

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Исследование ПРИОРИТЕТ-ХСН:
обоснование, цели и дизайн исследования

Прогнозирование ранней смертности после
имплантации кардиовертера-дефибриллятора
с целью первичной профилактики ВСС:
фокус на трансторакальную эхокардиографию

Прогнозирование частоты развития ХБП
у пациентов с ИМ и острым повреждением почек

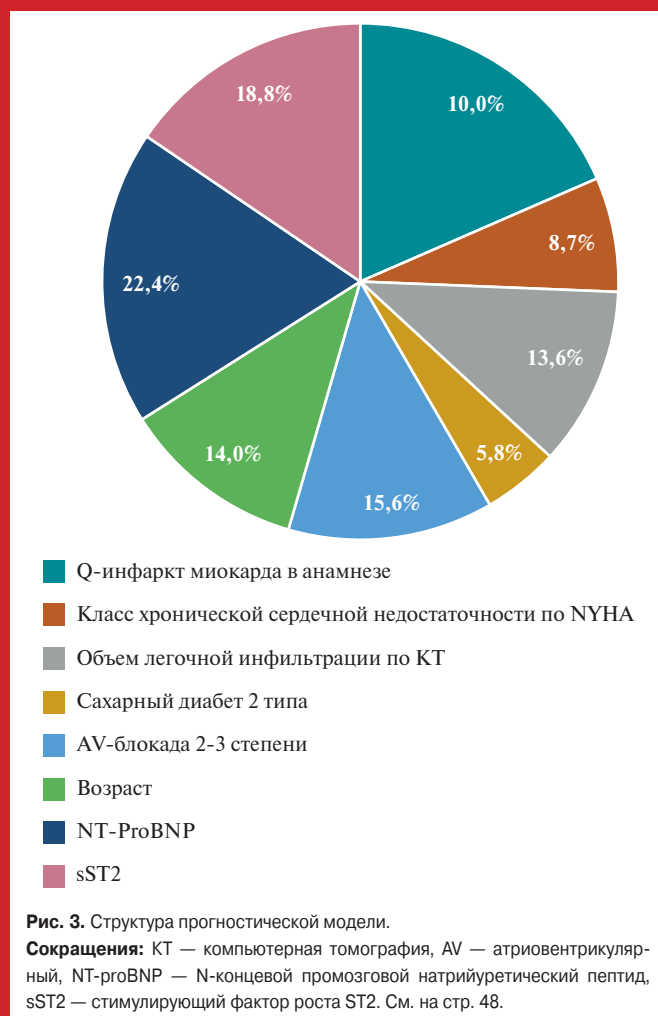
Прогнозирование внутригоспитальной летальности
у больных острым ИМпСТ после ЧКВ

Прогностическое значение биомаркеров
у больных постинфарктной ХСН, после COVID-19

Маркеры воспаления у пациентов
с коронарной микроваскулярной дисфункцией

Возможности использования экспресс-тестов
NT-proBNP и sST2 у пациентов с острым ИМ

Правожелудочковая дисфункция как предиктор
осложнений в кардиохирургии левых пороков
сердца



В ФОКУСЕ:

Прогнозирование и диагностика



Способствует:

- Увеличению времени выполнения физической нагрузки и всех показателей нагрузочных проб¹
- Снижению частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда¹
- Снижению числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН¹



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа:** Антиангинальное средство. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы:** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью:** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанным с функцией синусового узла, во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникает симптом, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая печеночная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; гипертоническая дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотик группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. Не рекомендовано: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации:** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие:** Очень часто: изменения световосприятия (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, АВ-блокада I степени; желудочно-кишечная экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Не часто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, слезы, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка:** Фармакологическое действие. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-ионного узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиаритмическую и антиангинальную эффективность. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПБК/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационный номер: ЛС-000885 от 13.04.2018.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.rosccardio.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.rosccardio.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

Подписано в печать: 05.07.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (6) 2023

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

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

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

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

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

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

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

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

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н., профессор

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

Instructions for authors:

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

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (6) 2023

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamiatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

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

ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕГИСТРЫ

Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллевадьде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Звартау Н. Э., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Барбараш О. Л., Виноградова Н. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Космачева Е. Д., Невзорова В. А., Рейтблат О. М., Соловьева А. Е., Зорина Е. А.
Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (PRIORITET-XCH): обоснование, цели и дизайн исследования

STUDIES AND REGISTERS

7 Shlyakhto E. V., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Zvartau N. E., Kobalava Zh. D., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Barbarash O. L., Vinogradova N. G., Duplyakov D. V., Zhironov I. V., Kosmacheva E. D., Nevzorova V. A., Reitblat O. M., Solovieva A. E., Zorina E. A.
Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А.

Прогнозирование ранней смертности после имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти: фокус на трансторакальную эхокардиографию

Демчук О. В., Сукманова И. А.

Прогнозирование частоты развития хронической болезни почек у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г., Куksин Н. С., Кокарев Е. А., Котельников В. Н., Рублев В. Ю.

Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Калашникова Н. М., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Чистякова М. В., Бальжитов Б. Т.

Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию

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

Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне неструктурного поражения коронарных артерий

Рябов В. В., Кручинкина Е. В., Вышлов Е. В., Гусакова А. М., Аникина Д. В., Пантелеев О. О., Марголис Н. Ю., Суслова Т. Е.

Возможности использования экспресс-тестов NT-proBNP и sST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда

PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS

ORIGINAL ARTICLES

15 Ilov N. N., Stompel D. R., Boytsov S. A., Palnikova O. V., Nechepurenko A. A.
Prediction of early mortality after cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death: focus on transthoracic echocardiography

24 Demchuk O. V., Sukmanova I. A.
Predicting the incidence of chronic kidney disease in patients with myocardial infarction and acute kidney injury

31 Geltser B. I., Shakhgelyan K. I., Domzhalov I. G., Kuksin N. S., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N., Rublev V. Yu.
Prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

40 Kalashnikova N. M., Zaitsev D. N., Govorin A. V., Chistyakova M. V., Balzhitov B. T.
Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection

50 Kop'eva K. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Smorgon A. V., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V.
Significance of inflammation markers in patients with coronary microvascular dysfunction and non-obstructive coronary artery disease

59 Ryabov V. V., Kruchinkina E. V., Vyshlov E. V., Gusakova A. M., Anikina D. V., Panteleev O. O., Margolis N. Yu., Suslova T. E.
Potential of NT-proBNP and sST2 rapid tests in patients with acute myocardial infarction

Федорина М. А., Давыдкин И. Л., Германова О. А.
Стресс тест с физической нагрузкой: особенности гемодинамики и кинетики сонных артерий при стенозах атеросклеротического генеза

