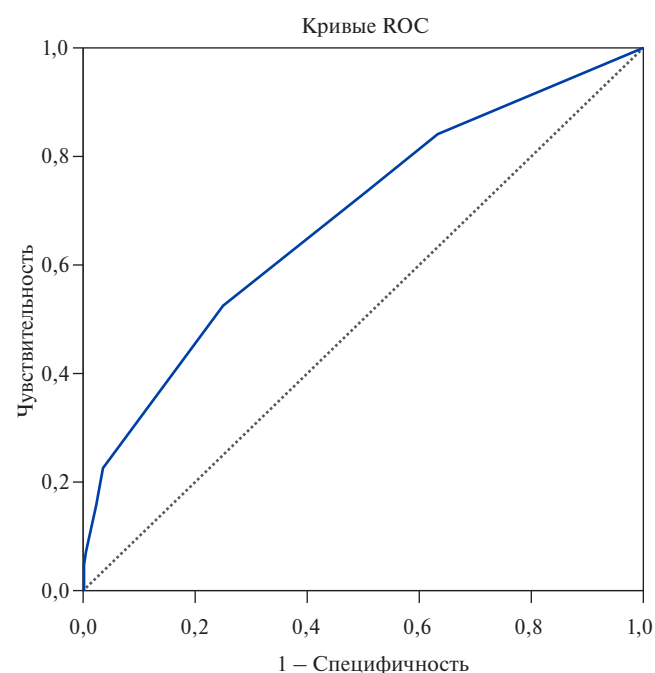


Рис. 5. ROC-анализ значимости шкалы sPESI в прогнозировании смертельных исходов в стационаре.

с высоким риском (≥ 1 балл) — 37 человек (12,6%). При сравнении летальных исходов в зависимости от риска по sPESI были получены практически статистически значимые различия ($p = 0,05$) с увеличением шансов летального исхода в группе высокого риска в 3,11 раза (отношение шансов (ОШ) 3,11, 95% ДИ: 1,35-7,14) (рис. 4). Для индекса sPESI значение площади под ROC-кривой в отношении госпитальной смерти составило 0,69 (95% ДИ: 0,60-0,77), с чувствительностью 52,3% и специфичностью 75,5% для высокого риска (рис. 5).

Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI

Дополнительно нами было проведено сравнение шкалы SIRENA с индексом sPESI. Доля пациентов, у которых риски по шкалам SIRENA и sPESI совпали (т.е. были высоким или низким одновременно

по обоим шкалам) составила 44,7%. У 66 пациентов, имевших высокий риск одновременно по обоим шкалам (sPESI и SIRENA), частота смертельных исходов за время госпитализации составила 24,2% (ОШ 4,09, 95% ДИ: 2,07-8,09; $p < 0,001$).

Обсуждение

Прогнозирование краткосрочных исходов при ТЭЛА является крайне актуальным, т.к. это необходимо для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения пациента. Общепринятой шкалой для оценки риска 30-дневной летальности у пациентов с эмболией легочной артерии является индекс PESI и его упрощённый вариант — sPESI [6]. При этом очевидно, что индекс sPESI не включает все возможные факторы неблагоприятного прогноза. Erkens PM, et al. показали, что не менее 30% пациентов с ТЭЛА

и высокой степени риска по данным индекса PESI могли бы получать лечение на амбулаторном этапе. В 75% случаев высокий риск по индексу PESI был обусловлен наличием онкологического заболевания, хотя сам факт наличия онкологического заболевания не связан с неблагоприятными краткосрочными исходами у пациентов с ТЭЛА [7]. Поэтому можно констатировать, что предлагаемая рекомендациями для использования модель PESI/sPEI всё же недостаточно точна, и поиск новых возможностей для улучшения прогнозирования у пациентов с ТЭЛА имеет важное клиническое значение.

Paiva LV, et al. предложили использовать для стратификации риска у пациентов с ТЭЛА шкалу GRACE, которая содержит важные гемодинамические параметры и маркеры поражения органов-мишеней, обеспечивая полноценную оценку тяжести заболевания пациента. В ходе проведения ретроспективного обсервационного когортного исследования не было отмечено никаких неблагоприятных исходов за период госпитализации у пациентов с количеством баллов по шкале GRACE ≤ 113 [8]. Муллова И. С. и др. подтвердили потенциальную полезность шкалы GRACE в отношении отбора пациентов с действительно низким риском, которым может быть выбрано амбулаторное лечение, т.к. не было отмечено никаких неблагоприятных исходов у пациентов с оценкой по шкале GRACE ≤ 118 баллов [9].

Предложенная Эрлихом А. Д. и др. шкала SIRENA содержит параметры, которые традиционно могут быть связаны с плохим прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (низкая фракция выброса левого желудочка, синкопальное состояние, цианоз, почечная дисфункция). В сравнении с общепринятым индексом sPEI в шкале SIRENA учитывается такой хорошо известный фактор неблагоприятного прогноза ТЭЛА, как синкопальное состояние, ассоциированный с повышенным риском ранней госпитальной смертности [10]. Анализ про-

гностической ценности шкалы SIRENA показал высокие значения чувствительности (62,7%) и специфичности (78,5%) в отношении предсказания летальных исходов.

По сравнению с исследованием Эрлиха А. Д., наша исследуемая популяция включала 452 vs 609 человек в регистре SIRENA, была сопоставима по возрасту (60,0 vs 63,0 лет), полу (48,9% мужчин vs 49,3%) и ФР. При этом значение площади под ROC-кривой для шкалы SIRENA в прогнозировании госпитальных летальных исходов в исследовании Эрлиха А. Д. и др. составило 0,76 (95% ДИ: 0,69-0,83). Близкие результаты были получены и на нашей базе данных (AUC=0,71, 95% ДИ: 0,60-0,77). В оригинальном исследовании анализ прогностической ценности шкалы SIRENA в отношении предсказания летальных исходов показал значения чувствительности 62,7% и специфичности 78,5%. При этом на нашей выборке отмечалась большая чувствительность (70,5%) при незначительно меньшей специфичности метода (60,8%).

Ограничения исследования. Выполненное нами исследование является одноцентровым и ретроспективным. Вместе с тем по основным характеристикам пациенты в нашей когорте существенно не отличались от пациентов, включенных в регистр SIRENA.

Заключение

В ходе нашего исследования шкала SIRENA показала высокую предсказательную способность в определении риска неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА высокого риска с чувствительностью 70,5% и специфичностью 60,8% (AUC=0,71, 95% ДИ: 0,60-0,77). Это свидетельствует о том, что шкала SIRENA может использоваться дополнительно к индексу sPEI для стратификации риска у пациентов с ТЭЛА.

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

Литература/References

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Triantafyllou GA, O'Corragain O, Rivera-Lebron B, Rali P. Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism: The Latest Algorithms. Semin Respir Crit Care Med. 2021;42(2):183-98. doi:10.1055/s-0041-1722898.
- Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA, et al. SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(54):4231. (In Russ.) Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А. и др. Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией. Российский кардиологический журнал. 2020;25(54):4231. doi:10.15829/1560-4071-2020-4231.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008;29:2276-315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
- Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Respir Res. 2012;13(1):111. doi:10.1186/1465-9921-13-111.
- Erkens PM, Gandara E, Wells PS, et al. Does the Pulmonary Embolism Severity Index accurately identify low risk patients eligible for outpatient treatment? Thromb Res. 2012;129(6):710-4. doi:10.1016/j.thromres.2011.08.025.
- Paiva LV, Providencia RC, Barra SN, et al. Cardiovascular risk assessment of pulmonary embolism with the GRACE risk score. Am J Cardiol. 2013;111(3):425-31. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.020.
- Mullova IS, Cherepanova NA, Pavlova TV, et al. GRACE score in assessing the risk of hospital outcomes in patients with pulmonary embolism. Russian Journal of Cardiology. 2018;12(2):25-31. (In Russ.) Муллова И. С., Черепанова Н. А., Павлова Т. В. и др. Шкала GRACE в оценке риска госпитальных исходов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2018;12(2):25-31. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-25-31.
- Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;4(4):353-8. doi:10.1177/2048872614527837.

Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, ассоциации с клиническим артериальным давлением

Федорова Д. Н.¹, Соловьева А. Е.¹, Фудим М.², Галенко В. Л.¹, Козленок А. В.¹, Березина А. В.¹, Виллевалде С. В.¹

Цель. Оценить варианты гемодинамического ответа при активной ортостатической пробе (АОП) с непрерывным мониторингом артериального давления (АД), их ассоциацию с уровнем клинического АД и симптомами ортостатической непереносимости у пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Материал и методы. Амбулаторным пациентам с СН с документированной фракцией выброса левого желудочка <40%, наблюдающимся в центре СН и получающим оптимальную медикаментозную терапию, выполняли АОП из положения лежа в вертикальное положение с непрерывной неинвазивной регистрацией АД. Варианты гемодинамического ответа оценивали согласно критериям Европейской федерации научных ассоциаций по изучению автономной нервной системы (European Federation of Autonomic Societies).

Результаты. В исследование включено 87 пациентов (средний возраст 57±10 лет, 76% мужчин). Нормальный гемодинамический ответ в ортостазе отмечался у 36 (41,4%) пациентов. Преобладали патологические варианты ответа в течение первой минуты ортостаза — ранняя ортостатическая гипотония (ОГ) (n=29, 33,3%) и замедленное восстановление АД (n=18, 20,7%). Классическая ОГ выявлена у 4 (4,6%) пациентов. Ортостатическая гипертония по критерию прироста систолического АД (САД) ≥20 мм рт.ст. отсутствовала.

По клиническому АД гипотония наблюдалась у 19 (21,8%) пациентов (САД <90 мм рт.ст. — у 4 пациентов и 90-100 мм рт.ст. — у 15), гипертония (САД >140 мм рт.ст.) — у 11 (12,6%) пациентов. Патологические варианты ответа в ортостазе чаще наблюдались при клиническом САД >140 мм рт.ст. по сравнению с САД ≤140 мм рт.ст. (90,9% и 53,9%, p=0,020).

Симптомы ортостатической непереносимости отмечались у 43 (49,4%) пациентов и не были ассоциированы с уровнем клинического САД (p=0,398) или патологическими вариантами ответа в ортостазе (p=0,758 для ранней ОГ и p=0,248 для замедленного восстановления АД).

Заключение. Патологический гемодинамический ответ при АОП с непрерывным мониторингом АД у амбулаторных пациентов с СН наиболее часто представлен ранней ОГ и замедленным восстановлением АД, ассоциированными с уровнем клинического САД >140 мм рт.ст. Частота симптомов ортостатической непереносимости не отличалась между группами в зависимости от наличия патологического ответа в ортостазе.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, активная ортостатическая проба, непрерывная регистрация артериального давления, ортостатические реакции, ортостатическая гипотония.

Отношения и деятельность. Грант научного проекта «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции» по Соглашению № 075-15-2020-800 от 24.09.2020г.

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²Институт кли-

нических исследований Дьюка, Отделение кардиологии, Медицинский центр Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США.

Федорова Д. Н.* — аспирант кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8392-7386, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Фудим М. — ассоциированный профессор, ORCID: 0000-0002-8671-7007, Галенко В. Л. — м.н.с. Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Козленок А. В. — к.м.н., зав. отделом функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6259-6039, Березина А. В. — д.м.н., зав. кафедрой кардиопульмонального тестирования, ORCID: 0000-0002-5770-3845, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dafna.fn@gmail.com

АД — артериальное давление, АОП — активная ортостатическая проба, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотония, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 11.04.2022

Рецензия получена 20.04.2022

Принята к публикации 11.05.2022



Для цитирования: Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Фудим М., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллевалде С. В. Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, ассоциации с клиническим артериальным давлением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):5005. doi:10.15829/1560-4071-2022-5005. EDN KDIQWL

Frequency of hemodynamic response to orthostatic stress in heart failure with reduced ejection fraction, associations with clinical blood pressure

Fedorova D. N.¹, Solovieva A. E.¹, Fudim M.², Galenko V. L.¹, Kozlyonok A. V.¹, Berezina A. V.¹, Villevalde S. V.¹

Aim. To assess hemodynamic response to active standing test (AST) with beat-to-beat blood pressure (BP) monitoring, their association with office BP and symptoms of orthostatic intolerance in patients with heart failure (HF).

Material and methods. Outpatient HF patients with documented left ventricular ejection fraction <40%, followed up in a HF center and receiving optimal

medical therapy, underwent AST with beat-to-beat non-invasive BP monitoring. Hemodynamic response was assessed according to the European Federation of Autonomic Societies criteria.

Results. The study included 87 patients (mean age, 57±10 years; men, 76%). Normal hemodynamic response to orthostatic stress was observed in 36 (41,4%)

patients. Pathological response prevailed during the first minute of orthostatic stress — initial orthostatic hypotension (OH) (n=29, 33,3%) and delayed BP recovery (n=18, 20,7%). Classical OH was detected in 4 (4,6%) patients. There was no orthostatic hypertension, defined as an increase in systolic BP (SBP) ≥ 20 mm Hg.

According to office BP, hypotension was observed in 19 (21,8%) patients (SBP <90 mm Hg in 4 patients and 90-100 mm Hg in 15), hypertension (SBP >140 mm Hg) in 11 (12,6%) patients. Pathological response to orthostatic stress were more often observed in office SBP >140 mm Hg compared to SBP ≤ 140 mmHg (90,9% and 53,9%, p=0,020).

Orthostatic intolerance was noted in 43 (49,4%) patients and were not associated with the level of office SBP (p=0,398) or pathological responses to orthostatic stress (p=0,758 for initial OH and p=0,248 for delayed BP recovery).

Conclusion. The pathological hemodynamic response in AST with beat-to-beat BP monitoring in ambulatory patients with HF is most often represented by initial OH and delayed BP recovery associated with office SBP >140 mmHg. The frequency of symptoms of orthostatic intolerance did not differ between groups depending on the presence of an inadequate response to orthostatic stress.

Keywords: heart failure, active orthostatic test, beat-to-beat blood pressure monitoring, orthostatic response, orthostatic hypotension.

Relationships and Activities. Grant of the scientific project "Development of new technologies for the prevention and treatment of heart failure based on neuro-modulation" under Agreement No. 075-15-2020-800 dated 09/24/2020.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ²Duke Clinical Research Institute, Division of Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA.

Fedorova D.N.* ORCID: 0000-0001-8392-7386, Solovieva A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Fudim M. ORCID: 0000-0002-8671-7007, Galenko V.L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Kozlyonok A.V. ORCID: 0000-0001-6259-6039, Berezina A.V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Corresponding author: dafna.fn@gmail.com

Received: 11.04.2022 **Revision Received:** 20.04.2022 **Accepted:** 11.05.2022

For citation: Fedorova D.N., Solovieva A.E., Fudim M., Galenko V.L., Kozlyonok A.V., Berezina A.V., Villevalde S.V. Frequency of hemodynamic response to orthostatic stress in heart failure with reduced ejection fraction, associations with clinical blood pressure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):5005. doi:10.15829/1560-4071-2022-5005. EDN KDIQWL

Распространенность низкого артериального давления (АД) или гипотонии при сердечной недостаточности (СН) составляет 10-15% по данным клинических исследований, и еще выше в реальной практике [1]. Гипотония является прогностически неблагоприятным фактором вне зависимости от фенотипа СН [2, 3]. При СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) гипотония может ограничивать инициацию и титрование доз препаратов оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). При этом, если бессимптомная гипотония чаще транзиторная и не требует коррекции терапии, то наличие симптомов указывает на гемодинамическую значимость низкого АД и риск осложнений и может потребовать уменьшения доз или отмены препаратов, улучшающих прогноз, ввиду их влияния на уровень АД [1]. В связи с этим для определения тактики ведения пациента необходимо оценивать симптомы гипотонии, а также степень их выраженности, частоту и условия возникновения.

Развитие симптомов при переходе из горизонтального в вертикальное положение может указывать на наличие ортостатической гипотонии (ОГ) и требует выполнения активной ортостатической пробы (АОП). АОП (из положения лежа в вертикальное положение) рекомендована при первичном обследовании всех пациентов старше 65 лет [4] и пациентов с обмороками [5], а также всем пациентам с артериальной гипертензией на первом и последующих визитах при наличии факторов риска ОГ [6].

У пациентов с СН данные о гемодинамическом ответе в ортостазе ограничены. Частота классической ОГ при СН варьирует от 8 до 83% [7], а данные о вариантах ответа, выявляемых на первой минуте ортостаза, отсутствуют.

Цель данного исследования — оценить варианты гемодинамического ответа в АОП с непрерывным мониторингом АД, их ассоциацию с клиническим уровнем АД и симптомами ортостатической непереносимости.

Материал и методы

Представленные данные получены в подисследовании проспективного наблюдательного исследования показателей гемодинамического ответа в АОП у пациентов с СНнФВ, выполняемого в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (№ 23032020, заседание № 03-20). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты с СН с фракцией выброса <40%, документированной по данным эхокардиографии в течение 12 мес. до включения в исследование, без признаков декомпенсации СН, которых наблюдают специалисты по СН ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. На момент включения все пациенты получали максимально переносимые дозы ОМТ. В исследование не включали пациентов с амилоидозом, онкологическим заболеванием, тяжелыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, не позволяющими пациенту принимать устойчивое вертикальное положение в течение 5 мин, первичными заболеваниями нервной системы, ассоциированными с автономной дисфункцией, острым коронарным синдромом в течение <3 мес. до включения в исследование, кардиохирургическим вмешательством или имплантацией устройства сердечной ресинхронизирующей терапии, выполненной <1 мес. до включения или планируемой в течение

Таблица 1

Шкалы оценки OMT Composite Medical Therapy Score и Treatment score

Группа препаратов	Шкала оценки оптимальной медикаментозной терапии			
	Composite Medical Therapy Score		Treatment score	
	Количество баллов			
	<50% от максимальной дозы	≥50% от максимальной дозы	<50% от целевой дозы	≥50% от целевой дозы
иАПФ/БРА	1	2	1	2
АРНИ вместо иАПФ/БРА	3		2	4
Бета-адреноблокатор	1	2	1	2
АМР	2		1	2
Ивабрадин	1		1*	2*
иНГКТ-2	2		-	
Интерпретация	Сумма баллов от 0 до 8		Сумма баллов, умноженная на 100 и разделенная на 10 (для пациентов с синусовым ритмом с ЧСС ≥70 уд./мин) или 8 (для пациентов с синусовым ритмом с ЧСС <70 уд./мин или не синусовым ритмом) от 0 до 100	

Примечание: * — при синусовом ритме с ЧСС ≥70 уд./мин.

Сокращения: АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГКТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2 типа, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ние ближайших 6 мес., наличием пороков сердца, подлежащих хирургической коррекции, или при выполненном ранее протезировании клапанов.

Всем пациентам выполняли стандартное и расширенное клинко-инструментальное обследование, а также кардиореспираторное тестирование. В день исследования участники принимали все назначенные для приема утром препараты, за исключением петлевого диуретика. Была разработана структурированная карта опроса, которая в т.ч. включала оценку в анамнезе эпизодов головокружения, обмороков, а также симптомов ортостатической непереносимости при переходе в вертикальное положение.

Для оценки ОМТ вычисляли суммарный балл согласно ранее предложенным шкалам оценки медикаментозной терапии при СНнФВ [8, 9] (табл. 1).

Методика выполнения АОП

Для определения уровня клинического АД после 5 мин в положении сидя на руке с более высокими значениями АД выполняли два последовательных измерения при помощи валидированного автоматического осциллометрического тонометра OMRON M-II со стандартной манжетой.

АОП выполнялась в утренние часы (до 12:00). АД измеряли методом непрерывной неинвазивной регистрации АД ("beat to beat") с использованием прибора "Кардиотехника-САКР" (Инкарт, Россия, регистрационное удостоверение РЗН 2022/16496) на правой руке, а также стандартным методом на левой руке. Правая рука была зафиксирована на уровне груди. На протяжении всей пробы регистрировалась электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях.

Протокол АОП включал:

1) 10 мин в положении лежа с четырехкратным измерением АД на левой руке (на 4, 6, 7 и 9 мин) и непрерывной регистрацией АД на правой руке;

2) Переход в вертикальное положение по команде с предварительным уведомлением и обратным отсчетом от 5 до 1;

3) 5 мин в вертикальном положении с трехкратным измерением АД на левой руке (на 1, 3 и 5 мин) и непрерывной регистрацией АД на правой руке.

Во время пробы оценивались симптомы ортостатической непереносимости (сильное сердцебиение, потемнение в глазах, чувство дурноты, нарушение слуха, головокружение, предобморочное состояние, потеря сознания, усталость/слабость, боль в области шеи и/или спины, усиление одышки, боль в грудной клетке/стенокардия, судороги, повышенное потоотделение), их время появления и продолжительность.

Варианты гемодинамического ответа оценивали в соответствии с критериями, предложенными Европейской Федерацией научных ассоциаций по изучению автономной нервной системы (European Federation of Autonomic Societies) [10, 11]:

1. Классическая ОГ — устойчивое снижение систолического АД (САД) на ≥20 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) на ≥10 мм рт.ст. в течение 3 мин в вертикальном положении. При непрерывном мониторинговании АД устойчивым считается удовлетворяющее вышеуказанным критериям снижение АД с 60 по 180 сек ортостаза.

2. Постуральная ортостатическая тахикардия (ПОТ) — устойчивое повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на >30 уд./мин или до уровня >120 уд./мин в вертикальном положении при отсутствии классической ОГ.

3. Ранняя ОГ — транзитное снижение САД на >40 мм рт.ст. и/или ДАД на >20 мм рт.ст. в первые 15 сек в вертикальном положении с последующим его восстановлением в течение первых 30 сек ортостаза.

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,2±10,3
Мужчины, n (%)	65 (74,7)
Курение, n (%)	20 (23,0)
Злоупотребление алкоголем в анамнезе, n (%)*	18 (20,7)
Индекс массы тела, кг/рост, м ²	29,6±4,4
Окружность талии, см	106±14
Длительность СН, годы	5 (2; 8)
Функциональный класс СН по NYHA, n (%) I/II/III	9 (10,3)/52 (59,8)/26 (29,9)
Фракция выброса левого желудочка, %**	32 (27; 42)
VO ₂ /kg, мл/кг/мин	16,6 (13,7; 20,4)
Данные анамнеза, n (%)	
Инфаркт миокарда	41 (47,1)
Дилатационная кардиомиопатия	39 (44,8)
Артериальная гипертензия	50 (57,5)
Фибрилляция предсердий	31 (35,6)
Сахарный диабет	17 (19,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (8,0)
Хроническая болезнь почек	8 (9,2)
Инсульт	8 (9,2)
Обмороки в анамнезе***	30 (34,5)
Эпизоды головокружения в анамнезе***	15 (17,2)
Симптомы ортостатической непереносимости в анамнезе***	35 (40,2)

Примечание: * — указание пациентом или родственниками на прием >14/7 дринк/нед. для мужчин/женщин; ** — у части пациентов с ранее документированной фракцией выброса левого желудочка <40% при обследовании выявлено улучшение фракции выброса левого желудочка; *** — ввиду неспецифичности указанных симптомов и рассмотрении их в т.ч. как менее типичных симптомов СН, обмороки и эпизоды головокружения оценивали вне зависимости от связи с переходом в вертикальное положение; при оценке симптомов ортостатической непереносимости уточняли наличие симптомов (перечень представлен в разделе Материал и методы) при переходе в вертикальное положение.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), VO₂/kg — пиковое потребление кислорода.

4. Замедленное восстановление АД в ортостазе — восстановление уровня САД до стабильного уровня в вертикальном положении после исходного снижения САД на ≥20 мм рт.ст., более чем за 30 сек, но не соответствующее критериям классической ОГ.

5. Отстроченная ОГ — устойчивое снижение САД на ≥20 мм рт.ст. и/или ДАД на ≥10 мм рт.ст., возникающее после 3 мин в вертикальном положении. Изучение данного варианта гемодинамического ответа не входило в задачи работы.

Следует подчеркнуть, что замедленное восстановление АД в ортостазе часто сопровождается характерным для ранней ОГ выраженным снижением САД на >40 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение (по данным литературы до 60% [12]), од-

нако, учитывая принципиально разные патофизиологические механизмы постурального контроля до и после 30 сек ортостаза [13], данные варианты ответа считаются взаимоисключающими.

В качестве критериев ортостатической гипертонии учитывали устойчивое повышение САД в вертикальном положении на ≥20 мм рт.ст. в период 60-180 сек ортостаза [14, 15].

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программного обеспечения Statistica 12 (TIBCO Software, США). Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Среднее значение и стандартное отклонение рассчитывались для параметров с нормальным распределением, медиана и межквартильный размах — для параметров с ненормальным распределением. В связи с ненормальным распределением данных при сравнении средних значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Различия между группами и корреляционные связи считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика популяции. В исследование включено 87 пациентов, которые получали стандартную терапию СНнФВ в максимально переносимых дозах (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) — 100%, из них АРНИ — 69,0%, бета-блокаторы — 95,4%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 65,6%, петлевые диуретики — 86,2%), имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор — 44,8%, устройства сердечной ресинхронизирующей терапии — 13,8%. Средний балл по шкале Composite Medical Therapy Score составил 5,4±1,4, по шкале Treatment score — 62,1±19,5. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Гемодинамические параметры в покое и при АОП. Средние уровни АД и ЧСС в положении сидя, лежа, в вертикальном положении при проведении АОП стандартным методом и методом непрерывной неинвазивной регистрации АД представлены в таблице 3. В положении сидя клиническое САД <90 мм рт.ст. отмечалось у 4 (4,6%) пациентов, 90-100 мм рт.ст. — у 15 (17,2%), >140 мм рт.ст. — у 11 (12,6%) (рис. 1). ОМТ не отличалась по шкалам Composite Medical Therapy Score и Treatment Score как в группах пациентов с САД ≤100 и >100 мм рт.ст. (5,0 [4,0; 7,0] и 5,0 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,947$ и 62,5 [50,0; 75,0] и 62,5 [50,0; 68,8] баллов, $p=0,950$), так и в группах пациентов с САД ≤140 и >140 мм рт.ст. (5,0 [4,5; 5,5]

и 5,0 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,232$ и 75 [45,0; 75,0] и 62,5 [50,0; 75,0] баллов, $p=0,623$).

При проведении АОП нормальный гемодинамический ответ в ортостазе отмечался у 36 (41,4%) пациентов, ранняя ОГ — у 29 (33,3%) пациентов,

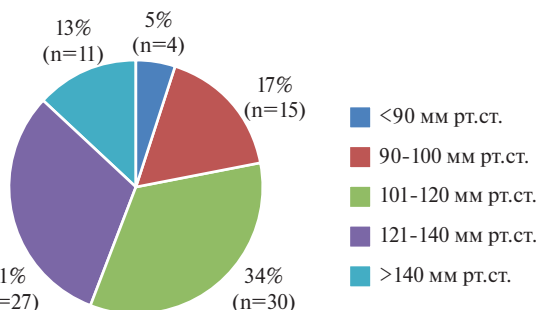


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от уровня САД в положении сидя.

замедленное восстановление АД — у 18 (20,7%), классическая ОГ — у 4 (4,6%). ПОТ — у 2 (2,3%). Два случая патологического ответа АД в ортостазе (один случай с ранней ОГ и один — с замедленным восстановлением АД) также сопровождались ПОТ. Ортостатическая гипертония по критерию повышения САД на ≥ 20 мм рт.ст. отсутствовала (рис. 2).

ОМТ не отличалась в группе пациентов с ранней ОГ и с нормальным гемодинамическим ответом по шкалам Composite Medical Therapy Score (6,0 [5,0; 7,0] и 5,5 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,557$) и Treatment Score (70,0 [60,0; 75,0] и 62,5 [50,0; 75,0] баллов, $p=0,663$). У пациентов с замедленным восстановлением АД по сравнению с нормальным гемодинамическим ответом ОМТ не отличалась по шкале Treatment Score (62,5 [38,1; 71,9] и 62,5 [50,0; 75,0] баллов, $p=0,216$),

Таблица 3

Гемодинамические показатели в положении сидя, лежа и стоя

Измерение АД, M $\pm$ SD, мм рт.ст.		САД	ДАД	ЧСС
Клиническое (сидя)		118 $\pm$ 19	82 $\pm$ 12	70 $\pm$ 11
Дискретные измерения	Лежа (2-4 измерения)	116 $\pm$ 17	75 $\pm$ 10	67 $\pm$ 10
	Стоя 0-1 мин	114 $\pm$ 18	79 $\pm$ 13	78 $\pm$ 14
	Стоя 2-3 мин	118 $\pm$ 20	81 $\pm$ 12	75 $\pm$ 12
	Стоя 4-5 мин	120 $\pm$ 19	82 $\pm$ 12	74 $\pm$ 15
Непрерывное мониторирование	Лежа (60-30 с до вставания)	114 $\pm$ 18	70 $\pm$ 10	67 $\pm$ 10
	Стоя (30-180 с)	115 $\pm$ 19	78 $\pm$ 11	76 $\pm$ 13

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

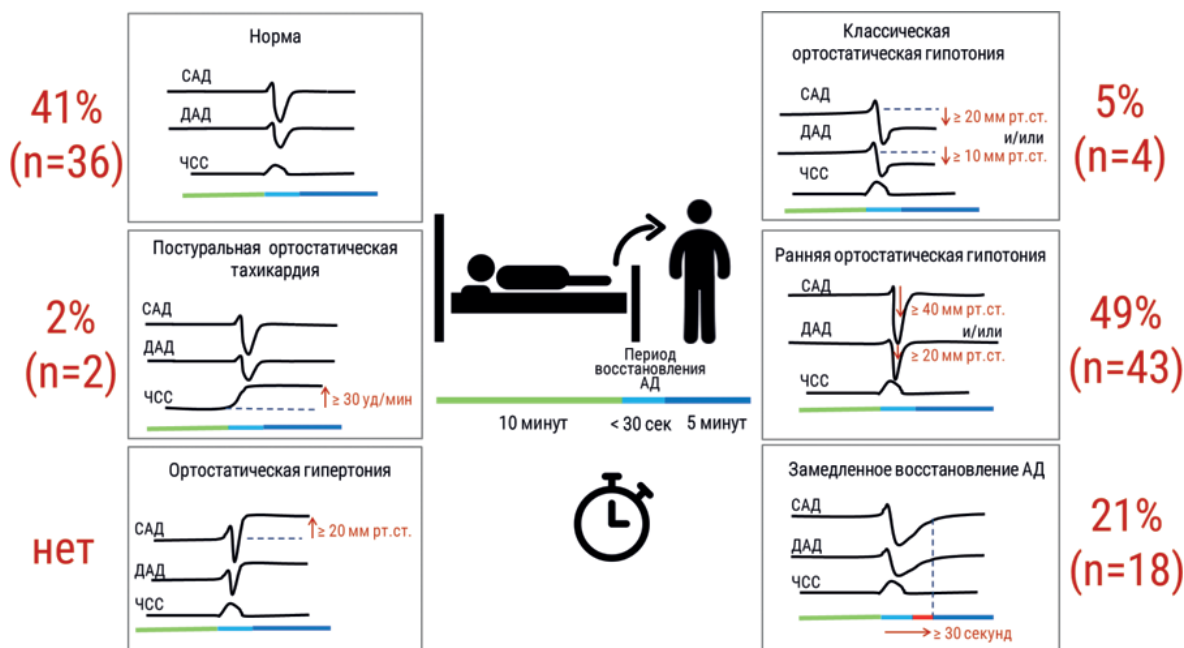


Рис. 2. Частота вариантов гемодинамического ответа в ортостазе.

Примечание: два случая патологического ответа АД в ортостазе (один случай с ранней ортостатической гипотонией и один — с замедленным восстановлением АД) также сопровождались постуральной ортостатической тахикардией.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

однако была менее полной по шкале Composite Medical Therapy Score (4,5 [4,0; 5,0] и 5,5 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,055$).

Ассоциации симптомов ортостатической непереносимости и уровня клинического АД с патологическими вариантами гемодинамического ответа в ортостазе. При переходе в вертикальное положение симптомы отмечались у 43 (49,4%) пациентов, были непродолжительными (5 [3; 13,5] с) и не требовали прекращения АОП ни у одного пациента. Наиболее часто встречалось головокружение — в 79,1% ($n=34$), кратковременное потемнение в глазах — 23,3% ($n=10$) и чувство дурноты — 14,0% ($n=6$). Симптомы в ортостазе чаще возникали у пациентов с обмороками (46,5% и 27,3%, $p=0,063$), головокружениями (32,6% и 2,3%, $p<0,001$) в анамнезе, а также отмечавших ранее симптомы ортостатической непереносимости при переходе в вертикальное положение (58,1% и 25,0%, $p=0,002$) по сравнению с пациентами, их не имевшими.

Симптомы не были ассоциированы с низким клиническим САД (САД ≤ 100 vs >100 мм рт.ст. — 52,6% и 48,5%, $p=0,752$, в т.ч. у 3 из 4 пациентов с САД <90 мм рт.ст.), однако реже встречались при САД >140 vs ≤ 140 мм рт.ст. — 27,3% и 52,6%, $p=0,116$, однако различия не были статистически значимыми. Пациенты с патологическими вариантами ответа в первую минуту ортостаза по сравнению с нормальным гемодинамическим ответом не отличались по частоте наличия симптомов при ранней ОГ (48,3% и 44,4%, $p=0,758$) и замедленном восстановлении АД (61,1% и 44,4%, $p=0,248$). При классической ОГ симптомы присутствовали у 2 из 4 пациентов.

Клиническое САД ≤ 100 мм рт.ст. по сравнению с САД >100 мм рт.ст. в положении сидя не было ассоциировано с патологическими вариантами гемодинамического ответа при АОП (42,1% и 63,2%, $p=0,098$). При уровне клинического САД <90 мм рт.ст. ($n=4$) у 2 пациентов отмечался нормальный гемодинамический ответ в ортостазе, у 1 — ранняя ОГ и у 1 — замедленное восстановление АД. Напротив, при клиническом САД >140 мм рт.ст. по сравнению с САД ≤ 140 мм рт.ст. чаще наблюдались патологические варианты ответа в ортостазе (90,9% и 53,9%, $p=0,020$), из них у 2 пациентов — классическая ОГ, у 2 — замедленное восстановление АД, у 6 — ранняя ОГ. Ранняя ОГ по САД или ДАД регистрировалась статистически незначимо чаще, чем при САД ≤ 140 мм рт.ст. (54,5% и 28,9%, $p=0,110$; отдельно ранняя ОГ по САД — 36,4% и 19,7%, $p=0,212$, ранняя ОГ по ДАД — 54,5% и 27,6%, $p=0,071$).

Обсуждение

Изучение гемодинамики у пациентов с СН может иметь ключевое значение для принятия решения о необходимости коррекции или отмены терапии. Наличие гипотонии при СНФВ ассоциировано

с более высокими рисками неблагоприятных исходов, в то время как ОМТ оказывает положительное влияние вне зависимости от уровня АД [2], а потому сохранение максимально переносимых доз препаратов имеет особенно важное значение. В то же время ОГ при СН может быть индуцирована приемом препаратов, служить маркером специфических патофизиологических изменений и тяжести состояния, а также предсказывать неблагоприятный прогноз, ввиду ее ассоциации с риском падений, снижением когнитивной функции, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [7], что подчеркивает ее клиническую значимость.

Представленная работа является актуальным исследованием гемодинамического ответа при АОП с непрерывным мониторингом АД в относительно однородной подгруппе пациентов с СНФВ. Впервые изучены частота вариантов гемодинамического ответа, возникающих на первой минуте ортостаза, и их ассоциации с клиническим уровнем АД и симптомами ортостатической непереносимости. Нами установлен гетерогенный спектр гемодинамического ответа в ортостазе. Нормальный гемодинамический ответ наблюдался всего у 36 (41,4%) пациентов. Классическая ОГ отмечалась у 4 (4,6%), ПОТ — у 2 (2,3%) пациентов. С высокой частотой встречались варианты гемодинамического ответа, выявляемые только при непрерывном мониторинге АД: ранняя ОГ — у 29 (33,3%) и замедленное восстановление АД — у 18 (20,7%) пациентов.

Частота классической ОГ в исследуемой популяции была значительно ниже, чем в других исследованиях. Стоит отметить, что сама по себе СН характеризуется рядом патофизиологических механизмов, способствующих как возникновению ОГ, так и повышению устойчивости к ортостатическому стрессу [7]. При этом ОГ ассоциирована с автономной дисфункцией и чаще возникает при тяжелой СН. В единственном небольшом исследовании гемодинамического ответа в ортостазе с непрерывным мониторингом АД у 33 пациентов с СН с фракцией выброса $<35\%$ была получена высокая частота классической ОГ (48%) [16]. Исследуемая нами популяция отличается относительной однородностью: это амбулаторные пациенты преимущественно среднего возраста без признаков выраженной декомпенсации СН, получающие наиболее полную терапию ОМТ, в т.ч. АРНИ — 69%, в максимально переносимых дозах, титрование которых выполняется на регулярных визитах к специалистам по СН.

Исследование гемодинамики в ортостазе на фоне современной ОМТ СН ранее не проводилось, а потому тактика ведения таких пациентов в настоящее время остается неоднозначной. Традиционно считается, что медикаментозная терапия СН сама по себе способна индуцировать ОГ [7]. Однако метаана-

лиз рандомизированных клинических исследований различных режимов антигипертензивной терапии свидетельствует не только об отсутствии ассоциаций между ее назначением и ОГ, но и о снижении риска развития ОГ при более интенсивном контроле уровня АД [17].

Данные о частоте ранней ОГ и замедленного восстановления АД в популяции пациентов с СН отсутствуют. В единственном небольшом ($n=33$) исследовании гемодинамического ответа в ортостазе с непрерывным мониторингом АД [16] отмечалось большее снижение АД при переходе в вертикальное положение и медленным его восстановлением относительно здоровых добровольцев ($n=10$) и пациентов с артериальной гипертензией ($n=10$), однако частота вариантов гемодинамического ответа не анализировалась.

В общей популяции пожилых пациентов частота ранней ОГ варьирует от 25 до 70%. В настоящее время обсуждается, можно ли, с учетом высокой частоты, считать данный вариант патологическим, а также необходимость пересмотра критерия снижения САД более, чем на 40 мм рт.ст. за первые 15 сек ортостаза [12]. При этом ранняя ОГ является частой причиной необъяснимых обмороков (7-14%), однако в отсутствие клинической симптоматики не ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [13], напротив — с лучшим физическим и когнитивным статусом [18].

Замедленное восстановление АД связано с нарушением функции барорефлекса, что подтверждается воспроизведением этого гемодинамического варианта после хирургической денервации каротидного синуса и низкой частотой при естественном старении. Данный вариант гемодинамического ответа в популяции пожилых пациентов ассоциирован со снижением когнитивной функции, падениями и более высокой смертностью [13], а потому у пациентов с СН требует проспективного наблюдения и изучения ассоциаций с прогнозом.

В исследуемой популяции при проведении АОП симптомы возникали у 41% пациентов, однако не были клинически значимыми и не ассоциировались с отдельными вариантами гемодинамического ответа. По данным анализа исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [19] ($n=11429$, 54% женщины, средний возраст 54 ± 6 лет), ОГ, выявленная только на первой минуте после перехода в вертикальное положение, была ассоциирована с эпизодами головокружения при вставании, наблюдавшимися у 13,5% пациентов. А данные систематического обзора исследований ранней ОГ в популяции пожилых пациентов свидетельствуют о высокой частоте сопутствующих симптомов ортостатической непереносимости, варьирующей от 24 до 100% в зависимости от используемого определения и методики АОП [20]. Важно отметить, что

СН и ОГ характеризуются общими симптомами (головокружение, слабость, усталость, снижение концентрации внимания, ощущение сердцебиения, одышка, предобморочное состояние) [7], а потому отличить их проявления может быть крайне сложно. Кроме того, симптомы ортостатической непереносимости не всегда согласуются с наличием патологических вариантов гемодинамического ответа [5]. По данным проспективного исследования 89 пациентов с первичной автономной недостаточностью и ОГ (средний возраст 69 лет, 57% мужчины) было показано, что ОГ часто носит бессимптомный характер (43%) либо симптомы не выражены (24%), а степень снижения АД в ортостазе не коррелирует с наличием симптомов [21], что может быть связано со снижением перфузии головного мозга и адаптацией его к гемодинамическим нарушениям. Можно предположить развитие аналогичных механизмов адаптации и при СН, при которой снижение сердечного выброса способствует развитию хронической гипоперфузии головного мозга и автономной дисфункции [22], что также может усугублять разобщение клинических симптомов и гемодинамического ответа в ортостазе. Однако важно подчеркнуть, что в отличие от низкого клинического АД в положении сидя, бессимптомная ОГ может иметь не менее важное клиническое значение. В частности, у пациентов с болезнью Паркинсона и ОГ чаще возникают падения, ниже качество жизни и повседневная активность вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов ортостатической непереносимости [23]. Аналогичных исследований у пациентов с СН не проводилось.

Несмотря на существующее представление о связи гипотонии и ОГ, в исследуемой популяции частота патологических вариантов ответа в ортостазе при низком АД в положении сидя не отличалась от таковой при более высоком АД. Напротив, именно у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией значительно чаще — в 91% случаев — регистрировались патологические гемодинамические варианты ответа, отличающиеся высокой гетерогенностью. Несмотря на низкую частоту классической ОГ в исследуемой группе, половина пациентов с данным вариантом ответа оказалась в группе с недостаточным контролем АД, в то время как в группе с гипотонией — отсутствовала. Можно предположить, что при СНнФВ именно ОМТ, назначенная и аккуратно оттитрованная до максимально переносимых доз даже при низком АД, способствует предотвращению развития выраженных нарушений гемодинамики, в т.ч. за счет сохранения функции барорефлекса и улучшения нейрогуморального баланса, в то время как плохой контроль АД при артериальной гипертензии способствует возникновению патологических вариантов гемодинамического ответа в ортостазе.

При отсутствии клинической значимости симптомов ортостатической непереносимости важно сохранить ОМТ без снижения дозы, обращаясь при необходимости к немедикаментозным методам борьбы с непереносимостью ортостаза — обучению медленному плавному вставанию и физическим контрманеврам, сну с приподнятым изголовьем и эластической компрессии нижних конечностей [7].

Ограничения исследования. Данное одноцентровое исследование проводилось в отобранной когорте пациентов с СНнФВ, получающих максимально переносимые дозы ОМТ и регулярно наблюдающихся специалистами по СН, а потому не может отражать частоту вариантов ответа при АОП в общей популяции пациентов с СН. Для оценки гемодинамического ответа в ортостазе при СН требуется проведение крупных многоцентровых исследований [24]. В то же время изучение гемодинамики на фоне приема ОМТ необходимо и при сопоставлении с данными общей популяции может помочь оценить влияние терапии, а также клиническое и прогностическое значение разных вариантов ответа в ортостазе.

Заключение

У амбулаторных пациентов с СНнФВ, получающих ОМТ, наиболее частыми вариантами патологического гемодинамического ответа при АОП были ранняя ОГ и замедленное восстановление АД, доступные для выявления только при непрерывном (beat-to-beat) мониторинговании АД, в то время как классическая ОГ встречалась редко. Не получено их ассоциаций с наличием симптомов ортостатической непереносимости и гипотонией, однако они чаще встречались при неконтролируемой гипертензии. Требуется дальнейшее изучение ассоциаций выявленных гемодинамических вариантов ответа с клинико-лабораторными показателями тяжести СН и определение их прогностического значения.

Отношения и деятельность. Грант научного проекта “Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции” по Соглашению № 075-15-2020-800 от 24.09.2020г.