Голухова Е. З., Сливнева И. В., Скопин И. И.,
Фарулова И. Ю., Пирушкина Ю. Д., Мурысова Д. В.,
Марапов Д. И., Волковская И. В.
Правожелудочковая дисфункция в качестве предиктора осложнений в кардиохирургии левых пороков сердца

Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В.
Влияние синдрома старческой астении на риск развития инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий

Чистякова М. В., Говорин А. В., Мудров В. А.,
Калинкина Т. В., Медведева Н. А., Кудрявцева Я. В.
Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю.,
Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И.,
Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А.
Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией

65 Fedorina M. A., Davydkin I. L., Germanova O. A.
Stress test with physical activity: features of hemodynamics and kinetics of carotid arteries in atherosclerotic stenosis

71 Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Skopin I. I.,
Farulova I. Yu., Pirushkina Yu. D., Murysova D. V.,
Marapov D. I., Volkovskaya I. V.
Right ventricular dysfunction as a predictor of complicated course in left heart surgery

83 Turusheva A. V., Kotovskaya Yu. V., Frolova E. V.
Effect of frailty syndrome on the risk of myocardial infarction and atrial fibrillation

89 Chistyakova M. V., Govorin A. V., Mudrov V. A.,
Kalinkina T. V., Medvedeva N. A., Kudryavtseva Ya. V.
Changes in cardiac hemodynamic parameters in patients after COVID-19

95 Lichikaki V. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu.,
Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Solonskaya E. I.,
Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A.
Features of coronary pathology and its relationship with myocardial fibrosis markers in patients with resistant hypertension

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

ENDOVASCULAR SURGERY

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В.
Выбор сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени при метастазах в печени. Место искусственного кровообращения. Обзор литературы

101 Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Y. V.
Vascular access for isolated hepatic perfusion in liver metastases. Place of artificial circulation. Literature review

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н.,
Лутова В. О., Попова Е. А.
Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса

108 Nedogoda S. V., Salasyuk A. S., Barykina I. N., Lutova V. O.,
Popova E. A.
Clinical and economic analysis of empagliflozin therapy in patients with heart failure across the ejection fraction range

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Гоголашвили Н. Г.
Статиноterapia в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности

119 Gogolashvili N. G.
Moderate-intensity statin therapy. Efficacy and safety issues



Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования

Шляхто Е. В.¹, Беленков Ю. Н.², Бойцов С. А.³, Виллеальде С. В.¹, Галявич А. С.⁴, Глезер М. Г.², Звартау Н. Э.¹, Кобалава Ж. Д.⁵, Лопатин Ю. М.⁶, Мареев В. Ю.⁷, Терещенко С. Н.³, Фомин И. В.⁸, Барбараш О. Л.⁹, Виноградова Н. Г.⁷, Дупляков Д. В.¹⁰, Жиров И. В.³, Космачева Е. Д.¹¹, Невзорова В. А.¹², Рейтблат О. М.¹³, Соловьева А. Е.¹, Зорина Е. А.¹⁴

Сердечная недостаточность (СН) является глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на успехи в разработке эффективных методов лечения пациентов с СН, заболеваемость и смертность от данного заболевания остаются высокими, а прогноз — неблагоприятным. Тем не менее имеется потенциал улучшения исходов у пациентов с СН при применении современной болезнью-модифицирующей терапии. Планирование потребностей и ресурсов, оценка эффективности оказания помощи пациентам с СН в реальной клинической практике требуют качественных эпидемиологических данных. Ранее выполненные российские наблюдательные исследования СН характеризовались относительно небольшим размером выборки, включением пациентов только в одном или нескольких регионах, строгими критериями отбора, одномоментным дизайном или коротким периодом наблюдения. Представлены обоснование и дизайн всероссийского проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования "ПРИОРИТЕТ-ХСН", включившего 20 тыс. пациентов с хронической СН на всей территории Российской Федерации. Главные цели исследования: у амбулаторных пациентов с СН в Российской Федерации (1) описать исходные клинические и демографические характеристики и (2) охарактеризовать рутинную терапию и оценить соответствие лечения СН со сниженной фракцией выброса действующим клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, распространенность, регистр, квадротерапия.

Отношения и деятельность. Исследование проводится при поддержке компании ООО "АстраЗенка Фармасыютикалз".

ID исследования: ClinicalTrials.gov — NCT04709263.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГАУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Казань; ⁵ФГАУ ВО РУДН, Москва; ⁶ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; ⁷ФГБОУ ВО МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ⁸ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород; ⁹ФГБНУ КПССЗ, Кемерово; ¹⁰ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ¹¹ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ¹²ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток; ¹³ГБУЗ ТО ОКБ № 1 Минздрава России, Тюмень; ¹⁴ООО "АстраЗенка Фармасыютикалз", Москва, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, Генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Беленков Ю. Н. — д.м.н., академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Бойцов С. А. — д.м.н., академик РАН, Генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Виллеальде С. В.* — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-

0995-1924, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. Генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Мареев В. Ю. — д.м.н., профессор, зам. проректора, ORCID: 0000-0002-7285-2048, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Фомин И. В. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Барбараш О. Л. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Виноградова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Дупляков Д. В. — д.м.н., директор НИИ кардиологии, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Рейтблат О. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-9407-5497, Соловьева А. Е. — к.м.н., зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Зорина Е. А. — руководитель терапевтического направления, ORCID: нет.

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

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 06.05.2023

Рецензия получена 15.05.2023

Принята к публикации 14.06.2023



Для цитирования: Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллеальде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Звартау Н. Э., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Барбараш О. Л., Виноградова Н. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Космачева Е. Д., Невзорова В. А., Рейтблат О. М., Соловьева А. Е., Зорина Е. А. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5456. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456. EDN LKSHVP

Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study

Shlyakhto E. V.¹, Belenkov Yu. N.⁵, Boytsov S. A.³, Villevalde S. V.¹, Galyavich A. S.⁴, Glezer M. G.², Zvartau N. E.¹, Kobalava Zh. D.⁵, Lopatin Yu. M.⁶, Mareev V. Yu.⁷, Tereshchenko S. N.³, Fomin I. V.⁸, Barbarash O. L.⁹, Vinogradova N. G.⁷, Duplyakov D. V.¹⁰, Zhironov I. V.³, Kosmacheva E. D.¹¹, Nevzorova V. A.¹², Reitblat O. M.¹³, Solovieva A. E.¹, Zorina E. A.¹⁴

Heart failure (HF) is a global health problem. Despite advances in the development of effective treatments for patients with heart failure, morbidity and mortality from remain high, and the prognosis is poor. However, there is potential to improve outcomes in HF patients with current disease-modifying therapy. Planning needs and resources, assessing the effectiveness of care for HF patients in clinical practice requires high-quality epidemiological data. Previously performed Russian observational studies of HF were characterized by relatively small sample sizes, inclusion of patients in only one or a few regions, strict selection criteria, single-stage design, or short follow-up. The rationale and design of the all-Russian prospective observational multicenter registry study "PRIORITET-CHF", which included 20000 patients with HF throughout the Russian Federation, is presented. The main aims of the study are to (1) describe baseline clinical and demographic characteristics in outpatients with HF in the Russian Federation and (2) characterize routine therapy and evaluate the compliance of treatment for HF with reduced ejection fraction with current clinical guidelines.

Keywords: heart failure, prevalence, register, quadruple therapy.

Relationships and Activities. The study is supported by OOO AstraZeneca Pharmaceuticals.

Trial ID: ClinicalTrials.gov — NCT04709263.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁶Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁷Medical Research and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁸Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ⁹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ¹⁰Samara State Medical University, Samara;

¹¹S. V. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ¹²Vladivostok State Medical University, Vladivostok; ¹³Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen; ¹⁴OOO AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Villevalde S. V.* ORCID: 0000-0001-7652-2962, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Mareev V. Yu. ORCID: 0000-0002-7285-2048, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Zhironov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Reitblat O. M. ORCID: 0000-0002-9407-5497, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zorina E. A. ORCID: none.

*Corresponding author:
villevaldes@mail.ru

Received: 06.05.2023 **Revision Received:** 15.05.2023 **Accepted:** 14.06.2023

For citation: Shlyakhto E. V., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Zvartau N. E., Kobalava Zh. D., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Barbarash O. L., Vinogradova N. G., Duplyakov D. V., Zhironov I. V., Kosmacheva E. D., Nevzorova V. A., Reitblat O. M., Solovieva A. E., Zorina E. A. Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5456. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456. EDN LKSHVP

Сердечная недостаточность (СН) является одной из ведущих кардиологических проблем, которая носит глобальный характер, затрагивая >64 млн человек во всем мире [1]. В течение жизни СН развивается у каждого пятого человека [2]. При этом, несмотря на последние успехи в разработке эффективных медикаментозных и аппаратных методов лечения пациентов с СН, заболеваемость и смертность от данного заболевания остаются высокими, а прогноз — неблагоприятным: пятилетняя выживаемость пациентов с СН составляет приблизительно 50%, что сравнимо с некоторыми часто встречающимися онкологическими заболеваниями [3, 4].

В Российской Федерации (РФ) с 1998 по 2014 гг отмечено удвоение количества пациентов с СН с 4,9% до 10,2%, причем данный рост произошел преимущественно за счет пациентов с тяжелой СН III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) [5]. Среднегодовой уровень смертности пациентов с СН

в РФ составляет 6%, что в 10 раз выше такового в общей популяции [6].

Помимо неблагоприятного прогноза жизни СН характеризуется также значительным бременем госпитализаций. Так, по данным крупного шведского регистра, пациенты с СН имеют в 2-5 раз более высокий риск госпитализации и в среднем находятся в стационаре приблизительно в 4 раза дольше по сравнению с пациентами без СН [7]. С увеличением числа госпитализаций пациентов с СН срок между ними сокращается, и значительная часть госпитализаций приходится на последний год их жизни [8, 9]. В российском исследовании ОРАКУЛ-РФ частота повторных госпитализаций и смерти в течение одного года после выписки из стационара достигала 63,4% [10].

Значительное бремя госпитализаций пациентов с СН сопряжено с огромными финансовыми затратами. В США расходы на лечение пациентов с СН составляют 1-2% от всех расходов на здравоохра-

нение, при этом около половины этих затрат уходит на стационарное лечение таких пациентов [11]. В Японии, по данным наблюдательного исследования, доля расходов на оказание помощи в стационаре достигает 67,2% от общих затрат на лечение пациентов с СН [9].

Таким образом, высокая распространенность СН в РФ наряду с высоким риском неблагоприятных событий среди пациентов с СН ассоциирована с высокой нагрузкой на систему здравоохранения, значительными социальными и экономическими потерями [12].

Тем не менее имеется потенциал снижения смертности и улучшения исходов у пациентов с СН при применении современной болезнь-модифицирующей терапии. По данным непрямого сравнительного анализа трех рандомизированных контролируемых исследований EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF, у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНнФВ) назначение квадротерапии (комбинации бета-блокатора, антагониста минералокортикоидных рецепторов, ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) по сравнению со стандартной терапией (ингибитором ангиотензинпревращающего фермента либо блокатором рецепторов ангиотензина в комбинации с бета-блокатором) приводит к существенному снижению частоты наступления первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу СН с отношением рисков (ОР) 0,38 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,30-0,47), а также к снижению риска отдельных ее компонентов и общей смертности. Кроме того, назначение квадротерапии по сравнению со стандартной терапией позволяет потенциально увеличить ожидаемую продолжительность жизни пациентов с СНнФВ от 1,4 года (для 80-летнего пациента) до 6,3 года (для 55-летнего пациента) [13]. Эти данные были подтверждены результатами крупного систематического обзора и сетевого метаанализа, включившего 75 клинических исследований и 95444 пациента. По результатам данной работы, квадротерапия наиболее эффективно среди всех комбинаций препаратов для лечения СН снижала общую смертность (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,31-0,49) и продлевала жизнь 70-летнего пациента в среднем на 5,0 (95% ДИ: 2,5-7,5) лет по сравнению с отсутствием терапии [14].

В настоящее время также активно разрабатываются и совершенствуются системы оказания помощи пациентам с СН [15, 16]. Планирование потребностей и ресурсов, оценка эффективности использования инновационных стратегий в реальной клинической практике требуют качественных эпидемиологических данных.

Наблюдательное регистровое исследование может служить мощным инструментом для сбора данных о течении хронического заболевания; для изучения факторов, влияющих на прогноз и качество жизни; описания имеющихся тенденций в лечении, в т.ч. для оценки соответствия проводимого обследования и терапии клиническим рекомендациям и критериям качества медицинской помощи¹.

Однако выполненные ранее в РФ наблюдательные исследования проводились только в одном или нескольких регионах и характеризовались относительно небольшими размерами выборки, строгими критериями включения (например, пациенты, получавшие определенный вид терапии, только госпитализированные, в возрасте старше 65 лет и т.д.), одномоментным дизайном или коротким периодом наблюдения [10, 17-20]. Имеющиеся данные о лечении амбулаторных пациентов с СН, в т.ч. с СНнФВ и СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, немногочисленны и противоречивы [20].

В РФ отсутствуют крупные регистры, включающие пациентов из всех регионов страны, или базы данных регулярного наблюдения пациентов с СН, что не позволяет получать исчерпывающие эпидемиологические данные об этом заболевании, в т.ч. о его осложнениях и сопутствующей патологии. Также не проводится систематический сбор данных о подходах к лечению.

Было спланировано и инициировано Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации — "ПРИОРИТЕТ-ХСН" (номер в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov — NCT04709263).