Литература/References

- Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1357-65. doi:10.1002/EJHF.1835.
- Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38:1132-43. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHW570.
- Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3:288-97. doi:10.1001/JAMACARDIO.2017.5365.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russ J Geriatr Med.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) Tkacheva O. H., Kotovskaya Y. B., Runikhina N. K. и др. Клинические рекомендации “Старческая астения”. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Brignole M, Moya A, De Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39:1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Soloveva A, Fedorova D, Villevalde S, et al. Addressing Orthostatic Hypotension in Heart Failure: Pathophysiology, Clinical Implications and Perspectives. *Journal of Cardiovascular Translational Research.* Springer. 2020;13(4):549-69. doi:10.1007/s12265-020-10044-1.
- Johansen N, Vaduganathan M, Zahir D, et al. Abstract 12124: A Composite Score Summarizing Use and Dosing of Evidence-Based Medical Therapies in Heart Failure: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2021;144:A12124.
- Dewan P, Bengtsson O, Docherty K, et al. Abstract 13569: A Composite Score Summarizing Use And Dosing Of Evidence-based Medical Therapies In Heart Failure: Application To The DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2021;144:A13569.
- Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Clin Auton Res.* 2021;31(3):369-84. doi:10.1007/s10286-020-00738-6.
- van Wijnen VK, Finucane C, Harms MPM, et al. Noninvasive beat-to-beat finger arterial pressure monitoring during orthostasis: a comprehensive review of normal and abnormal responses at different ages. *J Intern Med.* 2017;282(6):468-83. doi:10.1111/joim.12636.
- van Twist DJL, Harms MPM, van Wijnen VK, et al. Diagnostic criteria for initial orthostatic hypotension: a narrative review. *Clin Auton Res.* 2021;31(6):685-98. doi:10.1007/s10286-021-00833-213.
- Harms MPM, Finucane C, Pérez-Denia L, et al. Systemic and cerebral circulatory adjustment within the first 60 s after active standing: An integrative physiological view. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2021;231:102756. doi:10.1016/j.autneu.2020.102756.
- Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res.* 2019;29(4):427-41. doi:10.1007/s10286-019-00606-y.
- Van Wijnen VK, Harms MPM, Wieling W. Orthostatic hypotension in the first minute after standing up: What is the clinical relevance and do symptoms matter? *Hypertension.* 2018;71(5):816-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10609.
- Bronzwaer ASGT, Bogert LWJ, Westerhof BE, et al. Abnormal haemodynamic postural response in patients with chronic heart failure. *ESC Hear Fail.* 2017;4:146-53. doi:10.1002/EHF.12127.
- Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Individual Participant-based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021;174:58-68. doi:10.7326/M20-4298.
- Saedon NI, Frith J, Goh CH, et al. Orthostatic blood pressure changes and physical, functional and cognitive performance: the MELoR study. *Clin Auton Res.* 2020;30:129-37. doi:10.1007/s10286-019-00647-3.
- Juraschek SP, Daya N, Rawlings AM, et al. Association of history of dizziness and long-term adverse outcomes with early vs later orthostatic hypotension assessment times in middle-aged adults. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1316-23. doi:10.1001/jamainternmed.2017.2937.
- Christopoulos EM, Tran J, Hillebrand SL, et al. Initial orthostatic hypotension and orthostatic intolerance symptom prevalence in older adults: A systematic review. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;8:100071. doi:10.1016/J.IJCHY.2020.100071.
- Freeman R, Illigens BMW, Lapusca R, et al. Symptom Recognition Is Impaired in Patients With Orthostatic Hypotension. *Hypertens.* 2020;75:1325-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13619.
- Da Silva H, Pardaens S, Vanderheyden M, et al. Autonomic symptoms and associated factors in patients with chronic heart failure. *Acta Cardiol.* 2021;1-9. doi:10.1080/00015385.2021.2010953.
- Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33:65-71. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2016.09.013.
- Shlyakhto EV, Villevalde SV, Soloveva AE, et al. Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAde, variability, associations and prognosis of orthostatic responses in heart failure (GRAVITY-HF). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3662. (In Russ.) Шляхто Е. В., Виллеальде С. В., Соловьева А. Е. и др. Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, вариабельности, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF). Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3662. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662.

Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI)

Хастиева Д. Р.¹, Малкова М. И.^{1,2}, Закирова Э. Б.², Закирова И. И.², Валеева И. Х.¹, Хасанов Н. Р.¹

Цель. Железо оказывает защитное воздействие на кардиомиоциты во время гипоксии, тогда как дефицит железа (ДЖ) напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая их сократимость и расслабление. Рядом исследований было показано, что ДЖ является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, однако влияние, оказываемое ДЖ и его коррекцией на сердечную мышцу, качество жизни и прогнозы пациентов с ДЖ и инфарктом миокарда (ИМ) до конца не установлены. Цель исследования — определить эффективность внутривенного введения железа карбоксималтозата (ЖКМ) по сравнению с пероральным приемом препарата железа (сульфатом железа) в отношении систолической функции левого желудочка (ЛЖ), оцениваемой с помощью эхокардиографии.

Материал и методы. Это открытое проспективное рандомизированное исследование, включающее 360 пациентов с наличием или отсутствием ДЖ, госпитализированных с острым ИМ. Пациенты с ДЖ будут рандомизированы (1:1) в группу коррекции ДЖ внутривенным введением ЖКМ и группу с пероральным применением сульфата железа. Лечение в группах будет начато во время госпитализации. Пациенты без ДЖ составят контрольную группу. Период наблюдения за пациентами составит 1 год. Первичная конечная точка — уменьшение суммарного индекса сократимости миокарда (ИСПМ) ЛЖ в группе ЖКМ по сравнению с группой сульфата железа. Основная вторичная конечная точка — составная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и инсульт, госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной недостаточности.

Заключение. Исследование OPERA-MI определит эффективность коррекции ДЖ при помощи внутривенного введения ЖКМ по сравнению с пероральным приемом сульфата железа в отношении влияния на ИСПМ ЛЖ, отражающий систолическую функцию ЛЖ.

Ключевые слова: дефицит железа, инфаркт миокарда, карбоксималтозат железа, систолическая функция левого желудочка, суммарный индекс сократимости миокарда левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 7, Казань, Россия.

Хастиева Д. Р.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-5501-2178, Малкова М. И. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1368-2915, Закирова Э. Б. — к.м.н., зам. главного врача по диагностике, ORCID: 0000-0002-6557-3817, Закирова И. И. — зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-1724-1815, Валеева И. Х. — д.б.н., с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-3707-6511, Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

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

ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксималтозат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ИСПМ — суммарный индекс сократимости миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОАК — общий анализ крови, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.03.2022

Рецензия получена 09.04.2022

Принята к публикации 11.05.2022



Для цитирования: Хастиева Д. Р., Малкова М. И., Закирова Э. Б., Закирова И. И., Валеева И. Х., Хасанов Н. Р. Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4961. doi:10.15829/1560-4071-2022-4961. EDN KBMJME

Rationale and design of the open-label, prospective, randomized study of the efficacy of intravenous versus oral iron deficiency therapy in improving left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction (OPERA-MI)

Khastieva D. R.¹, Malkova M. I.^{1,2}, Zakirova E. B.², Zakirova I. I.², Valeeva I. Kh.¹, Khasanov N. R.¹

Aim. Iron has a protective effect on cardiomyocytes during hypoxia, while iron deficiency (ID) directly affects its function, disrupting mitochondrial respiration, reducing their contractility and relaxation. Some studies have shown that ID is a predictor of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS). However, the impact of ID and its treatment, quality of life and prognosis of patients with ID and myocardial infarction (MI) has not been fully established. The study aim is to determine the effectiveness of intravenous ferric carboxymaltose (FCM) compared with oral iron (ferrous sulfate) in relation to left ventricular (LV) systolic function, assessed by echocardiography.

Material and methods. This open-label, prospective, randomized study includes 360 patients with or without ID who were hospitalized with acute myocardial infarction (MI). Patients with ID will be randomized (1:1) to intravenous FCM and oral ferrous sulfate therapy. Treatment in groups will be started at the time of hospitalization. Patients without ID will form the control group. The follow-up period for patients will be 1 year. The primary endpoint was a reduction in LV wall motion score index (WMSI) in the FCM group compared to the ferrous sulfate group. The key secondary endpoint is a composite endpoint of cardiovascular

death, non-fatal MI and stroke, and hospitalization for decompensated heart failure.

Conclusion. The OPERA-MI study will determine the effect of ID treatment with intravenous FCM compared with oral ferrous sulfate on WMSI, which reflects LV systolic function.

Keywords: iron deficiency, myocardial infarction, ferric carboxymaltose, left ventricular systolic function, wall motion score index.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia.

Relationships and Activities: none.

Khastieva D. R.* ORCID: 0000-0002-5501-2178, Malkova M. I. ORCID: 0000-0002-1368-2915, Zakirova E. B. ORCID: 0000-0002-6557-3817, Zakirova I. I.

ORCID: 0000-0003-1724-1815, Valeeva I. H. ORCID: 0000-0003-3707-6511, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Corresponding author:
dilyara_khastieva@mail.ru

Received: 22.03.2022 **Revision Received:** 09.04.2022 **Accepted:** 11.05.2022

For citation: Khastieva D. R., Malkova M. I., Zakirova E. B., Zakirova I. I., Valeeva I. Kh., Khasanov N. R. Rationale and design of the open-label, prospective, randomized study of the efficacy of intravenous versus oral iron deficiency therapy in improving left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction (OPERA-MI). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4961. doi:10.15829/1560-4071-2022-4961. EDN KBMJME

Железо является важным микроэлементом, необходимым для основных клеточных процессов, а его гомеостаз строго регулируется. Железо необходимо для транспорта кислорода и его хранения, функционирования митохондрий, метаболизма скелетной мускулатуры и сердечной мышцы, синтеза и деградации белков, липидов и рибонуклеиновых кислот, а также функционирования иммунной и нервной систем [1]. Железо может оказывать защитное действие на мышечные клетки в период гипоксии. Было показано, что дефицит железа (ДЖ) на фоне гипоксии в большей степени снижает жизнеспособность сердечных и скелетных миоцитов по сравнению с избытком железа [2]. ДЖ также напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека и нарушает митохондриальное дыхание, снижая сократимость и ухудшая расслабление [3]. Было показано, что ДЖ, независимо от анемии, является важным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН), ухудшая не только прогнозы, но и качество жизни данных пациентов [4-9].

В ходе недавних исследований установлено негативное влияние ДЖ на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), качество жизни и исходы пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [10-14]. Однако эффекты применения препаратов железа при ДЖ у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) до конца не изучены.

Цель исследования: определить эффективность внутривенного введения железа карбоксимальтозата (ЖКМ) по сравнению с пероральным железом (сульфатом железа) в отношении систолической функции ЛЖ, оцениваемой с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ).

Гипотеза: внутривенное введение ЖКМ эффективнее по сравнению с пероральным железом способствует улучшению систолической функции ЛЖ у пациентов с ДЖ после ИМ, оцененной по суммарному индексу сократимости миокарда (ИСПМ) ЛЖ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Это открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, включающее 360 пациентов с наличием или отсутствием ДЖ, госпитализированных по поводу ИМ в клиническую базу Казанского государственного медицинского университета — городскую клиническую больницу № 7 города Казани. Пациенты с ДЖ (n=240) будут распределены (1:1) случайным образом, методом блоковой рандомизации распределены в группу коррекции ДЖ внутривенным введением ЖКМ и группу перорального приема сульфата железа. Пациенты без ДЖ (n=120) составят контрольную группу (рис. 1). Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Регистрационный номер исследования ClinicalTrials.gov NCT05309499.

Популяция. В соответствии с протоколом, в исследование включаются мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные с диагнозом острый ИМ, выставленным согласно IV универсальному определению ИМ (2018г) [15], с выявленными по результатам трансторакальной ЭхоКГ зонами акинезии и/или гипокинезии миокарда ЛЖ.

Критерии включения. Пациенты старше 18 лет, способные дать информированное добровольное согласие, госпитализированные с диагнозом острый ИМ, выставленным согласно IV универсальному определению ИМ (ESC, 2018г) [15], с явлениями акинезии и/или гипокинезии как минимум в двух соседних сегментах миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ, полученные в течение 24 ч после ИМ, уровень гемоглобина >9,0 г/дл и <15,0 г/дл, уровень ферритина сыворотки <100 мкг/л или 100-299 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20%.

Пациенты с уровнем гемоглобина >120 г/л для женщин и 130 г/л для мужчин и уровнем ферритина

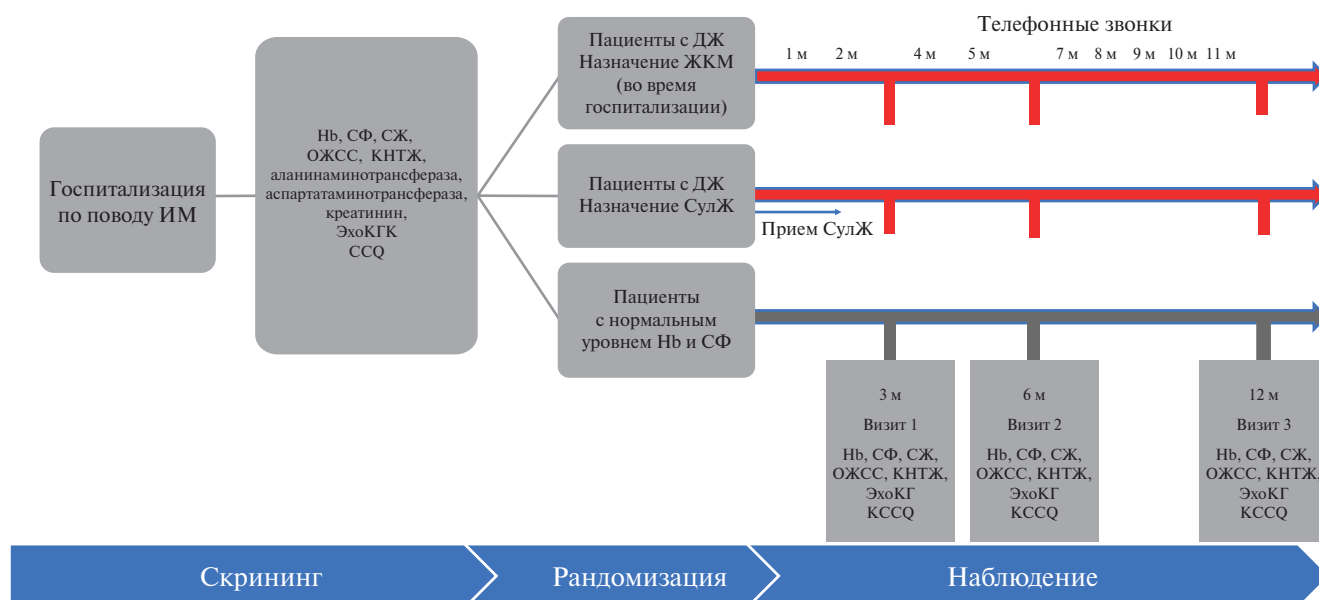


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, ИМ — инфаркт миокарда, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферина железом, ОАК — общий анализ крови, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ОКС — острый коронарный синдром, СЖ — сывороточное железо, СулЖ — сульфат железа, СФ — сывороточный ферритин, ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, Hb — гемоглобин, КССQ — Канзасский опросник больных кардиомиопатией, м — месяцы.

сыворотки >299 мкг/л или от 100–299 при КНТЖ 20% и более будут включены в группу контроля.

Критерии не включения/исключения. В исследование не включаются пациенты с реакциями гиперчувствительности на компоненты сульфата железа или ЖКМ; с приобретённым гемосидерозом или гемотрансфузией в анамнезе; пациенты, применявшие парентеральные препараты железа и/или стимуляторы эритропоэза за последние 3 мес.; пациенты с СН II–IV класса по Killip на скрининговом визите; с гемодиализом или перитонеальным диализом, проводимым на момент включения или планируемым в последующие 6 мес., или скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м²; с установленным заболеванием печени или активным гепатитом; с текущим или недавним (в предыдущие 3 года) злокачественным новообразованием, за исключением плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака и цервикальной интраэпителиальной неоплазии; с активным желудочно-кишечным кровотечением; беременные, кормящие женщины или женщины детородного возраста, не желающие использовать адекватные меры контрацепции во время исследования и в течение 5 дней после последней запланированной дозы исследуемого препарата; пациенты без возможности явиться на запланированные визиты, поддерживать связь в течение необходимого периода времени; пациенты с наличием противопоказаний к препаратам, используемым в исследовании, согласно локальным инструкциям по применению.

Определение ИМ. Диагноз ИМ выставляется согласно 4 универсальному определению ИМ, предполагающему нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99 перцентиль от верхней границы нормы) в сочетании с одним из следующих признаков: симптомы ишемии миокарда, вновь возникшие ишемические изменения на электрокардиограмме, появление патологического зубца Q на электрокардиограмме, выявление по данным ЭхоКГ новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии [15].

Определение ДЖ. ДЖ определяется как уровень ферритина <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или от 100 до 299 мкг/л при КНТЖ $<20\%$ (функциональный ДЖ) [9].

Определение систолической функции ЛЖ. Систолическая функция будет оцениваться путем проведения ЭхоКГ с расчетом ИСПМ ЛЖ с использованием 16-ти сегментной модели [16].

Определение качества жизни. Качество жизни будет оценено с использованием Канзасского опросника больных кардиомиопатией (КССQ) [17].

Скрининг. На этапе отбора в исследование пациенту, соответствующему критериям включения/исключения, описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывает 2 экземпляра информирован-

Таблица 1
Режим дозирования ЖКМ

Hb (г/л)	Вес пациента		
	<35 кг	35-70 кг	>70 кг
<100	500 мг	1500 мг	2000 мг
100-140	500 мг	1000 мг	1500 мг
>140	500 мг	500 мг	500 мг

Сокращение: Hb — гемоглобин.

ного согласия и получает один из них на руки, а также получает форму, содержащую информацию для участника исследования. Скрининг пациентов будет осуществляться в течение 24 ч после госпитализации по поводу ИМ и будет включать в себя: сбор анамнеза; физикальное исследование; проведение ЭхоКГ с оценкой ИСПМ ЛЖ; заполнение КССQ; проведение лабораторных обследований (сывороточное железо, ферритин, КНТЖ, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), общий анализ крови (ОАК), определение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина плазмы крови). Данные каждого участника заносятся в специально разработанные для каждого визита индивидуальные регистрационные карты пациента. Все пациенты во время скрининга и при последующем наблюдении будут получать базовую терапию, рекомендуемую для пациентов с ИМ [18].

Процедура рандомизации и режим дозирования препаратов. Пациенты с ДЖ будут распределены в группы ЖКМ и сульфата железа случайным образом с помощью блоковой рандомизации после скрининга. Доза ЖКМ будет рассчитана с учетом веса пациента и уровня гемоглобина, выявленного на скрининге (табл. 1). Вся доза препарата будет введена пациенту во время госпитализации согласно инструкции по применению. Сульфат железа будет назначен во время госпитализации в дозе 100 мг 2 раза/сут., продолжительность приема составит 2 мес. Последующая коррекция ДЖ во время повторных визитов не предусматривается.

Конечные точки. Первичная конечная точка — любое уменьшение ИСПМ ЛЖ через 12 мес. Вторичная конечная точка — составная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и инсульт, госпитализацию по поводу декомпенсации СН.

Наблюдение за пациентами. Проспективная часть предполагает наблюдение за пациентами в течение 12 мес. с помощью телефонных звонков ежемесячно для оценки вторичных конечных точек и личными повторными визитами через 3, 6 и 12 мес. после выписки из стационара. Во время визитов будут проведены следующие процедуры: ЭхоКГ с оценкой ИСПМ ЛЖ, заполнение КССQ, определение уровня ферритина, сывороточного желе-

за, ОЖСС, КНТЖ и ОАК. В течение наблюдения будут оцениваться первичная и вторичная конечная точки в рандомизированных группах и группе контроля. Планируемые сроки включения в исследование: до декабря 2023г.

Статистический анализ. Расчет размера выборки исходит из ожидаемой частоты возникновения первичной конечной точки (p) 10%, при надежности вывода 95%, $t=1,96$, максимальной ошибке $\Delta=5\%$. Ежегодно в клинику, в которой будет проводится набор участников, поступает ~1 тыс. пациентов с ИМ. Расчет производился по формуле:

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{N \times \Delta^2 + t^2 \times p \times q}$$

Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием стандартных методов описательной статистики. Категориальные переменные будут представлены в сводных таблицах количества и процентной доли участников в каждой категории по соответствующему параметру. Непрерывные переменные будут проверены на нормальное распределение и представлены их средние значение или медиана, стандартное отклонение или первый и третий квартили, а также минимальное и максимальное значения. Будут оценены клинико-лабораторные ассоциации, а также ассоциации с исходами (построение кривых выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах). Показатель $p<0,05$ будет считаться значимым.

Текущий статус исследования. В настоящее время начат набор пациентов в исследование.

Обсуждение

Ранее железодефицитные состояния рассматривались исключительно совместно с анемией. Однако после того, как стало понятно, что снижение уровня гемоглобина является конечным результатом длительного процесса истощения запасов железа в организме, исследователи стали обращать внимание на проблему латентного ДЖ, под которым понимают истощение его транспортных и органных запасов при сохраняющихся еще в нормальных пределах показателей красной крови [19]. ДЖ встречается вдвое чаще, чем железодефицитная анемия и, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, от скрытого ДЖ страдает около одной трети населения Земли [20]. Распространенность ДЖ у пациентов с ОКС достигает 60% [10].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов для диагностики ДЖ предлагается совместное измерение и оценка концентрации ферритина в сыворотке и КНТЖ. Согласно рекомендациям, ДЖ определяется при уровне ферритина <100 мкг/л (абсолютный ДЖ), от 100 до 299 мкг/л при КНТЖ $<20\%$ (функциональный ДЖ) [9].

Рядом крупных исследований было показано, что ДЖ, независимо от анемии, является важным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с СН, влияя на их прогнозы и качество жизни. Установлено, что коррекция ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает прогноз и качество жизни данных пациентов [6-8, 10], что отражено в Европейских рекомендациях по лечению больных с СН. В качестве внутривенного препарата рекомендовано применение ЖКМ [9]. Стоит отметить, что в данных исследованиях распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), в частности пациентов с ИМ, достигала 61% [4-8]. Однако, несмотря на достаточно высокую распространенность [10-12], роль ДЖ в прогнозе пациентов с ИБС до конца не установлена.

Согласно проведенным исследованиям, пациенты с ОКС и анемией подвержены более высокому риску дополнительных осложнений, чем пациенты без анемии [14]. Наиболее частой причиной анемии у пациентов с ОКС является ДЖ [14], распространенность которого достигает 60% [10].

ДЖ отрицательно влияет на прогнозы пациентов с ОКС, увеличивая риск возникновения ИМ, сердечно-сосудистой смерти как во время госпитализации, так и при более длительном наблюдении [12, 21]. В свою очередь, в исследовании Cosentino N, et al. (2019) были продемонстрированы лучшие результаты госпитализации у пациентов с ИМ и повышенным уровнем железа [11].

ДЖ влияет на качество жизни и функциональную способность пациентов с ОКС. В исследовании Мегоño О, et al. (2016) пациенты с ДЖ достигали меньшей дистанции в тесте 6-мин ходьбы, показывали худшие результаты тредмил-теста, а также демонстрировали снижение качества жизни через 30 дней после ОКС по сравнению с пациентами без ДЖ [10]. Кроме того, даже после рассмотре-

ния традиционных факторов риска, уровень железа в организме оказался прогностически значимым в отношении функции ЛЖ, определявшейся по фракции выброса (ФВ) ЛЖ через 6 мес. после первичной ангиопластики у пациентов с ИМ [14]. Пациенты с ОКС и уровнем ферритина ниже 100 нг/мл изначально и через 30 дней после коронарного события имели более низкую ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами с уровнем ферритина >100 нг/мл [13]. Однако данные о более долгосрочном влиянии ДЖ на ФВ ЛЖ у пациентов с ОКС не обобщались.

Нет достаточного количества данных и о влиянии применения препаратов железа при ОКС в сочетании с ДЖ. Мы нашли только одно исследование, изучавшее лечение ДЖ пероральными препаратами железа на фоне ИБС. По данным Белоусовой Н. С. и др. (2011г), применение препаратов железа вместе с базисной терапией ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ, увеличению толерантности к физической нагрузке у пациентов после перенесенного ИМ [22]. Однако на сегодняшний день нет других данных о влиянии коррекции ДЖ на систолическую функцию ЛЖ, качество жизни и прогнозы пациентов с ДЖ и ИМ.

Заключение

OPERA-MI является первым исследованием, направленным на изучение влияния применения ЖКМ по сравнению с сульфатом железа на систолическую функцию ЛЖ и исходы в течение 12 мес. у пациентов с ИМ.

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

Литература/References

- Orlov YuP, Govorova NV, Lukach VN, et al. Iron metabolism in conditions of infection. Review. *Annals of critical care*. 2020;1:90-9. (In Russ.) Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н. и др. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2020;1:90-9. doi:10.21320/1818-474X-2020-1-90-99.
- Dziegalaet M, Kasztura M, Kobak K, et al. Influence of the availability of iron during hypoxia on the genes associated with apoptotic activity and local iron metabolism in rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 skeletal myocytes. *Molecular medicine reports*. 2016;14:3969-77. doi:10.3892/mmr.2016.5705.
- Hoes MF, Beverborg NG, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20:910-9. doi:10.1002/ehfj.1154.
- Stuklov NI. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
- Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575-82.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
- van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der MP, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- McDonagh ThA, 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.
- Meroño O, Cladellas M, Núria Ribas-Barquet N, et al. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*. 2017;70:363-70. doi:10.1016/j.rec.2016.10.004.

11. Cosentino N, Campodonico J, Pontone G, et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2020;300:14-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.083.
12. Zeller T, Waldeyer Ch, Ojeda F, et al. Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*. 20;8(3):60. doi:10.3390/biom8030060.
13. Paeres AE, Marcos-Alberca P, Rueda-Linares A, et al. Iron deficiency and heart failure go hand in hand, but what about iron deficiency and acute coronary syndrome in an ageing population? The iron paradox. *European heart journal* 2018;39:704-4. doi:10.1093/eurheartj/ehy563.P3478.
14. Huang CH, Chang CC, Kuo CL, et al. Serum Iron Concentration, but Not Hemoglobin, Correlates with TIMI Risk Score and 6-Month Left Ventricular Performance after Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2014;9(8):e104495. doi:10.1371/journal.pone.0104495.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
17. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000;35:1245-55. doi:10.1016/S0735-1097(00)00531-3.
18. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
19. Núñez J, Sanchis J, Bayés-Genis A. Iron status measurement in routine heart failure assessment: a call for action: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):123-4. doi:10.1002/ehf.967.
20. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2017. p. 83. ISBN: 9789241513067.
21. Gonzalez-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J, et al. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomarkers in medicine*. 2018;12:987-99. doi:10.2217/bmm-2018-0021.
22. Belousova NS, Frolova LV, Chernogoryuk GE, Tyukalova LI. Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):457-62. (In Russ.) Белоусова Н.С., Фролова Л.В., Черногорюк Г.Э., Тюкалова Л.И. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(4):457-62. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4-457-462.

Эхокардиографический феномен “RAC-sign” при аномальном ходе огибающей артерии. Клинический случай

Скалецкий К. В., Намитокоев А. М., Донец Е. К., Кручинова С. В., Гагин В. А., Космачёва Е. Д.

Аномалии коронарных артерий (КА) представляют собой группу врожденных пороков сердца с разнообразной клинической картиной: от бессимптомной в течение всей жизни до таких тяжелых последствий, как внезапная сердечная смерть. В ряде случаев аномалии КА становятся случайной находкой при проведении эхокардиографии. При появлении подозрения на наличие аномалии КА должно быть проведено лучевое исследование — компьютерная томография (КТ)-ангиография или магнитно-резонансная томография — для уточнения анатомии и показаний к хирургической коррекции.

Представлен случай выявления при эхокардиографии тубулярной структуры с гиперэхогенными стенками в проекции митрального клапана. Выполненная КТ-ангиография подтвердила аномальное отхождение огибающей артерии от правого синуса Вальсальвы с ретроаортальным ее ходом. Данный эхокардиографический признак в англоязычной литературе описан как “RAC-sign” (Retroaortic Anomalous Coronary — ретроаортальная аномальная коронарная артерия).

Ключевые слова: RAC-sign, аномалия коронарной артерии, эхокардиография, КТ-ангиография.

Отношения и деятельность: нет.

ГБУЗ Научно-исследовательский институт, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Скалецкий К. В.* — к.м.н., кардиолог кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0001-5815-9952, Намитокоев А. М. — к.м.н., зав. отделением

экстренной кардиологии № 2, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Донец Е. К. — кардиолог отделения экстренной кардиологии № 2, ORCID: 0000-0002-5588-0768, Кручинова С. В. — кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-7538-0437, Гагин В. А. — врач-рентгенолог рентгенологического отделения, ORCID: 0000-0001-9171-2633, Космачёва Е. Д. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

apakella@mail.ru

КА — коронарная артерия, КТ — компьютерная томография, ОА — огибающая артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 15.02.2022

Рецензия получена 17.03.2022

Принята к публикации 21.04.2022



Для цитирования: Скалецкий К. В., Намитокоев А. М., Донец Е. К., Кручинова С. В., Гагин В. А., Космачёва Е. Д. Эхокардиографический феномен “RAC-sign” при аномальном ходе огибающей артерии. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4889. doi:10.15829/1560-4071-2022-4889. EDN: BNSQUU

Echocardiographic phenomenon “RAC-sign” in the anomalous course of circumflex artery: a case report

Skaletsky K. V., Namitokov A. M., Donets E. K., Kruchinova S. V., Gagin V. A., Kosmacheva E. D.

Coronary artery (CA) anomalies are a group of congenital heart defects with a diverse clinical performance, from lifelong asymptomatic to severe consequences such as sudden cardiac death. In some cases, CA anomalies become an incidental finding during echocardiography. If there is a suspicion of CA anomaly, a radiographic investigation (computed tomography (CT) angiography or magnetic resonance imaging) should be performed to clarify the anatomy and indications for surgical correction.

A case of diagnosing a tubular structure with hyperechoic walls in mitral valve projection during echocardiography is presented. The performed CT angiography confirmed the abnormal origin of circumflex artery from the right sinus of Valsalva with its retroaortic course. This echocardiographic sign is described in the English-language literature as Retroaortic Anomalous Coronary sign (RAC-sign).

Keywords: RAC-sign, coronary artery anomaly, echocardiography, CT angiography.

Relationships and Activities: none.

Research Institute of S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia.

Skaletsky K. V.* ORCID: 0000-0001-5815-9952, Namitokov A. M. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Donets E. K. ORCID: 0000-0002-5588-0768, Kruchinova S. V. ORCID: 0000-0002-7538-0437, Gagin V. A. ORCID: 0000-0001-9171-2633, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: apakella@mail.ru

Received: 15.02.2022 **Revision Received:** 17.03.2022 **Accepted:** 21.04.2022

For citation: Skaletsky K. V., Namitokov A. M., Donets E. K., Kruchinova S. V., Gagin V. A., Kosmacheva E. D. Echocardiographic phenomenon “RAC-sign” in the anomalous course of circumflex artery: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S2):4889. doi:10.15829/1560-4071-2022-4889. EDN: BNSQUU

Описание клинического случая

Женщина 53 лет с анамнезом умеренной артериальной гипертензии и неспецифическими жалобами на боли в грудной клетке обратилась в медицинский

центр для выполнения эхокардиографии (ЭхоКГ). При проведении трансторакальной ЭхоКГ была выявлена тубулярная структура с четкими гиперэхогенными контурами на предсердной стороне атриовен-

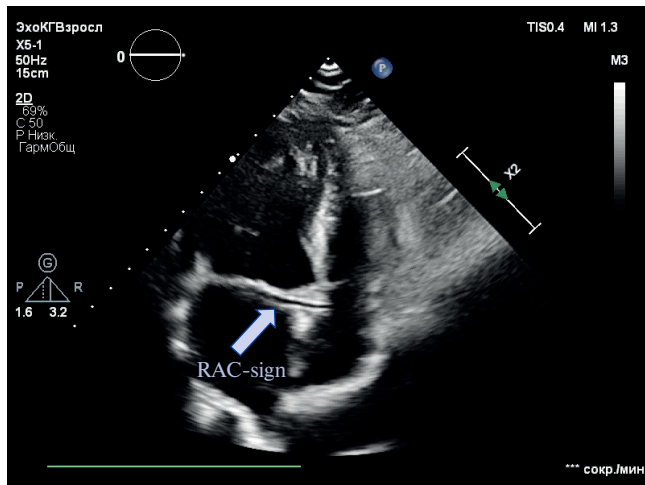


Рис. 1. ЭхоКГ из 4-камерной апикулярной позиции.
Примечание: стрелкой указана огибающая артерия.

трикулярной борозды (рис. 1). Была заподозрена коронарная аномалия — аномальное отхождение левой коронарной артерии (КА) (или одной из ее ветвей) от правого коронарного синуса.

Для уточнения диагноза пациентке была выполнена компьютерная томография (КТ) сердца с реконструкцией КА. Предположение об аномальном ходе огибающей артерии (ОА) полностью подтверждено. Ствол левой КА, а также передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) и правая КА расположены типично, хорошо развиты, без критических сужений. ОА — отходит от правого синуса Вальсальвы, косо вниз и кзади проходит на уровне выводного тракта левого желудочка, проходит в предсердно-желудочковой борозде (рис. 2).

Индекс кальциноза КА (по шкале Agatstone) равнялся 1,5 (минимальный кальциноз). Однако в ПМЖА в ее проксимальной и средней третях выявлен стеноз до 50%, в связи с чем пациентке также выполнена инвазивная коронароангиография (рис. 3). Стеноз ПМЖА признан гемодинамически незначимым. Пациентке рекомендована антигипертензивная терапия и контроль факторов риска. Схематическое изображение феномена RAC-sign представлено на рисунке 4.

Обсуждение

Истинная распространенность аномалий КА является неизвестной ввиду неспецифичности симптомов (вплоть до их полного отсутствия) и редкого выявления с помощью скрининговых методов диагностики — электрокардиографии и ЭхоКГ.

ЭхоКГ-феномен выявления аномального хода ОА, получивший название “RAC-sign” (RAC — Retroaortic Anomalous Coronary, ретроаортальная аномальная коронарная артерия), описан относительно недавно [1], хотя сама аномалия и ее описа-

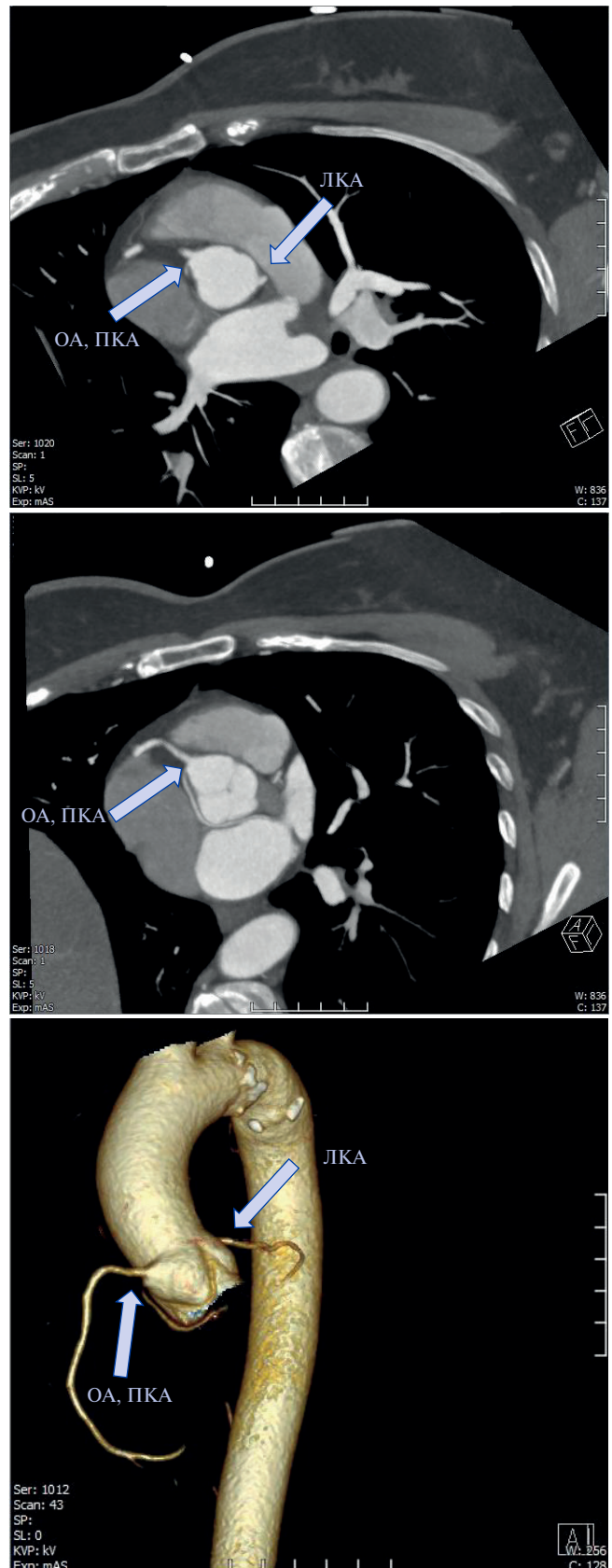


Рис. 2. КТ КА с реконструкцией.
Примечание: стрелками указаны устья коронарных артерий.
Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

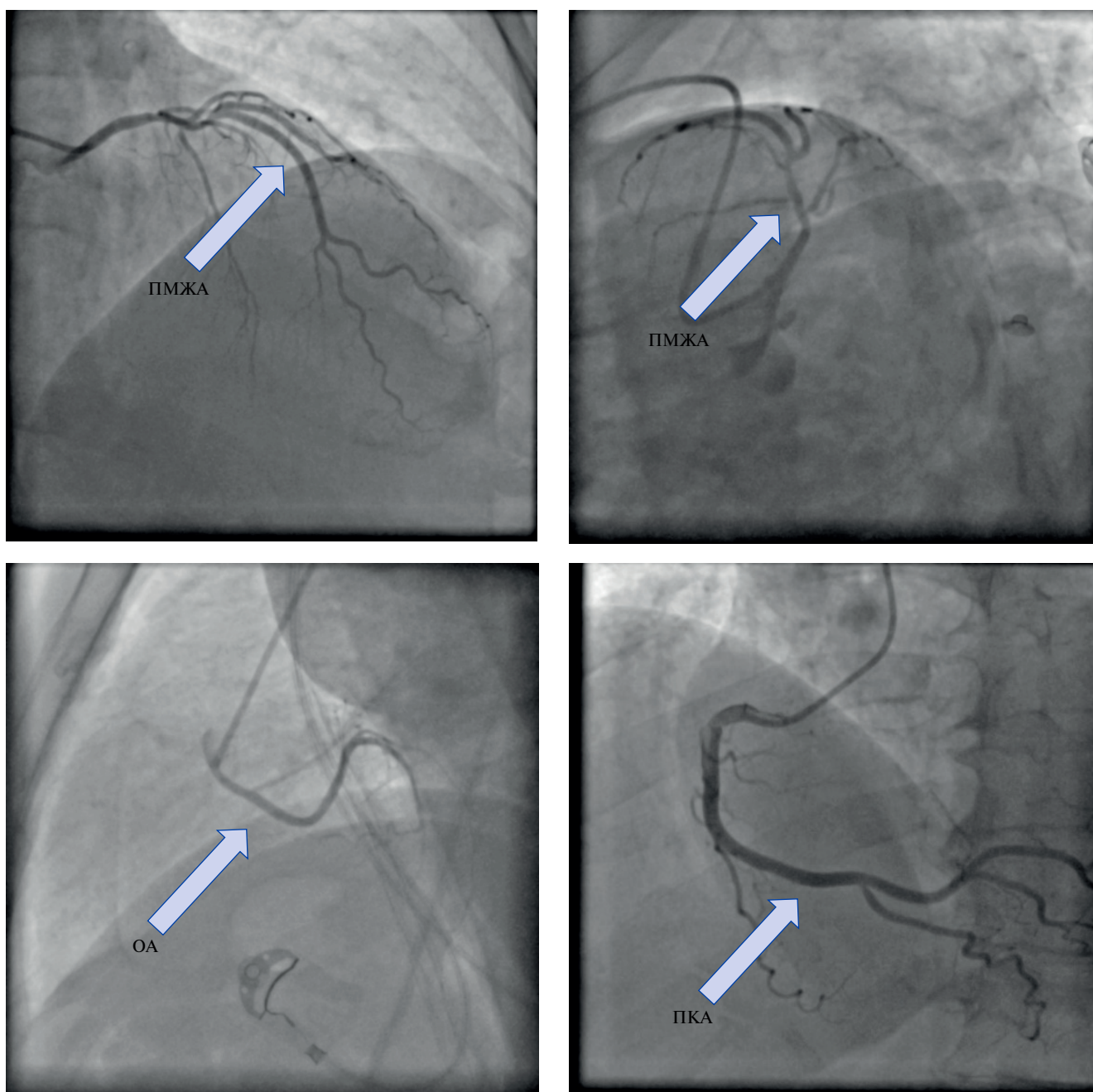


Рис. 3. Инвазивная коронароангиография.

Сокращения: ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

ния по ангиографии встречаются в работах Chaitman BR, et al. с 1976г [2]. В большинстве случаев эксперты сходятся во мнении о доброкачественности данной аномалии и отсутствии потребности в хирургической коррекции [3, 4].

Дифференциальная диагностика RAC-sign включает в себя абсцесс митрального клапана, кальциноз митрального и аортального клапанов, коронарный синус, а также артефакты.

Вероятность заподозрить аномальный ход КА зависит от опыта и настороженности оператора,

а также возможностей разрешения самого аппарата. Учитывая тот факт, что данные ЭхоКГ в отношении анатомии порока не абсолютны, а чувствительность и специфичность составляют 63,3% и 93,4%, соответственно [1], пациенты с подозрением на данную аномалию должны направляться в экспертный центр для верификации диагноза с помощью методов лучевой диагностики. Целью описания данного клинического случая явилось привлечение внимания специалистов кардиологов и сонографистов для своевременного выявления редкой аномалии КА,

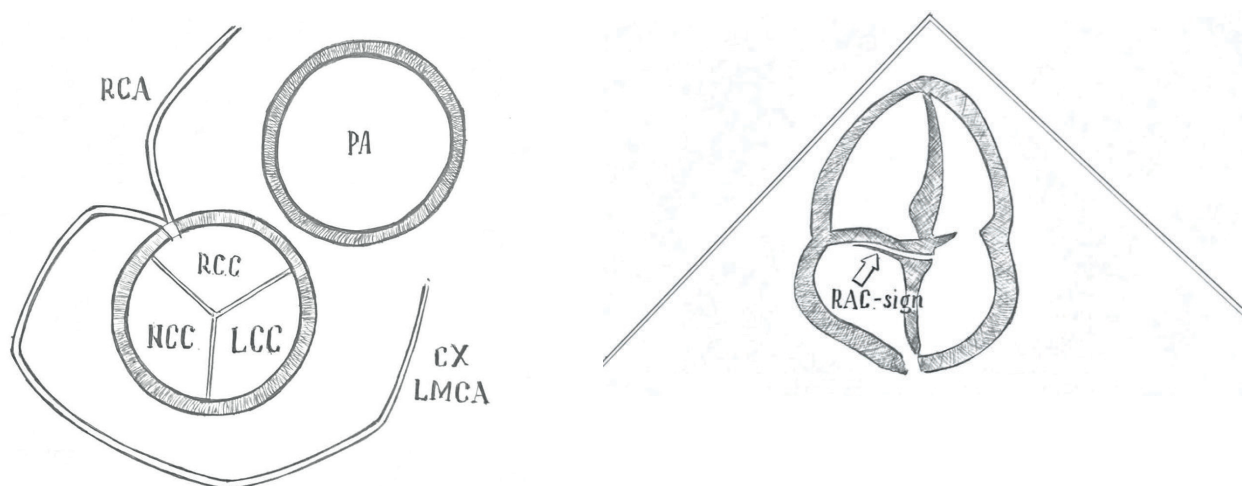


Рис. 4. Схематическое изображение феномена RAC-sign по данным КТ и ЭхоКГ.