Первичные цели исследования:

1. Описать исходные клинические и демографические характеристики амбулаторных пациентов с СН в РФ;

2. Охарактеризовать рутинную терапию, используемую у амбулаторных пациентов с СН в РФ, и оценить соответствие лечения пациентов с СНнФВ действующим рекомендациям [21].

Вторичная цель исследования: установить связь клинических характеристик и проводимой терапии амбулаторных пациентов с СН с клиническими исходами в течение 12-мес. периода наблюдения в общей совокупности пациентов и в подгруппах, выделенных на основании следующих факторов:

— Демографические характеристики (возраст, пол);

¹ Glicklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290200500351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208616/>.

Таблица 1

Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
1. Возраст 18 лет и старше на момент включения в исследование. 2. Подписанное и датированное до включения в исследование письменное информированное согласие в соответствии с требованиями ICH GCP и местным законодательством. 3. Диагноз СН (установленный согласно Клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим Советом Минздрава России "Хроническая сердечная недостаточность", 2020г), с типичными симптомами/признаками, соответствующими I-IV ФК СН по NYHA.	1. Отсутствие подписанной формы информированного согласия. 2. Участие в интервенционных клинических исследованиях в течение 3 мес. до включения в настоящее исследование либо во время участия в нем.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ФК СН по NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской ассоциации сердца, GCP — надлежащая клиническая практика, ICH — Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим продуктам, предназначенным для применения человеком.

Таблица 2

Критерии диагностики СН (адаптировано из [21])

Тип СН	СНнФВ	СНпФВ	СНсФВ
Критерий 1	Симптомы + признаки*	Симптомы + признаки*	Симптомы + признаки*
Критерий 2	ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ ≥50%
Критерий 3		1. Повышение уровня натрийуретических пептидов ^а 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП); В) диастолическая дисфункция	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов ^а 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП); В) диастолическая дисфункция

Примечание: * — симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН или у пациентов, получающих диуретическую терапию; ^а — уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) >35 пг/мл или N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, УЛП — ушко левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

— Неблагоприятные факторы, связанные с образом жизни (курение, злоупотребление алкоголем);

— Анамнез СН (этиология СН, время с момента установления диагноза, исходный функциональный класс по классификации NYHA, госпитализации по поводу СН);

— Сопутствующие заболевания (сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек);

— Клинические показатели (индекс массы тела, систолическое артериальное давление, оценка по Шкале оценки клинического состояния пациента);

— Показатели лабораторных и инструментальных исследований (ФВ ЛЖ, расчетная скорость клубочковой фильтрации, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), уровень калия в плазме, уровень натрия в плазме крови, отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи).

Популяция исследования

В исследование последовательно включали всех взрослых амбулаторных пациентов с СН, состоящих под наблюдением врача-терапевта или врача-кардиолога, подписавших форму информированного согласия и удовлетворяющих критериям включения (табл. 1). Наличие СН диагностировали согласно клиническим рекомендациям (табл. 2).

К типичным симптомам хронической СН (ХСН) относятся следующие: одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к нагрузкам, слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки, увеличение в объеме лодыжек. **Наиболее специфичные признаки ХСН:** повышение центрального венозного давления в яремных венах, гепатоюгулярный рефлюкс, третий тон (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево.

В 2021г была выпущена поправка к протоколу, в которой были определены условия отсутствия необходимости определения уровней натрийуретических пептидов:

1. В тех случаях, если в исследовательском центре отсутствует объективная возможность определения мозгового натрийуретического пептида/NT-proBNP, допускается включение пациента в исследование в отсутствие данных об уровнях натрийуретических пептидов при условии, что диагноз ХСН не вызывает сомнений и установлен на основании других объективных критериев (типичные симптомы и признаки, структурные изменения в сердце, диастолическая дисфункция).

2. Также определение натрийуретических пептидов не требуется, если у пациента на момент вклю-

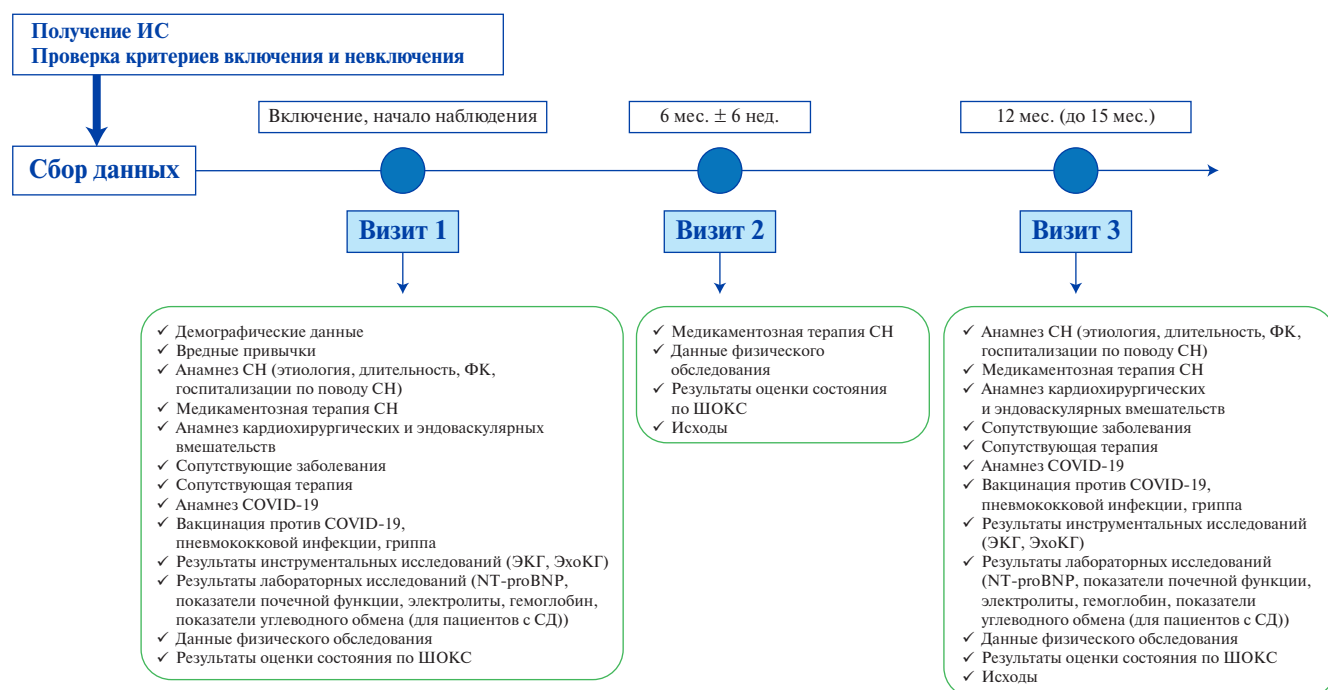


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИС — информированное согласие, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

чения в исследование отмечается СН с умеренно сниженной ФВ или СН с сохраненной ФВ, однако имеется документально подтвержденная СНнФВ в анамнезе, а впоследствии на фоне терапии отмечено увеличение ФВ.