Сокращения: CX — огибающая артерия, LCC — левая коронарная створка, NCC — некоронарная створка, PA — легочный ствол, RCA — правая коронарная артерия, RCC — правая коронарная створка.

хорошо визуализируемой при стандартных ЭхоКГ-протоколах, однако зачастую игнорируемой ввиду недостаточной осведомленности.

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

Литература/References

1. Witt CM, Elvert LA, Konik EA, et al. The RAC sign: retroaortic anomalous coronary artery visualization by transthoracic echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):648-649. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.011.
2. Chaitman BR, Lespérance J, Saltiel J, Bourassa MG. Clinical, angiographic, and hemodynamic findings in patients with anomalous origin of the coronary arteries. *Circulation*. 1976;53(1):122-31. doi:10.1161/01.cir.53.1.122.
3. Castillo JG, Sanz J, Fischer GW, et al. Management of anomalous left circumflex artery encircling the aortic annulus in a patient undergoing multivalvular surgery. *J Card Surg*. 2009;24(6):667-9. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00930.x.
4. Shriki JE, Shinbane JS, Rashid MA, et al. Identifying, characterizing, and classifying congenital anomalies of the coronary arteries. *Radiographics*. 2012; 32(2):453-68. doi:10.1148/rg.322115097.



Протезирование аортального клапана, восходящей аорты и дуги у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов: клинический случай

Чернов И. И.¹, Магомедов Г. М.¹, Козьмин Д. Ю.¹, Энгиноев С. Т.^{1,2}

В статье обсуждается редкий клинический случай успешного протезирования аортального клапана, восходящей аорты и дуги у пациента с декстрокардией при транспозиции внутренних органов. Транспозиция внутренних органов представляет собой редкий вариант нормальной анатомии, в которой основные внутренние органы имеют зеркальное отражение по сравнению с обычным нормальным положением.

Ключевые слова: транспозиция внутренних органов, протезирование аортального клапана, протезирование аорты, операция Бенталла Де Боно.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачу-рентгенологу Бердниковой Ольге Викторовне за предоставленные снимки МСКТ.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия.

Чернов И. И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Магомедов Г. М. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1278-9278, Козьмин Д. Ю. — зав. KHO № 3, врач сердечно-сосудис-

тый хирург, ORCID: 0000-0002-6999-9671, Энгиноев С. Т.* — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104.

АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ — эхокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Soslan.Enginiev@gmail.com

Рукопись получена 29.03.2022

Рецензия получена 04.04.2022

Принята к публикации 12.04.2022



Для цитирования: Чернов И. И., Магомедов Г. М., Козьмин Д. Ю., Энгиноев С. Т. Протезирование аортального клапана, восходящей аорты и дуги у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4969. doi:10.15829/1560-4071-2022-4969. EDN: BXQVKB

Replacement of the aortic valve, ascending aorta and arch in a patient with dextrocardia in the context of *situs inversus totalis*: a case report

Chernov I. I.¹, Magomedov G. M.¹, Kozmin D. Yu.¹, Enginiev S. T.^{1,2}

The article discusses a rare case of successful replacement of the aortic valve, ascending aorta and arch in a patient with dextrocardia in the context of *situs inversus totalis*. *Situs inversus* is a rare variant of normal anatomy in which the major visceral organs are mirrored from their normal positions.

Keywords: situs inversus, aortic valve replacement, aortic replacement, Bentall-DeBono operation.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the radiologist Olga V. Berdnikova for the MSCT images provided.

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Magomedov G. M. ORCID: 0000-0002-1278-9278, Kozmin D. Yu. ORCID: 0000-0002-6999-9671, Enginiev S. T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104.

*Corresponding author:

Soslan.Enginiev@gmail.com

Received: 29.03.2022 Revision Received: 04.04.2022 Accepted: 12.04.2022

For citation: Chernov I. I., Magomedov G. M., Kozmin D. Yu., Enginiev S. T. Replacement of the aortic valve, ascending aorta and arch in a patient with dextrocardia in the context of *situs inversus totalis*: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S2):4969. doi:10.15829/1560-4071-2022-4969. EDN: BXQVKB

Транспозиция внутренних органов представляет собой редкий вариант нормальной анатомии, в которой основные внутренние органы имеют зеркальное отражение по сравнению с обычным нормальным положением. Сердце при этом находится в правой части грудной клетки. Частота декстрокардии составляет 0,02%, а декстрокардия в сочетании с транспозицией внутренних органов является редкой врожденной аномалией с частотой 1:10000 [1]. Врожденные ано-

малии сердца встречаются у 3-5% лиц с обратным расположением органов [2]. Хирургическая техника при данной патологии не является особенной, но хирурги могут быть сбиты с толку из-за зеркальных находок. Поэтому мы бы хотели поделиться редким клиническим случаем протезирования аортального клапана (АК), восходящей аорты и дуги у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов.

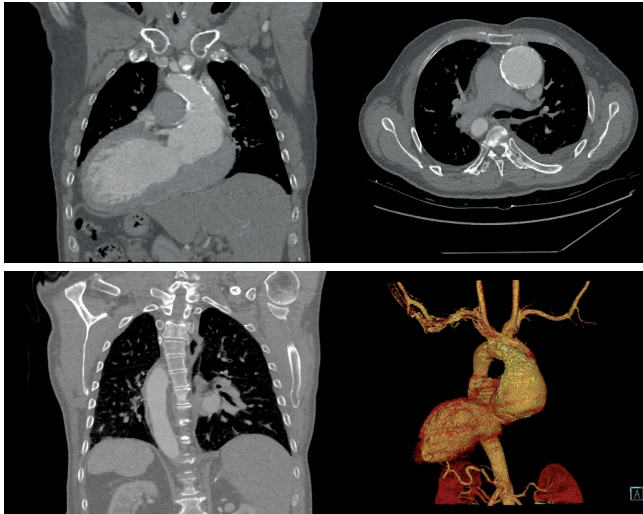


Рис. 1. Компьютерная томография сердца и аорты с контрастированием.

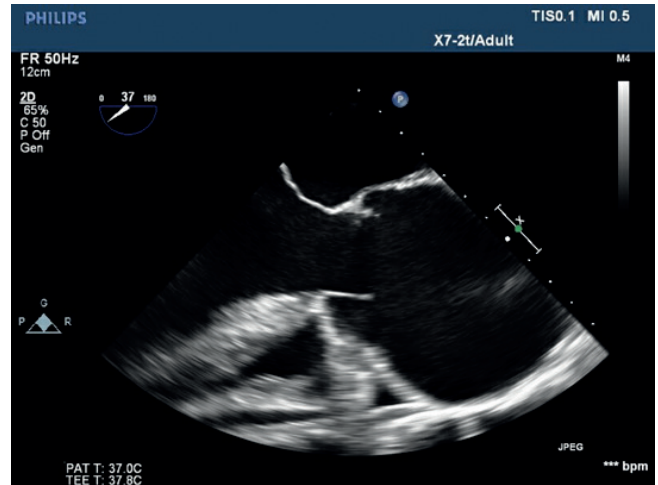


Рис. 2. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ.

Клинический случай

Пациент 62 года поступил в клинику с диагнозом: аневризма корня, восходящей части аорты и дуги. Выраженная аортальная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность IIa, III функциональный класс по NYHA. *Situs Inversus*. Левосформированное праворасположенное сердце. Правосторонняя дуга аорты.

Жалобы на момент осмотра (февраль 2022г): на колющие боли за грудиной, иррадиируют между лопаток, без четкой связи с нагрузкой, и проходят самостоятельно в течение нескольких минут; одышку при нагрузках, повышение артериального давления.

Из анамнеза известно, что при обследовании в 2016г на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) аорты выявлено расширение восходящей аорты до 7,8 см. Рекомендовано было оперативное лечение, от которого в тот момент пациент отказался в связи с удовлетворительным самочувствием. В течение последних месяцев — снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Данные обследования

Коронарография: тип кровоснабжения правый, коронарные артерии проходимы. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ): камеры сердца расширены (индексированный конечно-диастолический объем — 203,7 мл/м²; индексированный конечно-систолический объем — 134 мл/м²; конечно-диастолический размер — 7,1 см; конечно-систолический размер — 6 см), глобальная сократимость левого желудочка (ЛЖ) снижена (фракция выброса ЛЖ по Simpson — 34%), нарушение локальной сократимости не выявлено. Дилатация фиброзного кольца АК (3,3 см). Аневризма аорты на уровне синусов Вальсальвы (5,3 см) и проксимальной части восхо-

дящей аорты (7,7 см). АК 3-х створчатый, умеренная аортальная регургитация. Регургитации на других клапанах нет. Систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст.

Общее состояние и лабораторные показатели были в норме.

МСКТ сердца и аорты с контрастированием: декстропозиция сердца (рис. 1). Декстрокардия. Сердце левосформированное праворасположенное. Правое предсердие расположено слева и спереди, правый желудочек — справа и спереди, левое предсердие слева и сзади, ЛЖ справа и сзади. Верхушка сердца образована левым желудочком, находится справа. Легочный ствол отходит от правого желудочка, расположен спереди и справа. Аорта отходит от ЛЖ, корень расположен спереди и слева. Правосторонняя дуга аорты. Нисходящая аорта справа от позвоночника. Транспозиция органов брюшной полости. На уровне синусов Вальсальвы расширение до 5,5*5,0 см. Проксимальная часть восходящей аорты аневризматически расширена до 7,8*7,6 см. Дуга аорты до 4 см. Двусторонний гидроторакс. Ателектаз S8 сегмента правой нижней доли. Интерстициальные изменения в легких.

Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ: данные не отличались от трансторакальной ЭхоКГ (рис. 2).

24.02.2022 выполнена операция Бенталла Де Боно (протезирование АК и восходящего отдела аорты клапаносодержащим механическим кондуитом “Мединж — 25/28”), протезирование дуги аорты многобраншевым протезом “Vascutek — 28/10/8/8”.

Доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию. Подключение к аппарату искусственного кровообращения по схеме “Брахиоцефальный ствол — полые вены”. Охлаждение больного до 28° С.

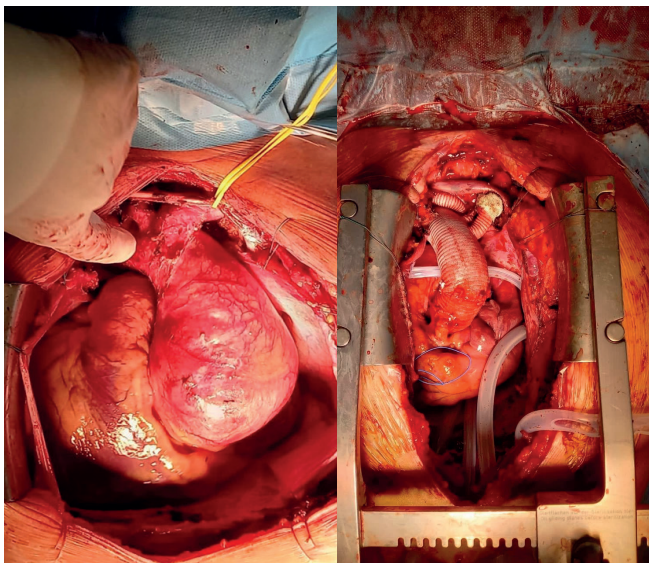


Рис. 3. Интраоперационный вид до резекции аневризмы и после реконструкции.

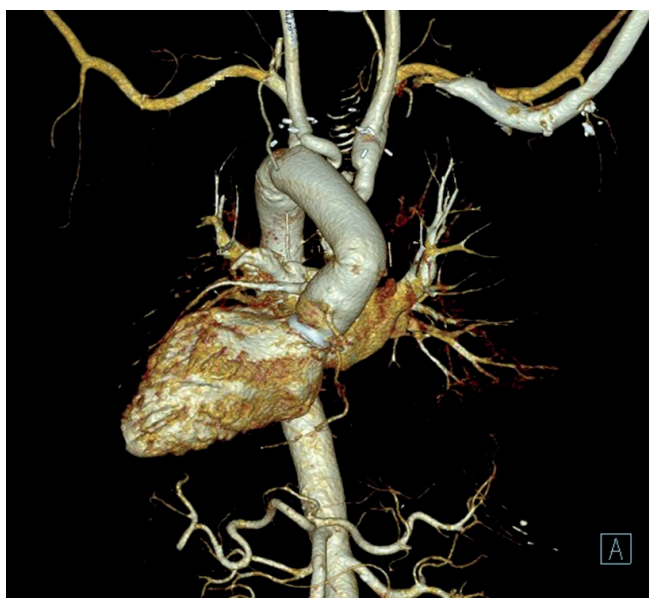


Рис. 4. Компьютерная томография сердца и аорты с контрастированием после операции.

Кардиоплегия антеградная раствором “Кустодиол” (2000 мл) в устья коронарных артерий. Классическим способом выполнена операция Бенталла Де Боно клапаносодержащим механическим кондуитом “Мединж-25/28”. Во время циркуляторного ареста и бисферальной перфузии головного мозга осуществлено протезирование дуги аорты многобраншевым сосудистым протезом “Vascutek-28/10/8/8”.

Время циркуляторного ареста составила 46 мин, время ишемии миокарда — 1 ч 52 мин, время искусственного кровообращения — 3 ч, продолжитель-

ность операции — 6 ч 36 мин. В послеоперационном периоде выполнялась пункция перикарда и плевральной полости по поводу гидроперикарда и гидроторакса. Больному перед выпиской выполнена МСКТ сердца и аорты с контрастированием (рис. 4). Выписан на 18-е сут. в удовлетворительном состоянии.

Дискуссия

Декстрокардия — это редкий врожденный порок развития сердечно-сосудистой системы, при котором сердце располагается в грудной клетке справа, симметрично нормальному расположению. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1 [1].

Декстрокардия должна насторожить клиницистов и хирургов о возможных сопутствующих пороках развития сердца, поэтому важно оценить возможные аномалии и анатомические особенности при помощи МСКТ и ЭхоКГ. Прерывание нижней полой вены является наиболее распространенной сосудистой мальформацией. Его наличие имеет технические последствия для катетеризации и канюляции, учитывая, что большая часть венозного возврата впадает в правое предсердие через расширенную верхнюю полую вены [6].

Хирургическая техника при данной патологии не является особенной, но есть определенные трудности с подключением аппарата искусственного кровообращения, т.к. полая вена и правое предсердие расположены более кзади, чем в норме, а также хирурги могут быть сбиты с толку из-за зеркальных находок. Rammos K, et al. опубликовали, что они впервые подключили аппарат искусственного кровообращения по схеме “аорта-левая общая бедренная вена”, после этого была установлена дополнительная канюля в верхнюю полую вену [3]. Также ряд авторов опубликовали кардиохирургические операции при декстрокардии и транспозиции внутренних органов, в т.ч. и при расслоении аорты [4-6].

Некоторые авторы рекомендуют стоять на левой стороне пациента, что обеспечивает отличную экспозицию, т.к. анатомия пациента перевернута [7].

Заключение

Протезирование АК, восходящей аорты и дуги у пациентов с декстрокардией и транспозицией внутренних органов является сложной задачей и требует от операционной бригады определенных навыков.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачу-рентгенологу Бердниковой Ольге Викторовне за представленные снимки МСКТ.

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

Литература/References

1. Van PR, Weinberg PM, Smith S, et al. Malposition of the heart. in: 4th ed. Moss's Heart diseases in infant, children, and adolescents. Williams & Wilkins, Baltimore. 1989:530-89. ISBN: 0683000527.
2. Grant RP. The syndrome of dextroversion of the heart. *Circulation*. 1958;18(1):25-36. doi:10.1161/01.cir.18.1.25.
3. St Rammos K, Bakas AJ, Panagopoulos FG. Mitral valve replacement in a Jehovah's Witness with dextrocardia and situs solitus. *J Heart Valve Dis*. 1996;5:673-4.
4. Kozmin DY, Enginoyev ST, Magomedov GM, Chernov II. Off-pump coronary artery bypass surgery in a patient with dextrocardia and situs inversus totalis: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3684. (In Russ.) Козьмин Д.Ю., Энгиноев С.Т., Магомедов Г.М., Чернов И.И. Коронарное шунтирование на работающем сердце у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3684. doi:10.15829/1560-4071-2020-3684.
5. Kim DK, Lee JM, Heo SY, et al. Acute Type A Aortic Dissection in a Patient with Situs Inversus Totalis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;53:321-3. doi:10.5090/kjtcs.20.006.
6. Niino T, Shiono M, Inoue T, et al. A case of acute aortic dissection type A in a patient with situs inversus. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1963-5. doi:10.1016/S0003-4975(02)05007-5.
7. Chakravarthy M, Jawali V, Nijagal D. Off-pump coronary artery bypass surgery in dextrocardia: a report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2008;14(3):187-91.



Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности

Жиров И. В.^{1,2}, Сафронова Н. В.¹, Терещенко С. Н.^{1,2}

Дефицит железа (ДЖ) является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных с сердечной недостаточностью (СН). ДЖ является сильным независимым предиктором исходов у пациентов с СН. ДЖ снижает качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и выживаемость у пациентов с СН независимо от статуса анемии. В последних руководствах 2021 г рекомендуется начинать лечение ДЖ при пороговом уровне ферритина <100 мкг/л или от 100 до 299 мкг/л, когда коэффициент насыщения трансферрина железом <20%. В исследованиях FAIR-HF и CONFIRM-HF было показано улучшение симптомов, качества жизни и функционального статуса у пациентов со стабильной СН и ДЖ после внутривенного введения железа карбоксимальтозата (ЖКМ). Более того, результаты этих исследований показали снижение риска госпитализации по поводу ухудшения СН, что позже подтвердилось в последующем метаанализе. Наконец, в исследовании AFFIRM-AHF, в котором оценивалось влияние введения ЖКМ на исходы у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН/острой декомпенсации СН, было выявлено значимое снижение повторных госпитализаций из-за ухудшения СН среди пациентов, получавших ЖКМ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, дефицит железа, анемия, карбоксимальтозат железа.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Сафронова Н. В. — к.м.н., м.н.с.

отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6624-3804, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129.

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

ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОР — отношение рисков, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОЧ — отношение частот, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СКО — суммарная клиническая оценка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, KCCQ-12 — 12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, NYHA — классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Рукопись получена 14.03.2022

Рецензия получена 22.03.2022

Принята к публикации 15.04.2022



Для цитирования: Жиров И. В., Сафронова Н. В., Терещенко С. Н. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4949. doi:10.15829/1560-4071-2022-4949. EDN BSVAWD

Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure

Zhirov I. V.^{1,2}, Safronova N. V.¹, Tereshchenko S. N.^{1,2}

Iron deficiency (ID) is one of the most common comorbidities in patients with heart failure (HF). ID is a strong independent predictor of outcomes in HF patients. ID reduces quality of life, exercise tolerance, and survival in patients with HF, regardless of anemia status. The latest 2021 guidelines recommend initiating ID treatment at a ferritin <100 µg/L, or 100 to 299 µg/L, when transferrin saturation is less than 20%. The FAIR-HF and CONFIRM-HF studies have shown improvements in symptoms, quality of life, and functional status in patients with stable HF and ID after intravenous administration of ferric carboxymaltose (FCM). Moreover, the results of these studies showed a reduced risk of hospitalization for HF, which was later confirmed in a subsequent meta-analysis. Finally, the AFFIRM-AHF study, which evaluated the effect of FCM administration on outcomes in patients hospitalized for acute HF/acute decompensated HF, found a significant reduction in HF-related readmissions among patients treated with FCM.

Keywords: heart failure, acute decompensated heart failure, iron deficiency, anemia, ferric carboxymaltose.

Relationships and Activities: none.

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

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

*Corresponding author: izhirov@mail.ru

Received: 14.03.2022 **Revision Received:** 22.03.2022 **Accepted:** 15.04.2022

For citation: Zhirov I. V., Safronova N. V., Tereshchenko S. N. Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S2):4949. doi:10.15829/1560-4071-2022-4949. EDN BSVAWD

Сердечная недостаточность (СН) является важной проблемой общественного здравоохранения. Распространенность СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) составляет 1-2% в общей популяции и достигает 10% в возрастной группе старше 65 лет [1]. Несмотря на успехи медикаментозной терапии, СН остается основной причиной госпитализации и смерти [2]. Пациенты с СН имеют множество сопутствующих заболеваний, которые влияют на качество жизни и прогноз. Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с СН ассоциируется со снижением переносимости физических нагрузок, повторными госпитализациями по поводу СН, высокой сердечно-сосудистой и общей смертностью независимо от наличия или отсутствия анемии [3, 4]. В популяции больных СН ДЖ встречается у 35-55% пациентов. Распространенность ДЖ выше у женщин и увеличивается с утяжелением функционального класса (ФК) СН по NYHA [5, 6].

У больных с острой СН (ОСН) распространенность ДЖ еще выше, достигая 72-83% [7]. Госпитализации по поводу острой декомпенсации СН (ОДСН) представляют собой растущую проблему здравоохранения, связанную с высоким риском неблагоприятных клинических исходов и большим экономическим бременем [8, 9]. Пациенты с эпизодом ОДСН и сопутствующим ДЖ составляют целевую группу высокого риска, у которой коррекция ДЖ может привести к положительному влиянию на исходы.

Данный обзор дает целостное представление о проблеме ДЖ у больных с СН. В статье подробно рассматривается доказательная база применения препаратов железа у пациентов как с ОСН, так и хронической СН. В настоящее время железа карбоксимальтозат (ЖКМ) является единственным препаратом, рекомендованным для восполнения ДЖ у пациентов с СН [10, 11].

Определение ДЖ у больных с СН

ДЖ определяется как состояние, при котором содержания железа недостаточно для удовлетворения потребностей организма. ДЖ может сопровождаться анемией или протекать без нее [12]. К ДЖ при СН приводят несколько механизмов (рис. 1):

1) воспаление при СН увеличивает высвобождение гепсидина, тем самым уменьшая присутствие ферропортина на базальных мембранах энтероцитов двенадцатиперстной кишки и макрофагах, что приводит к неспособности утилизировать железо, абсорбированное через желудочно-кишечный тракт, и железо, регенерируемое из макрофагов [13];

2) снижение аппетита, связанное с прогрессированием СН, приводит к недоеданию и, следовательно, к недостаточному потреблению железа;

3) отек стенок желудочно-кишечного тракта может нарушать всасывание железа из просвета кишечника;

4) снижение всасывания железа из-за применения ингибиторов протонной помпы [14].

Патогенетически различают два типа ДЖ: абсолютный и функциональный. Абсолютный ДЖ характеризуется истощением запасов железа, хотя транспорт железа, механизмы регуляции и эритропоэз не нарушены [15]. Напротив, функциональный ДЖ представляет собой несоответствие между потребностью в железе и его доставкой в ткани, в основном из-за неправильного распределения железа (достаточное количество железа не поступает из депо). При абсолютном ДЖ снижаются общие запасы железа и запасы функционального железа, тогда как при функциональном ДЖ снижается лишь пул функционального железа. Оба состояния могут возникать независимо друг от друга или сосуществовать у отдельного пациента [12].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), всем пациентам с СН показан регулярный скрининг на анемию и ДЖ с полным клиническим анализом крови, определением концентрации ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [10].

Экспрессия ферритина в тканях и концентрация в периферической крови увеличиваются при воспалении и заболеваниях, таких как инфекции, рак, заболевания печени и СН. Следовательно, для определения ДЖ у пациентов с СН применяются более высокие пороговые значения концентрации ферритина по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с СН ДЖ определяется как концентрация ферритина в сыворотке <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или 100-299 мкг/л (функциональный ДЖ) в сочетании с КНТЖ <20%. Назначение лечения следует рассматривать независимо от наличия анемии [10].

Клиническое значение ДЖ у больных с СН

ДЖ независимо связан со снижением толерантности к физической нагрузке при СН даже при отсутствии анемии [16]. У пациентов с СН ДЖ коррелирует со снижением пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) и повышением наклона отношения минутного объема дыхания к продукции углекислого газа (VE/VCO_2 slope) в кардиопульмональных нагрузках.



Рис. 1. Причины ДЖ при СН.

Таблица 1

Основные исследования по изучению ЖКМ у пациентов с хронической СН

Название исследования	FAIR-HF 2009 [23]	CONFIRM-HF 2015 [24]	EFFECT-HF 2017 [25]
Число пациентов, рандомизация	n=459 2:1 (ЖКМ: плацебо) 304/155	n=304 1:1 (ЖКМ: плацебо) 152/152	n=172 1:1 (ЖКМ: плацебо) 86/86
Дизайн	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое	Проспективное рандомизированное контролируемое многоцентровое открытое исследование со слепой оценкой конечной точки
Режим дозирования	ЖКМ (в/в болюсно 4 мл) еженедельно до восполнения запасов железа, затем каждые 4 нед. в течение поддерживающей фазы, которая начиналась на 8-й или 12-й нед.	ЖКМ в/в болюсно 500 или 1000 мг в течение не <1 мин	ЖКМ в/в болюсно или в/в инфузия 500 или 1000 мг в 100 мл 0,9% хлорида натрия
Пациенты	ДЖ и ХСН (II-III ФК по NYHA), ФВ ЛЖ ≤40% (для пациентов с II ФК) или ФВ ЛЖ ≤45% (для пациентов с III ФК)	Амбулаторные пациенты с ДЖ и симптомной СН II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ ≤45%	Амбулаторные пациенты с ДЖ и симптомной СН II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ ≤45%
Первичная конечная точка	Качество жизни в соответствии с общей оценкой состояния здоровья пациентом, динамика NYHA (через 24 нед. по сравнению с исходным)	Динамика Т6МХ (через 24 нед. по сравнению с исходным)	Динамика VO ₂ (через 24 нед. по сравнению с исходным)
Результаты	Качество жизни↑, NYHA класс↓, Т6МХ↑	Т6МХ↑, качество жизни↑, NYHA класс↓, госпитализации по поводу ухудшения СН↓	Замедление снижения VO ₂ , NYHA класс↓, качество жизни↑

Сокращения: в/в — внутривенный, ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, VO₂ — максимальное потребление кислорода по данным спирометрии.

зочных тестах [17, 18]. Помимо снижения переносимости физической нагрузки [16] и качества жизни [19], ДЖ является предиктором неблагоприятного прогноза [20]. В нескольких исследованиях выживаемости ДЖ был связан с повышенным риском госпитализации, ранней повторной госпитализацией и смерти независимо от наличия анемии [7].

Например, в исследовании Tkaczyszyn M, et al. (n=1821) пациенты с СН и ДЖ имели более высокую общую смертность в сравнении с больными СН без ДЖ (отношение рисков (ОР) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,62, p=0,003). Увеличение общей смертности прослеживалось как у больных с абсолютным ДЖ, так и с функциональным ДЖ [21]. По данным Camprodonico J, et al. прогноз пациентов с СН и КНТЖ ≤20% независимо от уровня ферритина был хуже, чем у пациентов с КНТЖ >20% в течение 2 лет наблюдения. Наиболее высокая смертность наблюдалась в группе пациентов с уровнем ферритина от 100 до 300 мкг/л и КНТЖ <20% [22]. Среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, абсолютный ДЖ в сравнении с отсутствием ДЖ был связан с повышенным риском повторных госпитализаций (19,9% и 13,5%, соответственно, p=0,005) [9].

Восполнение ДЖ у больных с СН

Попытки применения стимуляторов гемопоэза у пациентов с СН и анемией не увенчались успехом. В крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) RED-HF [23] применение darbepo-

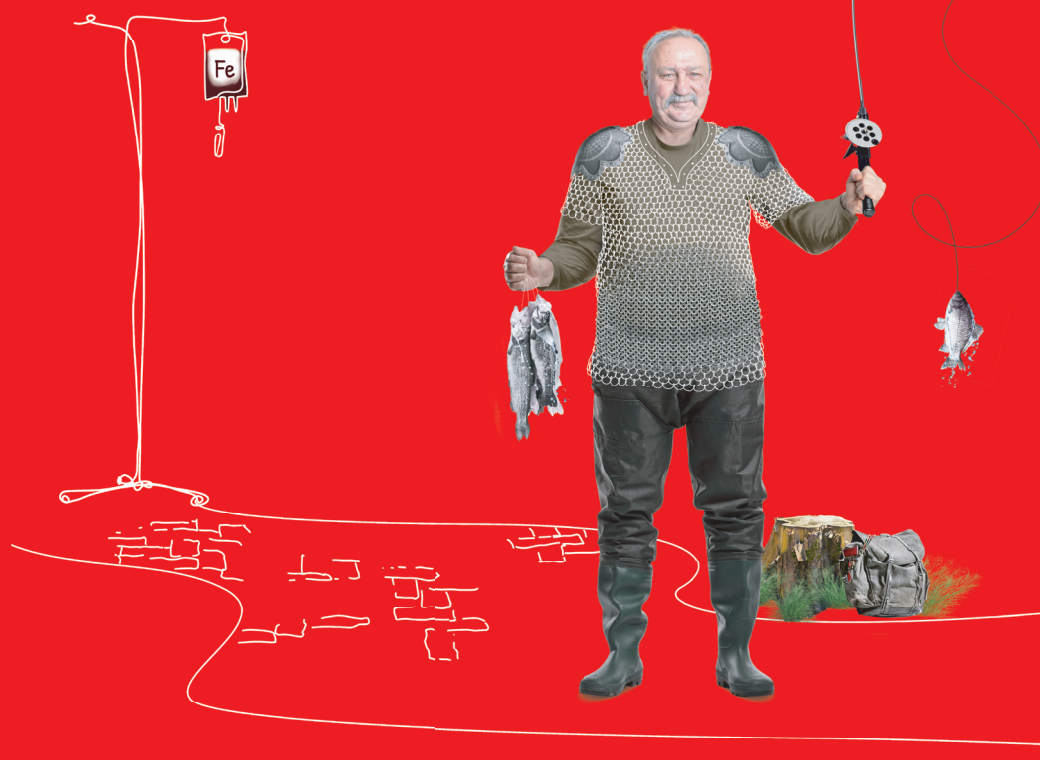
этина-альфа не смогло привести к снижению общей смертности или числа госпитализаций по поводу СН и сопровождалось увеличением риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с СН со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) и анемией легкой или средней степени тяжести. Как следствие, аналоги эритропоэтина не показаны для лечения анемии при СН [10, 11].

Препараты железа для перорального приема не эффективны для восполнения запасов железа и не улучшают толерантность к физической нагрузке у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ и ДЖ [24]. Кроме того, прием пероральных препаратов железа ограничен побочными эффектами. Примерно у 40% пациентов наблюдались побочные эффекты, такие как тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея, запор. Препараты железа для перорального приема не рекомендованы для лечения ДЖ у пациентов с СН [10, 11].

Препараты железа для внутривенного введения у пациентов с СН

По сравнению с пероральным приемом внутривенное введение железа позволяет быстро и безопасно восполнять запасы железа. Наиболее изученным в клинических исследованиях и единственным рекомендованным препаратом для внутривенного введения у пациентов с СН и ДЖ является ЖКМ. В настоящее время доступны данные трех РКИ по изучению ЖКМ у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (табл. 1).

Железная защита полноценной жизни



- 1 ➤ **Уникальный высокодозный препарат железа, позволяет ввести до 1000 мг за одну 15-минутную инфузию¹**
- 2 ➤ **Способствует более быстрой* коррекции дефицита железа: утилизация созревающими эритроцитами до 90% введенного железа в течение 6-9 дней²**
- 3 ➤ **Не содержит декстрана, поэтому имеет низкий риск развития реакций гиперчувствительности и хорошо переносится^{1, 3}**
- 4 ➤ **Может снижать потребность в гемотранфузиях^{4, 5, 6}**
- 5 ➤ **Может снижать продолжительность пребывания в стационаре^{4, 5}**

*По сравнению с пероральными препаратами железа.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. 2. Beshara S., et al. Br. J. Haematol. 2003; 120: 853–9.

3. Neiser S., et al. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 1185. 4. Calleja J.L., et al. Int. J. Colorectal. Dis. 31: 543–51. 5. Froessler B., et al. Ann. Surg. 2016; 264: 41–6.

6. Bisbe E., et al. Br. J. Anaesth. 2011; 107 (3): 477–8.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛСР-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II–III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипотензия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпуск/контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru

*Полная информация содержится в инструкции по применению.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.ru
www.viforpharma.com

Таблица 2

Основные критерии включения и исключения исследования AFFIRM-AHF [33]

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст ≥ 18 лет	– ОКС/инсульт/ТИА в течение 30 дней до рандомизации
Текущая госпитализация по поводу ОСН: – Симптомы или признаки застоя – Повышенный уровень BNP (≥ 400 пг/мл, ≥ 600 пг/мл при ФП) или NT-proBNP (≥ 1600 пг/мл, ≥ 2400 пг/мл при ФП) – В/в лечение диуретиками (по крайней мере 40 мг фуросемида)	– АКШ, имплантация СРТ/ИКД/ЭКС, ЧКВ или большое хирургическое вмешательство со значимой кровопотерей в течение 30 дней до рандомизации – Гемоглобин < 80 г/л или показания к гемотрансфузии – Гемоглобин > 150 г/л
ДЖ: ферритин < 100 мкг/л или ферритин 100-299 мкг/л + КНТЖ $< 20\%$	– Анемия, не связанная с ДЖ, перегрузка железом в анамнезе – Аналоги эритропоэтина, в/в препараты железа или гемотрансфузия за 3 мес. до рандомизации – Пероральные препараты железа за 4 нед. до рандомизации
– ФВ ЛЖ $< 50\%$	– Активная инфекция, тяжелые аллергические реакции

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, в/в — внутривенный, ДЖ — дефицит железа, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

FAIR-HF было первым крупным РКИ по изучению ЖКМ у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [25]. В исследовании было продемонстрировано улучшение качества жизни и снижение ФК СН по NYHA на фоне внутривенного введения ЖКМ. На 24 нед. наблюдения, когда оценивались первичные конечные точки, в группе ЖКМ 47% пациентов относились к I или II ФК по NYHA по сравнению с 30% в группе плацебо (отношение шансов для улучшения на один ФК 2,40, 95% ДИ 1,55-3,71, $p < 0,0001$). Эффективность лечения ЖКМ в отношении первичной конечной точки была одинаковой у пациентов с анемией и без нее.

Важность лечения препаратами железа при СН со сниженной ФВ ЛЖ нашла дальнейшее подтверждение в результатах исследования CONFIRM-HF [26]. В данном исследовании использовались более высокие разовые дозы ЖКМ и более длительный период наблюдения (до одного года). Преимущества терапии ЖКМ также не зависели от наличия анемии. На 24 нед. наблюдения в группе ЖКМ отмечалось значимое увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы с межгрупповой разницей, равной 33 ± 11 м ($p = 0,002$) в пользу ЖКМ. Лечебный эффект ЖКМ сохранялся до конца исследования: на 52 нед. наблюдения в группе ЖКМ отмечалось увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 36 ± 11 м ($p < 0,001$) более выраженное, чем в группе плацебо. У пациентов в группе ЖКМ отмечалось статистически значимое улучшение ФК СН по NYHA, качества жизни и показателей утомляемости. Кроме того, лечение ЖКМ было связано со снижением риска госпитализаций по поводу СН (ОР 0,39, 95% ДИ 0,19-0,82, $p = 0,009$).

В исследовании EFFECT-HF [27] на фоне терапии ЖКМ наблюдалось восполнение запасов желе-

за, улучшение ФК СН по NYHA и качества жизни. Кроме того, лечение ЖКМ предотвращало снижение пикового потребления кислорода, которое наблюдалось в контрольной группе, не получавшей лечения препаратами железа.

На основании данных указанных исследований, внутривенное введение ЖКМ рекомендовано симптомным пациентам с ФВ ЛЖ $< 45\%$ и ДЖ (сывороточный ферритин < 100 мкг/л или уровень ферритина 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ $< 20\%$) с целью облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [10, 11].

Несмотря на то, что описанные выше исследования не были нацелены на определение влияния ЖКМ на жесткие конечные точки (смертность, госпитализации по поводу СН), некоторые обнадеживающие данные все же были получены. По результатам *post-hoc* анализа данных исследования CONFIRM-HF риск госпитализации по поводу СН или смерти от всех причин был значительно ниже у пациентов, получавших терапию ЖКМ (ОР 0,53, 95% ДИ 0,30-0,95, $p = 0,03$) [26]. Метаанализы результатов исследований ЖКМ показали, что лечение ЖКМ было связано с более низкой частотой госпитализаций по поводу СН или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Благоприятные эффекты ЖКМ не зависели от наличия или отсутствия анемии [28, 29].

Препараты железа для внутривенного введения у пациентов с ОСН: исследование AFFIRM-AHF

ДЖ чаще встречается у пациентов с ОСН [7]. Госпитализация по поводу декомпенсации СН является предиктором повторных госпитализаций по поводу СН. От 30% до 40% пациентов в течение последующих 6 мес. после выписки из стационара будут госпитализированы повторно [30, 31]. Кроме того,

Таблица 3

Схема дозирования ЖКМ в исследовании AFFIRM-AHF

Неделя 0	80 < Hb ≤ 140 г/л				140 < Hb ≤ 150 г/л
	1000 мг ЖКМ/плацебо				500 мг ЖКМ/плацебо
Неделя 6	80 < Hb ≤ 100 г/л		100 < Hb ≤ 140 г/л		140 < Hb ≤ 150 г/л
	<70 кг	≥70 кг	<70 кг	≥70 кг	Любой вес
	500 мг ЖКМ/плацебо	1000 мг ЖКМ/плацебо	Нет введения дозы	500 мг ЖКМ/плацебо	Нет введения дозы
Неделя 12 и 24	Только при сохранении дефицита железа				
	500 мг ЖКМ/плацебо				

Сокращения: Hb — гемоглобин, ЖКМ — железа карбоксимальтозат.

Таблица 4

Основные результаты исследования AFFIRM-AHF

Показатель	ОЧ/ОР (95% ДИ)	Анализ до COVID-19, ОЧ/ОР (95% ДИ)
Первичная конечная точка		
Все госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть	ОЧ 0,79 (0,62-1,01), p=0,059	ОЧ 0,75 (0,59-0,96), p=0,024
Вторичные конечные точки		
Все госпитализации по поводу СН	ОЧ 0,74 (0,58-0,94), p=0,013	ОЧ 0,70 (0,55-0,90), p=0,005
Сердечно-сосудистая смерть	ОР 0,96 (0,70-1,32), p=0,81	ОР 0,94 (0,68-1,29), p=0,69
Сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация по поводу СН	ОР 0,80 (0,66-0,98), p=0,030	ОР 0,79 (0,65-0,97), p=0,023
Все сердечно-сосудистые госпитализации или сердечно-сосудистая смерть	ОЧ 0,80 (0,64-1,00), p=0,050	ОЧ 0,77 (0,62-0,97), p=0,024

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОЧ — отношение частот, СН — сердечная недостаточность.

смертность пациентов после эпизода ОДСН остается неприемлемо высокой. По данным регистра ESC-HF-LT годовая смертность у пациентов с ОДСН достигает 24% [32, 33].

AFFIRM-AHF (A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure) [34] — первое проспективное исследование по оценке влияния восполнения ДЖ у пациентов с ДЖ после госпитализации по поводу ОСН на риск повторной госпитализации и сердечно-сосудистой смертности. В исследование были включены пациенты, госпитализированные по поводу ОСН/ОДСН с ФВ ЛЖ <50%. Большинство пациентов имели СН II-III ФК по NYHA. Согласно определению ДЖ, для включения в исследование пациенты должны были иметь сывороточный ферритин <100 мкг/л или 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20%. Основные критерии включения в исследование описаны в таблице 2.

Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы лечения ЖКМ или плацебо (558 пациентов в группе ЖКМ и 550 пациентов в группе плацебо). Пациенты получали первую дозу ЖКМ или плацебо незадолго до выписки из стационара и вторую дозу на 6 нед. Поддерживающие дозы вводили на 12 и 24 нед., если ДЖ сохранялся. Схема дозирования ЖКМ в исследовании представлена в таблице 3 [35].

Длительность наблюдения в исследовании составила 52 нед. В качестве первичной комбинированной конечной точки исследования была принята госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть в течение 52 нед. наблюдения. Вторичные конечные точки: совокупность общего числа госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти; сердечно-сосудистая смерть; все госпитализации по поводу СН; время до первой госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти; дни, потерянные из-за госпитализаций по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала значительное влияние на наблюдение за пациентами в исследовании. Пациенты при ухудшении состояния отказывались от обращения за медицинской помощью, что отразилось на числе госпитализаций и, как следствие, конечных точек исследования. Влияние COVID-19 было признано серьезной и непредсказуемой угрозой для проведения клинических исследований [36-38]. В соответствии с рекомендациями согласительных документов по проведению клинических исследований во время пандемии COVID-19 [36, 37], дополнительно был проведен анализ чувствительности до начала пандемии: данные были цензурированы для каждой страны на момент сообщения о первом пациенте с COVID-19.

Таблица 5

Алгоритм диагностики и лечения ДЖ [1]

Целевая группа	Симптомные пациенты со стабильной СН, ФВ ЛЖ <45%		Пациенты после эпизода ОДСН, ФВ ЛЖ <50%	
Скрининг	ДЖ (ферритин сыворотки <100 мкг/л или 100-299 мкг/л + КНТЖ <20%) и уровень гемоглобина <150 г/л			
Терапия	Расчет суммарной дозы ЖКМ* для коррекции ДЖ			
	Гемоглобин, г/л	Вес (кг)		
		<35	35-70	≥70
	<100	500 мг	1500 мг	2000 мг
	100-140	500 мг	1000 мг	1500 мг
	140-150	500 мг	500 мг	500 мг
Последующее наблюдение	Контроль ферритина, КНТЖ, гемоглобина через 3, 8 и 12 мес. (при сохранении ДЖ дополнительно 500 мг ЖКМ)			
	Скрининг на ДЖ 1-2 раза в год			

Примечание: * — максимальная рекомендованная доза ЖКМ в нед. составляет 1000 мг.

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Основные результаты исследования AFFIRM-АНФ суммированы в таблице 4.

В группе ЖКМ отмечалась более низкая частота достижения первичной конечной точки (293 vs 372, отношение частот (ОЧ) 0,79, 95% ДИ 0,62-1,01, $p=0,059$), однако разница не достигла статистической значимости. При этом отмечалось статистически значимое снижение общепринятого комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация по поводу СН) на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66-0,98, $p=0,030$). У пациентов, получавших активное лечение, было значительно меньше госпитализаций по поводу СН: ОЧ 0,74 (95% ДИ 0,58-0,94, $p=0,013$). Число больных, которых необходимо лечить ЖКМ для предотвращения одной госпитализации по поводу СН, составило 9 человек, что говорит о высокой клинической эффективности препарата. Кроме того, анализ чувствительности до начала пандемии COVID-19 свидетельствует о статистически значимом снижении первичной конечной точки на фоне терапии ЖКМ на 25% (ОЧ 0,75, 95% ДИ 0,59-0,96, $p=0,024$). Данный анализ позволил нивелировать влияние пандемии COVID-19 на достижение первичной конечной точки в исследовании.

В исследовании AFFIRM-АНФ 73% ($n=405$) пациентов в группе ЖКМ и 70% ($n=385$) в группе плацебо имели документированный анамнез СН до госпитализации по поводу ОДСН и включения в исследование. Исходные демографические и клинические характеристики были сопоставимы между группами ЖКМ и плацебо для этой подгруппы. Анализ подгруппы пациентов с положительным анамнезом СН до включения в исследование показал значимое снижение риска достижения первичной конечной точки в группе ЖКМ по сравнению с плацебо (249 событий vs 336, ОЧ 0,72, 95% ДИ 0,55-0,95, $p=0,022$). Общее число госпитализаций по поводу ухудшения СН

в группах ЖКМ и плацебо составило 186 и 267, соответственно (ОЧ 0,67, 95% ДИ 0,52-0,88, $p=0,004$). Аналогично общей когорте исследования, в группе ЖКМ у пациентов с положительным анамнезом СН до включения в исследование наблюдалось снижение риска достижения вторичной комбинированной конечной точки, сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации по поводу СН, на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61-0,95, $p=0,014$) [39].