Дизайн исследования

ПРИОРИТЕТ-ХСН — это всероссийское проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с СН в РФ. Для участия в исследовании в различных регионах РФ выбрано 150 амбулаторных клиник, имеющих опыт лечения пациентов с СН, с учетом уровня медицинской организации, ее территориального расположения и обеспечением относительно равномерного набора пациентов в федеральных округах. Всероссийский многоцентровой дизайн позволил включить в исследование большее количество пациентов из разных учреждений, сформировать большую и репрезентативную выборку, уменьшить вероятность систематической ошибки отбора и повысить экстраполируемость результатов на всю популяцию России.

Данное исследование основано на проспективном сборе первичных данных. Все данные, полученные врачом в ходе рутинной клинической практики, регистрируются в специально разработанной электронной индивидуальной регистрационной карте на основании первичной медицинской документации. Если необходимо, для сбора данных используются имеющиеся у пациента результаты обследований, полученные

вне лечебного учреждения (но документация лечебного учреждения в приоритете), выписные эпикризы и другая медицинская документация. Качество данных, собираемых в рамках исследования, обеспечивается посредством системы валидации данных, включающей программируемые проверки отсутствующих данных; данных, выходящих за пределы референсных значений; а также нелогичных и потенциально ошибочных данных. В рамках процедур обеспечения качества проводится мониторинг исследования с целью проверки соответствия хода исследования протоколу, а также правильности и полноты сбора данных.

Персональные данные участников исследования защищаются в соответствии с действующим законодательством (Федеральный закон № 152-ФЗ "О персональных данных"). Конфиденциальность данных обеспечивается путем их анонимизации и присвоения каждому пациенту индивидуального номера, который используется для идентификации пациента. Сбор и безопасное хранение данных, а также обеспечение к ним доступа для заинтересованных лиц по запросу, осуществляет спонсор исследования.

Учитывая не интервенционный характер исследования, не предусмотрено выполнение каких-либо специальных процедур или обследований. Все процедуры являются стандартными и используются в обычной практике ведения пациентов с СН.

Продолжительность периода наблюдения составляет 12 мес. (до 15 мес., если исследование не закон-

чится раньше). Выбор такой продолжительности периода наблюдения обусловлен высокой смертностью пациентов с СН. Период наблюдения начинается в день проведения Визита 1 и заканчивается по завершении периода наблюдения, либо в тот момент, когда пациент отзовет свое согласие на участие в исследовании, либо со смертью пациента.

Дизайн исследования с перечнем собираемых данных по визитам представлен на рисунке 1.

Конечные точки

В рамках исследования проводится сбор данных в соответствии с первичными и вторичными конечными точками.

В перечень первичных конечных точек входят демографические данные, данные о неблагоприятных факторах образа жизни, медицинском анамнезе, в частности об анамнезе СН, характере сопутствующей патологии, клинических характеристиках пациентов и проводимой терапии на момент включения в исследование.

Вторичные конечные точки оцениваются в динамике по результатам проспективного наблюдения пациентов с СН. В перечень вторичных конечных точек входят данные о динамике клинических характеристик пациентов с СН, об изменениях в проводимой терапии, а также о клинических исходах, в числе которых госпитализации по различным причинам, сердечно-сосудистые события и смертность. Данные о госпитализациях и сердечно-сосудистых событиях собираются на визитах в рамках проспективного наблюдения. Данные о летальных исходах собираются путем телефонного контакта с родственниками пациента либо посредством медицинских информационных систем в случаях неявки пациента на запланированный визит.

Размер выборки

Данное исследование не является интервенционным, имеет описательные цели (изучить демографические и клинические характеристики, рутинную терапию ХСН, сердечно-сосудистые исходы), что требует большого размера выборки: чтобы в нее вошло достаточное число пациентов с различными исходными клинико-анамнестическими характеристиками и схемами терапии.

Размер выборки для описательного исследования должен быть таким, чтобы обеспечить достижение целевого уровня точности для заданной достоверности и фактической степени вариабельности каждого из параметров. Расчет размера выборки проводили на основании консервативных допущений по следующей формуле:

$$n = \frac{z^2 \times p(1-p)}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 0,5(1-0,5)}{0,05^2} = 385,$$

где:

- n — расчетный размер выборки;
- z — функция нормального распределения с заданной величиной α (1,96, т.к. $\alpha=0,05$);

- p — пропорция (доля) — 50%, т.к. это дает максимальную вариабельность при расчете по приведенной выше формуле;

- d — целевой уровень точности ($\pm d$) — $\pm 5\%$ значения определенного параметра.

Для расчета первичных параметров в исследуемой популяции с желаемой степенью точности потребуется выборка из 385 пациентов. Для получения широкого охвата данных в исследовании на этапе инициации планировалось задействовать ~50 регионов с обеспечением набора 380-400 пациентов в каждом из них. Предусмотренный общий размер исследуемой популяции составил 20 тыс. пациентов.

Статистические методы. Статистический анализ полученных данных будет проводиться с использованием стандартных методов описательной статистики.

Клинические и демографические данные на старте наблюдения, а также другие исходные данные (медицинский анамнез, сопутствующие заболевания и др.) будут представлены в виде частоты признаков или долей в процентах либо в виде средних значений со стандартным отклонением, медианой, квартилями, минимальным и максимальным значениями, в зависимости от типа параметра (непрерывный или категориальный) для общей выборки и всех подгрупп (если применимо).

Для описания рутинно используемой терапии будут рассчитаны абсолютное число случаев, доля в процентах от общей выборки пациентов, ДИ для доли, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение для нормально распределенных действительных чисел, медиана и квартили для данных с распределением, отличающимся от нормального. Для расчета медианы (95% ДИ) времени до прекращения медикаментозного лечения СН будет использован метод Каплана-Мейера.

За период наблюдения будут проанализированы показатели, характеризующие абсолютное изменение исходного уровня непрерывных клинических, лабораторных и инструментальных данных (оценка по Шкале оценки клинического состояния, ФВ ЛЖ, уровень NT-proBNP, расчетная скорость клубочковой фильтрации, концентрации калия, натрия, гемоглобина, отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи). Описательные статистические характеристики (среднее значение и стандартное отклонение, медиана и квартили, минимальное и максимальное значения) для наблюдаемых величин, изменение от исходного уровня с 95%-м двусторонним ДИ для средней величины изменения будут представлены для общей выборки и всех подгрупп (если применимо).

Доля пациентов с переходом одного типа СН в другой (по ФВ ЛЖ), изменением функционального класса NYHA, впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа или злокачественным новообразо-

ванием, различными клиническими исходами за период 12-мес. наблюдения, а также частота различных причин госпитализаций и смерти будут представлены в виде частоты или доли в процентах для общей выборки и всех подгрупп (если применимо).

Частота возникновения различных клинических исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, смерть от любых причин, сердечно-сосудистые события, госпитализации по поводу СН, по сердечно-сосудистым причинам и по любым причинам) будет представлена в виде доли в процентах для общей выборки и всех подгрупп (если применимо). Для сердечно-сосудистых событий и госпитализаций в частотный анализ будет включаться только первое событие. Отдельные случаи будут суммироваться в общей выборке и в каждой выделенной подгруппе. Частота событий исходов, т.е. количество событий, деленное на общее число пациенто-лет с риском возникновения этих событий, будет выражаться в виде числа на 100 пациенто-лет с 95%-ми точными ДИ.

Основной анализ результатов исследования предполагает использование и анализ только полученной информации, замещение пропущенных в ходе сбора данных значений переменных не планируется.

Ограничения исследования. Дизайн исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, как и любого неинтервенционного исследования, имеет ряд ограничений. В регистр будут включены амбулаторные пациенты с СН, согласившиеся на участие в исследовании, не участвующие на момент включения в других клинических исследованиях и наблюдающиеся у врачей отобранных центров-участников. Тем не менее большой объем выборки, количество исследовательских центров и их равномерное распределение по территории РФ и запланированный набор с учетом численности населения федеральных округов минимизируют риск систематической ошибки отбора.

Ввиду неинтервенционного характера исследования, какое-либо вмешательство в ведение пациента (проведение дополнительных исследований или назначений) не предусмотрено. Учитывая сбор данных на основании первичной медицинской документации, существует высокий риск пропущенных данных. Тем не менее это позволит представить картину реальной клинической практики.

Часть клинических данных (например, ФВ ЛЖ по результатам эхокардиографии) будет получена в результате рутинных процедур, методика выполнения которых (включая оборудование) в разных центрах может различаться; по этой причине некоторые данные могут быть не стандартизованы.

В исследовании используются специально разработанные электронные индивидуальные регистрационные карты, а также системы мониторинга и валидации данных с привлечением профессиональной контрактной исследовательской организации, что позволит уменьшить количество пропущенной и ошибочно собранной информации и обеспечить надлежащее качество данных.

Текущий статус проекта

В исследовании принимает участие 141 исследовательский центр в 8 федеральных округах РФ. Первый пациент был включен в исследование 21 декабря 2020г. Набор 20 тыс. пациентов завершен в декабре 2022г (дата включения последнего пациента — 29 декабря 2022г), продолжается проспективное наблюдение участников исследования.

В настоящее время также продолжается процесс валидации данных и идет подготовка к промежуточному анализу данных первичных визитов всех 20 тыс. пациентов на момент включения.

В рамках проекта общий контроль за ходом исследования в каждом федеральном округе осуществляют окружные исследователи при поддержке Научного комитета в составе ведущих российских экспертов в области СН.

Главной ценностью наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН является получение информации о клинко-демографических особенностях амбулаторных пациентов с СН в РФ, изучение реальной амбулаторной клинической практики ведения пациентов с СН, оценка соответствия проводимого лечения актуальным клиническим рекомендациям, а также выявление факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами в течение года наблюдения.

Отношения и деятельность. Исследование проводится при поддержке компании ООО "АстраЗенека Фармасьютикалз".

Литература/References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068-72. doi:10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f.
3. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25. doi:10.1002/ehfj.1594.
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1095-104. doi:10.1002/ehfj.822.
5. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н.

- и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
7. Stolfo D, Lund LH, Benson L, et al. Persistent High Burden of Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum in a Nationwide Setting. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(22):e026708. doi:10.1161/JAHA.122.026708.
8. Madelaire C, Gustafsson F, Kristensen SL, et al. Burden and Causes of Hospital Admissions in Heart Failure During the Last Year of Life. *JACC Heart Fail.* 2019;7(7):561-70. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.018.
9. Eguchi S, Morita Y, Mitani H, et al. Burden of repeated hospitalizations on patients with heart failure: an analysis of administrative and claims data in Japan. *Drugs — Real World Outcomes.* 2022;9:377-89. doi:10.1007/s40801-022-00315-5.
10. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologiia.* 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21.
11. Hollenberg SM, Stevenson LW, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1966-2011. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.001.
12. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Glob Heart.* 2019;14(3):197-214. doi:10.1016/j.gheart.2019.07.004.
13. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
14. Tromp J, Ouwkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [published correction appears in *JACC Heart Fail.* 2022;10(4):295-6]. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73-84. doi:10.1016/j.jchf.2021.09.004.
15. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
16. Villevalde SV, Soloveva AE, Zvartau NE, et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3S):4558. (In Russ.) Виллевалде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4558. doi:10.15829/1560-4071-2021-4558.
17. Arutunov AG, Rilova AK, Arutunov GP. Modern clinical characteristics of patients with circulatory decompensation. The clinical phenotypes of patients. *Heart failure.* 2014;15(1):23-32. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15(1):23-32.
18. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satlykova DF, et al. The First Results of the Russian Register of Chronic Heart Failure. *Kardiologiia.* 2015;55(5):22-8. (In Russ.) Ощенко Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф. и др. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22-8.
19. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure. *Kardiologiia.* 2015;55(10):5-13. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Лясникова Е.Ю., Юрченко А.В. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):5-13.
20. Zhiron IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, et al. Epidemiology and Management of Heart Failure Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologiia.* 2015;55(3):91-6. (In Russ.) Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н. и др. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2015;55(3):91-6.
21. 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.

Прогнозирование ранней смертности после имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти: фокус на трансторакальную эхокардиографию

Илов Н. Н.^{1,2}, Стомпель Д. Р.^{1,2}, Бойцов С. А.³, Пальникова О. В.^{1,2}, Нечепуренко А. А.²

Цель. Изучить частоту наступления смерти вследствие острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) в течение года после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), оценить возможности прогнозирования этого исхода с помощью результатов трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы. В исследование было включено 384 больных хронической сердечной недостаточностью NYHA 3-4 функционального класса с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$, которым планировалось проведение имплантации ИКД с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). После имплантации ИКД включенные в исследование пациенты проспективно наблюдались в течение года для регистрации первичной конечной точки — смерти по причине ОДСН.

Результаты. В ходе однолетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 38 больных (10%). При однофакторной логистической регрессии выделено 14 эхокардиографических показателей с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. По результатам многофакторного регрессионного анализа была разработана прогностическая модель, в состав которой вошло 3 фактора, имеющих максимальные уровни статистической значимости: ФВ ЛЖ, медиально-латеральный размер правого предсердия и систолическое давление в легочной артерии. Диагностическая эффективность модели составила 78,7% (чувствительность 82,4%, специфичность 78,3%). Было обнаружено, что снижение ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ и увеличение медиально-латерального размера правого предсердия $\geq 3,9$ см являются независимыми предикторами наступления изучаемой конечной точки.