Для оценки эффективности ЖКМ у пациентов с разной функцией почек был выполнен субанализ исследования AFFIRM-АНФ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент включения в исследование: 1 группа — СКФ <42,96, 2 группа — СКФ 42,96-64,32, 3 группа — СКФ ≥64,32 мл/мин/1,73 м². Средний возраст, доля женщин, пациентов с ишемической этиологией СН, положительным анамнезом СН, анамнезом чрескожного коронарного вмешательства, аорто-коронарного шунтирования, сердечной ресинхронизирующей терапии были самыми высокими в 1 группе и самыми низкими в 3 группе. При анализе по группам в зависимости от функции почек, наблюдалось численное уменьшение конечных точек с увеличением СКФ. Не было выявлено значимого взаимодействия между функцией почек и эффективностью ЖКМ. Учитывая, что этот анализ был ограничен небольшим числом пациентов после стратификации подгрупп, дальнейшие исследования на более крупных когортах могут помочь прояснить эффект ЖКМ в популяции больных с хронической болезнью почек [40].

Переносимость ЖКМ в исследовании AFFIRM-АНФ была хорошей. Частота нежелательных явлений, приведших к прекращению исследования или отмене препарата, между группами ЖКМ и плацебо не различалась. В т.ч. не было увеличения гипотен-

фатемии, по поводу которой бывают опасения при внутривенном введении препаратов железа [34].

Результаты исследования AFFIRM-ANF в контексте других исследований при ОСН

В когорте AFFIRM-ANF была более высокая годовая частота событий для комбинированной конечной точки, первой госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти, чем в некоторых недавно опубликованных исследованиях у пациентов с ОДСН (47,1 на 100 пациенто-лет в группе плацебо по сравнению с 37,8 на 100 пациенто-лет в группе плацебо исследования VICTORIA [41] и 26,3 на 100 пациенто-лет в группе плацебо исследования GALACTIC-HF [42]). У пациентов исследования AFFIRM-ANF наблюдался значительно более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида в плазме (медиана 4713 пг/мл по сравнению с 2816 пг/мл в исследовании VICTORIA [41], 2001 пг/мл в исследовании GALACTIC-HF [42], 1741 пг/мл в исследовании SOLOIST-WHF [43]). Если провести сравнение AFFIRM-ANF с другими исследованиями, изучавшими препараты для лечения СН, применявшимися в “уязвимую” фазу декомпенсации в отношении снижения количества госпитализаций по поводу СН, то эффективность ЖKM (ОР 0,74, 95% ДИ 0,58-0,94, $p=0,013$) сравнима с применением сотаглифлозина (ОР 0,64, 95% ДИ 0,49-0,83, $p<0,001$) [43] и существенно более выражена, чем при применении верицигуата (ОР 0,91, 95% ДИ 0,84-0,99, $p=0,02$) [41] и омекамтив мекарбила (ОР 0,93, 95% ДИ 0,86-1,0, $p=0,06$) [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что для пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, выявление и лечение сопутствующих заболеваний, таких как ДЖ, должно быть рутинным компонентом стратегии лечения.

Исследование AFFIRM-ANF подтвердило возможность успешного применения внутривенного ЖKM у пациентов с ДЖ, ФВ ЛЖ $<50\%$, состояние которых было стабилизировано после эпизода ОСН, что выражалось в статистически значимом снижении риска госпитализации по поводу СН и классической комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация по поводу СН) независимо от статуса анемии. На основании данных исследования AFFIRM-ANF внутривенное введение ЖKM следует рассматривать у пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$ и ДЖ (сывороточный ферритин <100 мкг/л или уровень ферритина 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ $<20\%$), недавно госпитализированных по поводу СН, с целью снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [10].

Влияние ЖKM на качество жизни: результаты исследования AFFIRM-ANF

Пациенты с СН и ДЖ имеют низкое качество жизни, связанное со здоровьем. ДЖ негативно

влияет на тяжесть симптомов, переносимость физических нагрузок и качество жизни у пациентов с СН [16-19]. В исследовании AFFIRM-ANF оценка качества жизни, связанного со здоровьем, проводилась на основании опросника KCCQ-12 (12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Кроме того, на каждом визите в исследовании проводилась суммарная клиническая оценка (СКО). Исходно средний балл в опроснике KCCQ-12 и СКО между группами ЖKM и плацебо не различались. Однако уже с 4 нед. наблюдения и до 24 нед. у пациентов в группе ЖKM наблюдалось значимое улучшение среднего балла в опроснике KCCQ-12 и СКО по сравнению с группой плацебо (скорректированная средняя разница (95% ДИ) на 4 нед. составила 2,9 (0,5-5,3, $p=0,018$) для среднего балла в опроснике KCCQ-12 и 2,8 (0,3-5,3, $p=0,029$) для СКО; скорректированная средняя разница (95% ДИ) на 24 нед. составила 3,0 (0,3-5,6, $p=0,028$) для среднего балла в опроснике KCCQ-12 и 2,9 (0,2-5,6, $p=0,035$) для СКО). На 52 нед. лечебный эффект терял статистическую значимость, но оставался в пользу ЖKM [44].

Улучшение симптомов и качества жизни является важной самостоятельной целью терапии пациентов с СН [45]. Стоит отметить, что в настоящее время доступно не так много инструментов с доказанной эффективностью по улучшению качества жизни у пациентов с СН. Скромные эффекты этих методов лечения (чистый эффект максимум 1,5-3,0 балла по опроснику KCCQ) были продемонстрированы в нескольких РКИ у стабильных пациентов с СН, и их нельзя экстраполировать на больных, перенесших ОСН [44]. Учитывая данные AFFIRM-ANF, у пациентов с ДЖ и СН с ФВ ЛЖ $<50\%$, которые стабилизировались после эпизода ОСН, улучшение качества жизни является еще одним показанием к назначению ЖKM.

AFFIRM-ANF было первым исследованием по оценке влияния ЖKM на жесткие конечные точки у пациентов с СН. Ожидается, что продолжающиеся исследования HEART-FID (NCT03037931) и FAIR-HF2 (NCT03036462) предоставят больше данных о влиянии ЖKM на исходы пациентов с СН.

Практическое применение ЖKM у пациентов с СН и ДЖ

Всем пациентам с СН показан регулярный скрининг на наличие анемии и ДЖ [10, 11, 46]. У пациентов с СН ДЖ определяется как концентрация ферритина в сыворотке <100 мкг/л или 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ $<20\%$. Назначение лечения следует рассматривать независимо от статуса анемии [12]. В случае наличия анемии необходимо исключить причины анемии, связанные с кровопотерей и другими состояниями. Назначение ЖKM показано

пациентам с ФВ ЛЖ <50%, состояние которых было стабилизировано после эпизода ОСН, и стабильным пациентам с СН и ФВ ЛЖ <45%. Схема назначения ЖКМ представлена в таблице 5.

Заключение

Несколько линий доказательств указывают на то, что коррекция ДЖ является важной мишенью в терапии как ОСН, так и хронической СН. Пациенты с симптоматической СН должны быть обследованы на ДЖ как во время хронической стабильной фазы течения СН, так и во время острой ее декомпенсации,

требующей госпитализации. Внутривенное лечение ЖКМ показано стабильным пациентам с СН и ФВ ЛЖ <45% для облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни, а также пациентам с ФВ ЛЖ <50%, состояние которых было стабилизировано после эпизода декомпенсации СН с целью снижения риска повторной госпитализации по поводу СН.

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

Литература/References

- Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709872. doi:10.3389/fcvm.2021.709872.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
- Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1257-66. doi:10.1002/ehfj.1202.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:106436-43. doi:10.1007/s00392-016-1073-y.
- Stuklov NI. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стулков Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
- Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:782-93. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.027.
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:2468-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu235.
- Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:798-802. doi:10.1002/ehfj.513.
- 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. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- 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.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1068-78. doi:10.1002/ajh.24820.
- Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Ershov VI, et al. The Role of Hepcidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;58(3):20-7. (In Russ.) Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. и др. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018;58(3):20-7. doi:10.18087/cardio.2018.3.10094.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34(11):816-29. doi:10.1093/eurheartj/ehs224.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754-61. doi:10.1182/blood-2010-05-286260.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:899-906. doi:10.1016/j.cardfail.2011.08.003.
- Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241-51. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;205:6-12. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.178.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1164-72. doi:10.1093/eurjhf/hft083.
- Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73:115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
- Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):114-22. doi:10.1002/ehfj.820.
- Campodonico J, Nicoli F, Motta I, et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1639-46. doi:10.1093/eurjpc/zwaa112.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-9. doi:10.1056/NEJMoa1214865.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1958-66. doi:10.1001/jama.2017.5427.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125-33. doi:10.1002/ehfj.823.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95. doi:10.1002/ehfj.473.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1:4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
- Butler J, Gheorghide M, Kelkar A, et al. In-hospital worsening heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1104-13. doi:10.1002/ehf2.12195.
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242-54. doi:10.1002/ehfj.890.
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. doi:10.1002/ehfj.566.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1651-8. doi:10.1002/ehfj.1710.

36. Anker SD, Butler J, Khan MS, et al. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:2109-17. doi:10.1093/eurheartj/ehaa461.
37. European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic, version 3. 2020. https://ec.europa.eu/health/latest-updates/updated-document-guidance-management-clinical-trials-during-covid-19-coronavirus-pandemic-2022-02-10_en (04 February 2022).
38. Bagiella E, Bhatt DL, Gaudino M. The consequences of the COVID-19 pandemic on non-COVID-19 clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:342-5. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.041.
39. Jankowska EA, van der Meer P, Metra M, et al. Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose for iron deficiency following acute heart failure (AHF) in patients with previously diagnosed HF: a subgroup analysis of AFFIRM-AHF, European Heart Journal. *Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(1):54-5. doi:10.1093/ehjacc/zuab020.048.
40. Macdougall I, Jankowska EA, Metra M, et al. Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency following acute heart failure, according to baseline eGFR: a subgroup analysis of the AFFIRM-AHF trial. *Nephrology dialysis transplantation*. 2021;36(1):10:16-8. doi:10.1093/ndt/gfab133.001.
41. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
42. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi:10.1056/NEJMoa2025797.
43. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
44. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J*. 2021;42(31):3011-20. doi:10.1093/eurheartj/ehab234.
45. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in clinical trials and clinical care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2379-90. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.542.
46. Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova YuL, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2021;61(4):73-8. (In Russ.) Мареев Ю. В., Гиляревский С. Р., Беграмбекова Ю. Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73-8. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1639.



Нерешенные вопросы повышения физической активности после инфаркта миокарда

Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П.

В обзоре приведены результаты исследований, посвященных проблемам повышения эффективности использования рациональной физической активности, в рамках концепции комплексной вторичной профилактики инфаркта миокарда. Обсуждены аспекты недостаточной приверженности специалистов и пациентов к методам физической реабилитации; приведены возможные режимы безопасной физической активности в постинфарктном периоде и доступные способы ее мониторинга; описаны потенциальные характеристики физических тренировок с учетом исходной клинической тяжести и полноты реваскуляризации после перенесенного инфаркта миокарда; актуализирована потребность в социально-экономической, а также информационной поддержке государства и системы здравоохранения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, физическая активность, вторичная профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Седых Д. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Хрячкова О. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960,

Кривошапова К. Е. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Цыганкова Д. П. — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0001-6136-0518.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): md-sedih@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ФА — физическая активность, ФР — физическая реабилитация, ФТ — физические тренировки.

Рукопись получена 28.12.2021

Рецензия получена 24.01.2022

Принята к публикации 12.04.2022



Для цитирования: Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П. Нерешенные вопросы повышения физической активности после инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4828. doi:10.15829/1560-4071-2022-4828. EDN DROVUV

Unresolved issues of increasing physical activity after myocardial infarction

Sedykh D. Yu., Khryachkova O. N., Krivoshepova K. E., Tsygankova D. P.

The review presents the results of studies on the problems of increasing the efficiency of rational physical activity within the concept of comprehensive secondary prevention of myocardial infarction. The aspects of insufficient adherence of specialists and patients to rehabilitation methods were discussed; possible safe exercise modes after infarction and available monitoring methods were given. We also described the potential characteristics of physical training, taking into account the initial clinical severity and completeness of revascularization after myocardial infarction. In addition, the need for socio-economic, as well as informational support of the state and healthcare system has been updated.

Keywords: myocardial infarction, physical activity, secondary prevention.

Relationships and Activities: none.

Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Sedykh D. Yu.* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Krivoshepova K. E. ORCID: 0000-0003-2384-5682, Tsygankova D. P. ORCID: 0000-0001-6136-0518.

*Corresponding author:

md-sedih@mail.ru

Received: 28.12.2021 **Revision Received:** 24.01.2022 **Accepted:** 12.04.2022

For citation: Sedykh D. Yu., Khryachkova O. N., Krivoshepova K. E., Tsygankova D. P. Unresolved issues of increasing physical activity after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S2):4828. doi:10.15829/1560-4071-2022-4828. EDN DROVUV

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно >7 млн человек переносят инфаркт миокарда (ИМ), ассоциирующийся с высокими показателями смертности, инвалидизации, значимым социально-экономическим ущербом [1, 2]. Снижения летальных исходов после ИМ удалось достичь за счет оптимизации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий, расширения сети

центров с круглосуточной доступностью эндоваскулярных и кардиохирургических вмешательств, улучшения фармакотерапии хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) и сопутствующих заболеваний [1]. У 20–35% пациентов, переживших ИМ, следующие 5 лет сохраняется высокий риск новых ишемических событий (ИМ, инсультов, нестабильной стенокардии), в связи с чем актуальна проблема

совершенствования вторичной профилактики повторных коронарных катастроф [3].

В настоящее время после ИМ внимание акцентируется на оптимизации приверженности к прогнозу-лучшающей терапии (антитромботических, гипотензивных, липидснижающих препаратов), коррекции коморбидной патологии, менее востребованными остаются подходы к модификации образа жизни пациентов (изменения проатерогенных стереотипов питания; коррекция физической активности (ФА); нивелирование постинфарктных психологических расстройств; отказ от курения и избыточного употребления алкоголя; нормализация массы тела) [4]. Несмотря на высокую эффективность последних мероприятий после ИМ, врачи сталкиваются со сложностями реализации данного подхода, что связано с низкой информированностью пациентов о его положительном влиянии, недостаточностью доказательных данных по должной модификации жизни.

Первично в поведенческой коррекции постинфарктного периода следует рассматривать вопрос повышения ФА для борьбы с гиподинамией, ассоциированной с 6% кардиоваскулярных смертей [5, 6]. Росту гиподинамии способствуют урбанизация, роботизация труда и цифровизация современной жизни, между тем доказано, что в постинфарктном периоде благоприятно наращивание ФА, минимизируя иммобилизацию. Косвенным подтверждением этому является факт высокой госпитальной летальности при ИМ в 1950-х годах, когда пребывание пациентов в постельном режиме продолжалось до 34 сут. и повышало риск тромбоэмболических осложнений [7].

Несомненным является протективное действие повышения ФА при первичной профилактике в общей популяции, однако данные по вторичной профилактике ИМ немногочисленны и противоречивы [8, 9]. Регистр SWEDENEART-SEPHIA стал первым исследованием, оценившим влияние ФА на прогноз 22227 пациентов после ИМ [10]. Уровень ФА регистрировался пациентами на 6-10 нед. и 10-12 мес. после острого коронарного синдрома (ОКС). Выявлено, что по сравнению с малоподвижными пациентами, в группе постоянно активных пациентов (отношение рисков (ОР): 0,29, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,21-0,41), а также группах пациентов с повышенной ФА (ОР: 0,41, 95% ДИ: 0,31-0,55) и пониженной ФА (ОР: 0,56, 95% ДИ: 0,45-0,69) годовая смертность ниже. Пациенты с ИМ, повысившие за месяц ФА, имели показатели смертности ниже малоактивных больных, дальнейшее же амбулаторное увеличение ФА было благоприятно для выживаемости. Наибольший протективный эффект выявлен среди постоянно активных пациентов после ИМ, пациентов, увеличивших ФА за 6-10 нед.

при снижении фракции выброса левого желудочка (<40%) [10].

Согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с ИМ, необходимо до 2-6 нед. от ОКС начать умеренную дозированную контролируемую ФА с акцентом упражнений на выносливость [11]. В качестве целевой обозначается частота физических тренировок (ФТ) (по 2,5 ч каждая) не менее 3 раз в нед. (оптимально — ежедневно). Упражнения следует выполнять с постоянной интенсивностью или ее наращиванием при детренированности организма, а также при наличии сердечной недостаточности. Подбор ФА после ИМ необходимо проводить в медицинском учреждении с учетом результатов нагрузочных проб. Предпочтительным видом ФА при ИБС считается аэробная активность, однако это не исключает упражнений силовой направленности [12]. Формирование персонифицированного плана ФТ после ИМ возложено на мультидисциплинарные бригады (реабилитолог, врач лечебной физкультуры, физиотерапевт) [13].

Выполнение рекомендаций по ФА после ИМ сопряжено с рядом вопросов, требующих решения, в частности: врачи сомневаются в реальной эффективности ФА по прогностическому влиянию после ИМ; пациенты испытывают недоверие к физической реабилитации (ФР), что отражается в их низкой приверженности к этим методикам при самостоятельном выполнении; отсутствуют доступные стандартизированные способы контроля за режимом ФА пациента; нет утвержденных алгоритмов подбора режима ФА в постинфарктном периоде.

Цель настоящего обзора — представить актуальные научно-обоснованные взгляды на эффективный и безопасный режим ФА для оптимальной вторичной профилактики после ИМ, а также спорные и нерешенные вопросы ФР после ИМ.

Материал и методы

Поиск литературы по теме обзора осуществлен в базах данных Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), в полнотекстовой базе журналов издательства Wiley на платформе Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>) и издательства Elsevier (<https://www.sciencedirect.com/>), научной электронной библиотеке (elibrary.ru). В анализ включались источники с рисунка 1.

Ключевыми словами на русском языке в поиске являлись: физическая активность, инфаркт миокарда, повторные сердечно-сосудистые катастрофы, вторичная профилактика; на английском — physical activity, myocardial infarction, recurrent cardiovascular events, secondary prevention. Для повышения специфичности и ограничения чувствительности поиска использовался оператор “AND”. Поиск проводился и по литературе анализируемых статей.



Рис. 1. Блок-схема CONSORT.

Результаты и обсуждение

Увеличение ФА после ИМ — эффективный подход в улучшении мышечного метаболизма, вазодилатации и наращивании пикового потребления кислорода мышцами, включая миокард, что сопровождается положительным действием на сердечно-сосудистую систему (адаптивное, антиатерогенное и антиаритмическое) и на основные факторы кардиоваскулярного риска (дислипидемию, ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, психологический дистресс) [14] (табл. 1).

В исследованиях на животных уникальной особенностью ФА в постинфарктном периоде показано ингибирование процессов системного воспаления, перекисного окисления липидов, ремоделирования и фиброобразования миокарда, профилактики систолической дисфункции за счет прекодиционирования на молекулярном уровне, выраженного антиоксидантного и антиапоптотического эффектов [15, 16]. Kapusta J, et al. (2016) также определили наличие связи ФТ, выполняемых пациентами в постинфарктном периоде, с увеличением показателей сердечного выброса, ударного объема, сократимости миокарда, повышением толерантности к нагрузкам, снижением концентрации натрийуретического пептида, показав, что дезадаптивные изменения модифицируются по мере наращивания ФА после ИМ с дозозависимым эффектом ($p < 0,0001$) [17].

Несмотря на эффективность повышения ФА после ИМ, приверженность пациентов к ФР лимитируется множеством факторов, среди которых доминируют деструктивные поведенческие привычки пациентов (курение, нерациональное питание, депрессия, тревожность, выраженные личностные ха-

Таблица 1

Основные результаты

Исследования с рандомизацией пациентов в группы	
Kapusta A, et al. (n=90)	Влияние ФА на организм в постинфарктном периоде
Korzeniowska-Kubacka I, et al. (n=30)	
Marschner RA, et al. (n=24)	
Minges KE, et al. (n=3572)	Приверженность к увеличению ФА после ИМ
Khalid Z, et al. (n=36)	
Peersen K, et al. (n=1101)	
Scott AL, et al. (n=168916)	
Ferrari R, et al. (n=32954)	
Rodjer L, et al. (n=146)	Режимы эффективной и безопасной ФА в постинфарктном периоде
Lawler PR, et al. (n=6111)	
Flint K, et al. (n=329)	
Eser P, et al. (n=73)	
Nowak A, et al. (n=44)	
Yudi MB, et al. (n=206)	Мониторинг ФТ после ИМ
Ma L, et al. (n=78)	
Нерандомизированные исследования и обсервационные протоколы	
Wu Z, et al. (n=101510)	Влияние ФА на организм в постинфарктном периоде
Gorczyca AM, et al. (n=856)	
Schaun MI, et al. (n=12)	
Ejlertsen H, et al. (n=14223)	Приверженность к увеличению ФА после ИМ
Bäck M, et al. (n=21)	
Hambraeus K, et al. (n=51620)	
Mubanga M, et al. (n=181696)	
Lay S, et al. (n=157)	
Sakalaki M, et al. (n=200)	Режимы эффективной и безопасной ФА в постинфарктном периоде
Ter Hoeve N, et al. (n=135)	
Johnsen AM, et al. (n=9961)	
Barons MJ, et al. (n=2714)	
Hansen D, et al. (n=266)	
Eklblom O, et al. (n=948)	Мониторинг ФТ после ИМ
Tripp C, et al. (n=1952)	
Систематические обзоры и метаанализы	
Zhang H, et al. (n=1274)	Влияние ФА на организм в постинфарктном периоде
Anderson L, et al. (n=14486)	
Anderson L, et al. (n=76864)	Приверженность к увеличению ФА после ИМ
van Halewijn G, et al. (n=7691)	
Hannan AL, et al. (n=953)	Режимы эффективной и безопасной ФА в постинфарктном периоде
Hvas A, et al. (n=43)	

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ФА — физическая активность, ФТ — физические тренировки.