Заключение. Около 10% больных ХСНнФВ, отобранных для имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, умирают по причине ОДСН в течение первого года наблюдения. Результаты трансторакальной ЭхоКГ обладают прогностическими возможностями для определения вероятности развития этого исхода.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, предикторы, трансторакальная эхокардиография, кардиовертер-дефибриллятор.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Илов Н. Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии; врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Стомпель Д. Р. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Бойцов С. А. — академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Пальникова О. В. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4476-5174, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия, ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОШ — отношение шансов, ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия, ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2022

Рецензия получена 05.12.2022

Принята к публикации 18.12.2022



Для цитирования: Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А. Прогнозирование ранней смертности после имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти: фокус на трансторакальную эхокардиографию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5248. doi:10.15829/1560-4071-2023-5248. EDN EDLNRJ

Prediction of early mortality after cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death: focus on transthoracic echocardiography

Ilov N. N.^{1,2}, Stompel D. R.^{1,2}, Boytsov S. A.³, Palnikova O. V.^{1,2}, Nечepurenko A. A.²

Aim. To study the mortality rate of acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) within a year after implantation of cardioverter-defibrillator (ICD), to evaluate the potential of its prediction using transthoracic echocardiography.

Material and methods. The study included 384 patients with NYHA class 3-4 heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, who were scheduled for ICD implantation for the primary prevention of sudden cardiac death (SCD).

After ICD implantation, enrolled patients were followed up for a year to record the primary endpoint of death due to ADHF.

Results. During the 1-year follow-up, the primary endpoint was recorded in 38 patients (10%). A univariate logistic regression identified 14 echocardiographic parameters with the highest predictive potential ($p < 0,1$) associated with the studied endpoint. Based on multivariate regression analysis, a prognostic model was developed, which included three factors with the highest statistical significance:

LVEF, right atrial (RA) medial-lateral size, and pulmonary artery systolic pressure. The diagnostic efficiency of the model was 78,7% (sensitivity, 82,4%; specificity, 78,3%). A decrease in LVEF $\leq 28\%$ and an increase in (RA) medial-lateral size $\geq 3,9$ cm were found to be independent predictors of the studied endpoint.

Conclusion. Approximately 10% of HFrEF patients selected for ICD implantation for primary prevention of SCD die due to ADHF during the 1-year follow-up. Transthoracic echocardiography has potential to predict this outcome.

Keywords: heart failure, acute decompensated heart failure, predictors, transthoracic echocardiography, implantable cardioverter-defibrillator.

Relationships and Activities: none.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ilov N. N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Stompel D. R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Palnikova O. V. ORCID: 0000-0002-4476-5174, Nechepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author:
nikolay.ilov@gmail.com

Received: 10.10.2022 **Revision Received:** 05.12.2022 **Accepted:** 18.12.2022

For citation: Ilov N. N., Stompel D. R., Boytsov S. A., Palnikova O. V., Nechepurenko A. A. Prediction of early mortality after cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death: focus on transthoracic echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5248. doi:10.15829/1560-4071-2023-5248. EDN EDLNRJ

Ключевые моменты

- Около 10% исследуемых больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка умирают в течение первого года наблюдения после имплантации кардиовертера-дефибриллятора по причине развития острой декомпенсации сердечной недостаточности.
- Снижение фракции выброса левого желудочка $\leq 28\%$ и увеличение медиально-латерального размера правого предсердия $\geq 3,9$ см являются независимыми предикторами этого исхода.

Глобальная распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и растущее число больных с этим синдромом не вызывают сомнений. Достигнутые в последнее десятилетие успехи в снижении частоты неблагоприятных исходов ХСН традиционно связывают с появлением новых классов медикаментозных препаратов и активным внедрением и совершенствованием подходов к проведению интервенционной терапии [1]. Яркой иллюстрацией этого факта служат результаты ранее завершенных крупных исследований MADIT (Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial) [2, 3] и SCD-HeFT (Sudden cardiac death in Heart Failure Trial) [4], продемонстрировавших улучшение выживаемости у больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Несмотря на доказанные преимущества, высокая стоимость этой процедуры существенно ограничивает возможности проведения первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Это делает исследования, направленные на совершенствование отбора больных ХСН для имплантации ИКД, крайне актуальными и экономически обоснованными.

Key messages

- Approximately 10% of patients with heart failure with reduced ejection fraction die within the first year after cardioverter-defibrillator implantation due to acute decompensation of heart failure.
- Decreased left ventricular ejection fraction $\leq 28\%$ and increased right atrial medial-lateral size $\geq 3,9$ cm are independent predictors of this outcome.

В действующих национальных и европейских рекомендациях по профилактике ВСС с самым высоким доказательным уровнем регламентируется отказ от имплантации ИКД в случае ожидаемой продолжительности жизни больного < 1 года [5, 6]. Однако инструменты стратификации такого риска не предлагаются и решение об отказе в проведении процедуры оставлено на усмотрение клинициста. Предложенные рядом исследователей прогностические системы были разработаны на основании анализа преимущественно клинических факторов. Пожилой возраст, наличие фибрилляции предсердий, состояния функции почек являются самыми часто описываемыми предикторами летальности больных ХСНнФВ в течение первого года после имплантации ИКД [7, 8]. Предпринимаются попытки использовать для достижения этой цели результаты трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Так, Kraaier K, et al. включили в свою стратификационную шкалу фактор "фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 20\%$ ", который в сочетании с другими признаками позволял определять риск общей летальности в течение года после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [7]. Deng Y, et al. в своей работе показали, что увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ повышало вероятность смерти и трансплантации сердца (отношение шансов (ОШ) 1,04; 95% доверительный интервал