рактеристики), а также отсутствие информационной поддержки, понятной для пациента и его окружения [18–20].

Имеются данные о влиянии на постинфарктный комплаенс к ФА пола пациентов: женщины чаще мужчин характеризуются низкой ФА как до ИМ, так и после него [21]. В этом же исследовании показана связь недостаточной ФА с традиционными ИБС коморбидностями: сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением ($p < 0,05$). Tripp C, et al.

(2020) показали, что для приверженности к модификации ФА в течение первых 90 дней постинфарктного периода значимым выступает молодой возраст пациента [22]. В связи с этим понятно, что комплаенс к ФТ после ИМ нельзя рассматривать изолированно от тяжести перенесенного ИМ, резидуальной стенокардии, коморбидности и возраста пациента, а также своевременности, полноценности и эффективности реваскуляризации миокарда [23].

Влияние на формирование постинфарктной приверженности к увеличению ФА оказывают социально-экономические показатели среды обитания пациента. Согласно результатам проспективного наблюдения исследования PURE, исходно включавшего 163397 человек в возрасте 35–70 лет, проживающих в городских и сельских поселениях 17 стран с различными доходами, показано, что достижение целевой ФА (≥ 150 мин в нед. или ≥ 600 MET $\times$ мин в нед.) связано с экономическим благополучием государства. В странах с высоким и выше среднего уровнем доходов риск кардиоваскулярной смерти и развития ишемических событий в течение 6–9 лет при наличии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе был ниже при большей ФА за нед. [24]. Мощным фактором комплаенса к ФА пациентов с ИМ выступает наличие социальной поддержки (статус в браке; проживание с партнерами, детьми, внуками; владение домашними животными), что дополнительно мотивирует к ФТ после ОКС [25]. В регистре CLARIFY численностью 32954 пациента с ИБС, выявлено, что приверженность к ФА определяется географией проживания, где низкая ФА объяснялась сложностью климатических и экологических условий для ФТ ($p < 0,0001$) [26].

Важным в преодолении недостаточной приверженности и мотивации пациентов после ИМ к модификации жизни и ФА является доступность консультирования медицинскими специалистами. Такая практика в 22 странах Европейского Союза показала ответ на коррекцию образа жизни в постинфарктном периоде в 36,5% случаев [27]. В России изолированно от программ комплексной реабилитации оценка приверженности к ФА не проводилась, однако ее можно оценить как низкую, исходя из недостаточного комплаенса к общей ФР после ИМ [28]. Европейский подход к вторичной профилактике ИМ характеризуется внедрением цифрового сопровождения пациентов, в т.ч. в рамках ФТ с оценкой эффективности/безопасности режима. Пациент в течение реализации дистанционной программы остается максимально информированным представителями мультидисциплинарной команды [29]. Перспективными методиками стимуляции комплаенса к постинфарктному повышению ФА является проведение контролируемых групповых и индивидуальных занятий ФР при медицинских учреждениях, а также выдача по

рецепту врача субсидированных государством абонементов на посещение ФТ под контролем реабилитолога [29]. При этом снижение рисков повторных сердечно-сосудистых событий и смерти за счет повышения ФА позиционируется равнозначным при занятиях на дому и в медицинских организациях [30]. На сегодняшний день эпидемиологически безопасными (в контексте коронавирусной инфекции) являются дистанционные ФТ, показавшие лучший годовой комплаенс пациентов после ИМ [30, 31].

В качестве методик контроля двигательной активности постинфарктных пациентов могут применяться интерактивные образовательные приложения для мобильных телефонов и компьютеров, включающие дневники питания, учет фармакотерапии, данные акселерометрии пациента [32]. В ходе рандомизированных испытаний таких продуктов после ИМ получены противоречивые данные о прогностическом влиянии, в связи с чем их использование рекомендовано как альтернатива контролируемой реабилитации, когда последняя территориально недоступна [30, 33]. Опция удаленного контроля ФА после ИМ применима у пациентов с имплантированными устройствами, где мониторинг осуществляется с помощью встроенных акселерометров с обратным автоматическим оповещением [22, 32]. Дальнейшие исследования в области совершенствования мониторинга ФА, улучшения приверженности к ФТ, демонстрирующие роль государственной и общественной поддержки модификации ФА, имеют высокий научный и практический интерес. Еще одним аспектом, актуализирующим необходимость исследований ФА пациентов в постинфарктном периоде, является отсутствие алгоритмов подбора режимов ФТ с позиции их безопасности. Неопределенной остается форма аэробной ФА (профессиональная, бытовая, транспортная, рекреационная), наиболее влияющая на прогноз ИМ [33]. В одном исследовании показано отсутствие связи коронарных рисков при ИМ с высокой профессиональной ФА [34]. В другой работе отмечены преимущества рекреационной формы ФА в снижении смертности [35].

Спорен вопрос оптимальных сроков начала ФА после ИМ. Ряд авторов аргументируют преимущества отсроченного начала тренировочных программ ввиду ограничений двигательного режима, существующих в первые дни пребывания в стационаре с ИМ [36, 37]. Другие утверждают, что эффективным и безопасным является старт ФА в первую неделю ИМ в силу отсутствия у 81% пациентов соматических ограничений для ходьбы по коридору и упражнений на месте [38]. Более половины больных с ИМ находятся в гиподинамии из-за боязни расширять двигательную активность.

Неопределенной остается оптимальная интенсивность ФА после ИМ. Barons M, et al. (2015) определи-

ли протективный эффект в постинфарктном периоде для тренировок средней и высокой интенсивности [39]. В другой работе эффективными и безопасными после ИМ признаются 9-недельные тренировки умеренной интенсивности [40]. Иные авторы считают, что снижение риска повторных коронарных событий достигается с помощью дозированного наращивания интенсивности ФА от легкой к умеренной, от умеренной к высокой за год от ИМ. При этом гендерные и клинические ограничения результатов не указываются [41].

Нет сомнений, что аэробная ФА (продолжительные динамические и ритмичные нагрузки с вовлечением групп больших мышц) благоприятно влияет на течение ИБС и постинфарктного периода, улучшает качество жизни [42]. Определены положительные эффекты ходьбы и бега при проведении амбулаторной реабилитации ИМ в отношении увеличения толерантности к физической нагрузке [43]. В этом же исследовании показано улучшение прогноза после ИМ у пациентов, самостоятельно занимавшихся ФА в виде езды на велосипеде, работы по дому и в саду, скандинавской ходьбы, танцев, лыж, катания на коньках, гребли или плавания [43]. Определено, что ходьба свыше 30 мин в день независимо от темпа ассоциировалась со снижением смертности на 29% в течение 14 лет после ИМ [42, 43]. В постинфарктном периоде благоприятно дополнение аэробных тренировок упражнениями с отягощением для конечностей, улучшающих потребление кислорода и результаты теста 6-мин ходьбы ($p=0,003$ и $0,003$, соответственно), а также ФТ с подвесной системой [44, 45].

При подборе постинфарктному пациенту программы модификации ФА немаловажно определить ее продолжительность. В исследовании Eklom O, et al. (2015) снижение частоты неблагоприятных исходов в постинфарктном периоде может достигаться при проведении регулярных ФТ в режиме двух и более сеансов упражнений в нед. продолжительностью не менее 30 мин в течение года. Однако авторы отмечают субъективность результатов в силу использования опросников самооценки объема ФА, а не объективных измерений [46]. Экспериментальные исследования мышей с ИМ и систолической дисфункцией показали, что эффективной в восстановлении насосной функции миокарда является редуцированная до 15 мин ФА на протяжении 3 мес. Marschner R, et al. (2019) показали оптимальную с позиции приверженности постинфарктных больных продолжительность ФР равную 3 мес. [47]. При этом имеются другие результаты, оценивающие эффективность увеличения ФА после ИМ. В работе Hvas A, et al. (2018) обращается внимание на возможность негативного влияния на агрегационную функцию тромбоцитов продолжительной ФА, совершаемой в течение 20 нед. после ИМ [48].

Исследования Hansen D, et al. (2010) и Sakalaki M, et al. (2019) показали, что долгосрочные программы ФТ (свыше 2 лет) после ИМ дают менее оптимистичные результаты, чем программы первых 12 мес., за счет снижения комплаентности пациентов, что ассоциируется с повышением риска смерти и повторных госпитализаций [49, 50]. В связи с этим планируя длительные курсы повышения ФА, необходимо учитывать готовность пациентов долгосрочно следовать рекомендациям реабилитационной команды.

Анализ вышеуказанных проблем позволил алгоритмизировать задачи в рамках амбулаторного постинфарктного повышения ФА. Первично лечащему врачу рекомендуется проводить оценку толерантности пациента к ФА после: опрос, осмотр, оценка гемодинамики, анализ результатов электрокардиографии, велоэргометрии или тредмил-теста, теста 6-мин ходьбы, кардиопульмонального тестирования. Далее мультидисциплинарно обсуждать пациента: определять показания и противопоказания к ФТ; подбирать программу повышения ФА с учетом суточных бытовых, досуговых, транспортных и профессиональных физических нагрузок, клинического статуса, коморбидности, проявлений “хрупкости”, полноты реваскуляризации миокарда. В последующем включать пациента в бесплатные программы индивидуальных и групповых ФТ длительностью не <12 мес. после ИМ (контролируемых очно или с цифровым сопровождением). Редуцирование сроков до 3-6 мес. производить только при высоком риске неблагоприятных исходов. Требуется осуществлять мониторинг ФА (личный контроль медицинским работником, опросы, дистанционная акселерометрия): оценка приверженности к ФТ; анализ регулярности (целевой уровень 3-5 дней в нед. или ежедневно продолжительностью не <30 мин), дозированной и этапности в расширении двигательного режима (подготовительный, основной, поддерживающий), ступенчатости в наращивании объема и интенсивности (от минимальной — к средней, от средней — к высокой) ФА в соответствии с функциональными возможностями организма, достигнутыми к выписке из стационара. Следует проводить консультативную и мотивационную работы по вопросам постинфарктного повышения ФА в рамках обучающих школ для пациентов, а профессиональным медицинским сообществом популяризировать положительные эффекты здорового образа жизни и ФТ. Одним из путей стимулирования использования ресурса ФТ после ИМ рассматривать включение программ повышения ФА в стандарт медицинской помощи при ОКС, ИБС и хронической сердечной недостаточности, с финансовым поощрением пациентов, успешно освоивших ФР, со стороны государства или фондов медицинского страхования.

Для повышения приверженности врачей к программам постинфарктной ФР необходимо транслировать результаты наблюдательных регистровых ис-

следований оценки ФА у пациентов с ИМ, а также проводить рандомизированные сравнения стандартного амбулаторного ведения пациентов с контролируемыми методами ФТ.

Заключение

Несмотря на доказанную роль гиподинамии в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в реальной клинической практике у пациентов после ИМ использование врачами методов повышения ФА для вторичной профилактики остается недостаточным и вследствие этого является ма-

лоэффективной методикой для улучшения качества жизни и прогноза после ОКС. Преодоление барьеров к увеличению ФА в постинфарктном периоде должно осуществляться при социально-экономической и информационной поддержке государства, системы здравоохранения путем разработки и внедрения доступных программ ФТ, с возможностями контроля достижения целевой ФА.

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

Литература/References

- Johansson S, Rosengren A, Young K, et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:53. doi:10.1186/s12872-017-0482-9.
- Kontsevaya AV, Bates K, Goryachkin EA, et al. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(4):474-87. (In Russ.) Концевая А. В., Бейтс К., Горячкин Е. А. и др. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(4):474-87. doi:20996/1819-6446-2018-14-4-474-487.
- Barbarash OL, Sedykh DY, Gorbunova EV. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Russian Heart Journal.* 2017;16(1):10-50. (In Russ.) Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2017;16(1):10-50. doi:10.18087/rhj.2017.1.2280.
- Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1994-2006. doi:10.1177/2047487316663873.
- Wu Z, Huang Z, Wu Y, et al. Sedentary time, metabolic abnormalities, and all-cause mortality after myocardial infarction: A mediation analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(1):96-104. doi:10.1177/2047487318804611.
- Dumith SC, Hallal PC, Reis RS, et al. Worldwide prevalence of physical inactivity and its association with human development index in 76 countries. *Prev Med.* 2011;53(1-2):24-8. doi:10.1016/j.ypmed.2011.02.017.
- Aronov DM. Rehabilitation of patients who have suffered a myocardial infarction at the dispensary-polyclinic stage. Methodological recommendations. Moscow, Ministry of Health of the USSR, 1983. (In Russ.) Аронов Д. М. Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда на диспансерно-поликлиническом этапе. Методические рекомендации. Москва, МЗ СССР, 1983.
- Piepoli MF, Hoes AW, Brotons C, et al. Main messages for primary care from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Gen Pract.* 2018;24:51-6. doi:10.1080/13814788.2017.1398320.
- Gorczyca AM, Eaton CB, LaMonte MJ, et al. Change in physical activity and sitting time after myocardial infarction and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative-Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005354. doi:10.1161/JAHA.116.005354.
- Hambraeus K, Tyden P, Lindahl B. Time trends and gender differences in prevention guideline adherence and outcome after myocardial infarction: data from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:340-8. doi:10.1177/2047487315585293.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Hansen D, Rovelo Ruiz G, Doherty P, et al. Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:682-91. doi:10.1177/2047487318760888.
- Adams V, Linke A. Impact of exercise training on cardiovascular disease and risk. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(4):728-34. doi:10.1016/j.bbdis.2018.08.019.
- Schaun MI, Motta LL, Teixeira R, et al. Preventive Physical Training Partially Preserves Heart Function and Improves Cardiac Antioxidant Responses in Rats After Myocardial Infarction Preventive Physical Training and Myocardial Infarction in Rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2017;27(3):197-203. doi:10.1123/ijnsn.2016-0300.
- Moraes-Silva IC, Rodrigues B, Coelho-Junior HJ, et al. Myocardial Infarction and Exercise Training: Evidence from Basic Science. *Adv Exp Med Biol.* 2017;999:139-53. doi:10.1007/978-981-10-4307-9_9.
- Kapusta A, Pawlicki L, Irzmański R. The use of controlled physical training in patients with acute coronary syndrome treated with intervention — assessment of effects on biochemical parameters and functional myocardial. *Pol Merkurius Lekarski.* 2016;40(240):351-6.
- Peersen K, Otterstad JE, Sverre E, et al. Medical and Psychosocial Factors Associated With Low Physical Activity and Increasing Exercise Level After a Coronary Event. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):35-40. doi:10.1097/HCR.0000000000000399.
- Bäck M, Caldenius V, Svensson L, et al. Perceptions of Kinesiophobia in Relation to Physical Activity and Exercise After Myocardial Infarction: A Qualitative Study. *Phys Ther.* 2020;100(12):2110-9. doi:10.1093/ptj/pzaa159.
- Korzeniowska-Kubacka I, Bilińska M, Piotrowska D, et al. The impact of exercise-only-based rehabilitation on depression and anxiety in patients after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017;16(5):390-6. doi:10.1177/1474515116682123.
- Minges KE, Strait KM, Owen N, et al. Gender differences in physical activity following acute myocardial infarction in adults: A prospective, observational study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(2):192-203. doi:10.1177/2047487316679905.
- Tripp C, Burch AE, Erath JW, et al. Physical Activity in Adults With Wearable Cardioverter Defibrillators in the Post-Myocardial Infarction Period. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(3):164-6. doi:10.1097/HCR.0000000000000454.
- Zhang H, Chang R. Effects of Exercise after Percutaneous Coronary Intervention on Cardiac Function and Cardiovascular Adverse Events in Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sports Sci Med.* 2019;18(2):213-22.
- Scott AL, Weihong H, Sumathy R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet.* 2017;390:2643-54. doi:10.1016/S0140-6736(17)31634-3.
- Mubanga M, Byberg L, Egenvall A, et al. Dog Ownership and Survival After a Major Cardiovascular Event: A Register-Based Prospective Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(10):e005342. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005342.
- Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, et al. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(8):1056-65. doi:10.1177/2047487314547652.
- Ögmundsdóttir Michélsen H, Sjölin I, Schlyter M, et al. Cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction in Sweden - evaluation of programme characteristics and adherence to European guidelines: The Perfect Cardiac Rehabilitation (Perfect-CR) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(1):18-27. doi:10.1177/2047487319865729.
- Larina VN, Akhmatova FD, Arakelov SE, et al. Modern strategies for cardiac rehabilitation after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Kardiologiya.* 2020;60(3):111-8. (In Russ.) Ларина В. Н., Ахматова Ф. Д., Аракелов С. Э. и др. Современные стратегии кардиореабилитации после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология.* 2020;60(3):111-8. doi:10.18087/cardio.2020.3.n546.
- Rodger L, Jonsdottir I, Borjesson M. Physical activity on prescription (PAP): self-reported physical activity and quality of life in a Swedish primary care population, 2-year follow-up. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34:443-52. doi:10.1080/02813432.2016.1253820.
- Ter Hoeve N, Sunamura M, van Geffen ME, et al. Changes in physical activity and sedentary behavior during cardiac rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98:2378-84. doi:10.1016/j.apmr.2017.05.008.
- Ma L, Xiong X, Yan L, et al. Home-based exercise is associated with improved cardiac functional performance in patients after acute myocardial infarction. *J Int Med Res.* 2020;48(12):300060520977637. doi:10.1177/0300060520977637.

32. Yudi MB, Clark DJ, Tsang D, et al. SMARTphone-based, early cardiac REHAbilitation in patients with acute coronary syndromes [SMART-REHAB Trial]: a randomized controlled trial protocol. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):170. doi:10.1186/s12872-016-0356-6.
33. Johnsen AM, Alfredsson L, Knutsson A, et al. Association between occupational physical activity and myocardial infarction: a prospective cohort study. *BMJ.* 2016;6:012692. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f55e09.
34. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.
35. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162(571-584):e2. doi:10.1016/j.ahj.2011.07.017.
36. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;232:294-303. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.125.
37. Anderson L, Brown JP, Clark AM, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD008895. doi:10.1002/14651858.CD008895.pub3.
38. Lay S, Bernhardt J, West T, et al. Is early rehabilitation a myth? Physical inactivity in the first week after myocardial infarction and stroke. *Disabil Rehabil.* 2016;38(15):1493-9. doi:10.3109/09638288.2015.1106598.
39. Barons MJ, Turner S, Parsons N, et al. Fitness predicts long-term survival after a cardiovascular event: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2015;5:e007772. doi:10.1136/bmjopen-2015-007772.
40. Hannan AL, Hing W, Simas V, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med.* 2018;9:1-17. doi:10.2147/OAJSM.S150596.
41. Eser P, Jaeger E, Marcin T, et al. Acute and chronic effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on heart rate and its variability after recent myocardial infarction: A randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;101444. doi:10.1016/j.rehab.2020.09.008.
42. Ejlersen H, Andersen ZJ, von Euler-Chelpin MC, et al. Prognostic impact of physical activity prior to myocardial infarction: Case fatality and subsequent risk of heart failure and death. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(10):1112-9. doi:10.1177/2047487317702046.
43. Flint K, Kennedy K, Arnold SV, et al. Slow Gait Speed and Cardiac Rehabilitation Participation in Older Adults After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(5):e008296. doi:10.1161/JAHA.117.008296.
44. Khalid Z, Farheen H, Tariq MI, et al. Effectiveness of resistance interval training versus aerobic interval training on peak oxygen uptake in patients with myocardial infarction. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(8):1194-8.
45. Nowak A, Morawiec M, Gabrys T, et al. Effectiveness of Resistance Training with the Use of a Suspension System in Patients after Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5419. doi:10.3390/ijerph17155419.
46. Ekblom O, Ekblom-Bak E, Bolam KA, et al. Concurrent and predictive validity of physical activity measurement items commonly used in clinical settings — data from SCAPIS pilot study. *BMC Public Health.* 2015;15:978. doi:10.1186/s12889-015-2316-y.
47. Marschner RA, Banda P, Wajner SM, et al. Short-term exercise training improves cardiac function associated to a better antioxidant response and lower type 3 iodothyronine deiodinase activity after myocardial infarction. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222334. doi:10.1371/journal.pone.0222334.
48. Hvas A, Neergaard-Petersen S. Influence of Exercise on Platelet Function in Patients with Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(8):802-12. doi:10.1055/s-0038-1673618.
49. Hansen D, Dendale P, Raskin A, et al. Long-term effect of rehabilitation in coronary artery disease patients: randomized clinical trial of the impact of exercise volume. *Clin Rehabil.* 2010;24:319-27. doi:10.1177/0269215509353262.
50. Sakalaki M, Barywani S, Rosengren A, et al. Determinants of suboptimal long-term secondary prevention of acute myocardial infarction: the structural interview method and physical examinations. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):243. doi:10.1186/s12872-019-1238-5.

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.

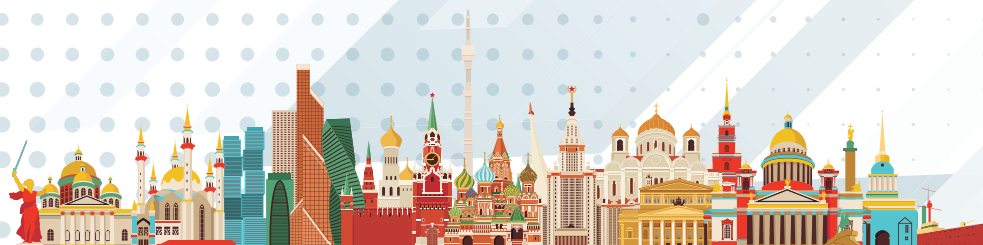


Отсканируй QR-код — это наш сайт



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



27–28 МАЯ 2022 ГОДА | РЯЗАНЬ

10 ИЮНЯ 2022 ГОДА | ИРКУТСК

7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