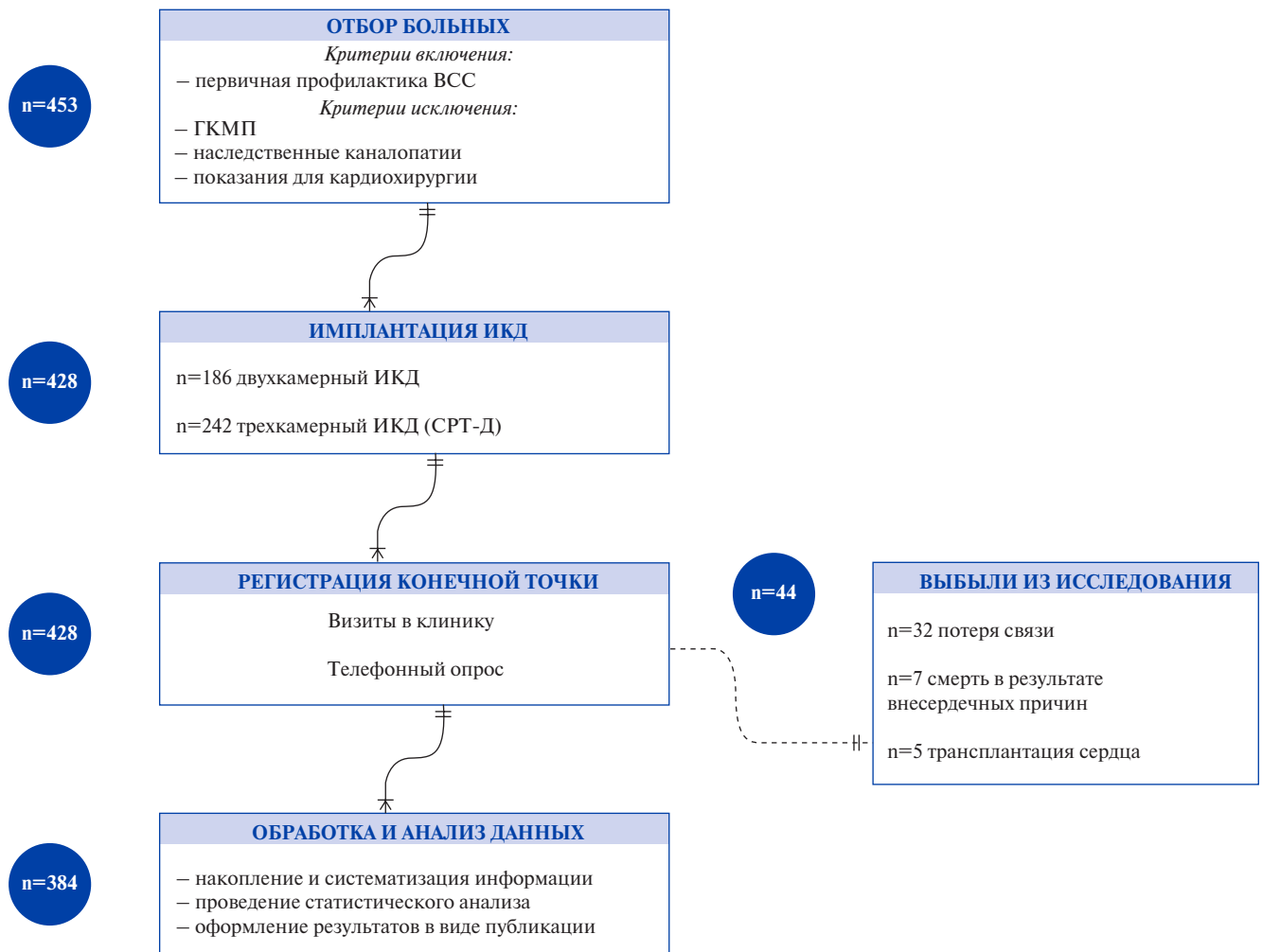


Рис. 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

(ДИ) 1,01-1,07; $p=0,014$) [9]. Между тем, стоит признать недостаточность доказательной базы в отношении перспективы использования эхокардиографических показателей для определения противопоказаний к имплантации ИКД, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель работы: изучить частоту наступления смерти вследствие острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) у больных ХСНнФВ в течение года после имплантации ИКД, оценить возможности прогнозирования этого исхода с помощью результатов трансторакальной ЭхоКГ.

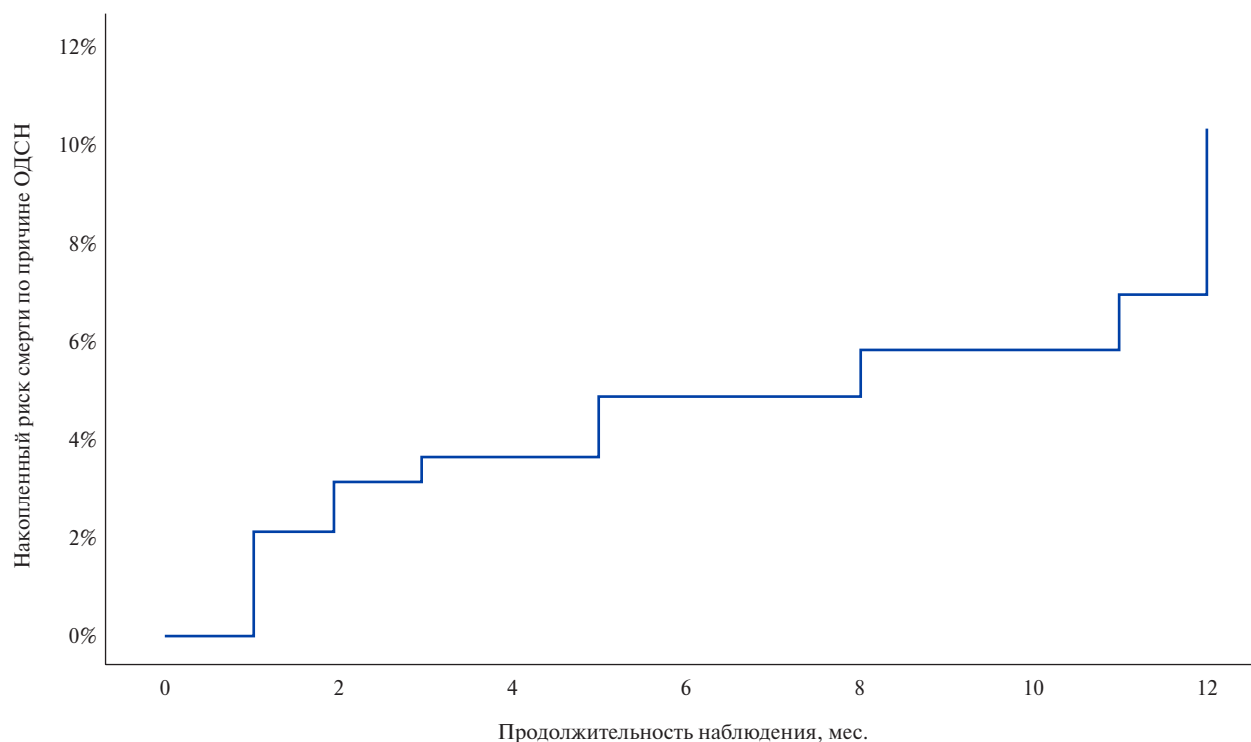
Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО

Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных. В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [5]: ХСН 3-4 функционального класса по классификации NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство пациентов с ХСН 4 функционального класса, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии, находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

Критерии исключения: гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, верифицированные наследственные каналопатии, наличие показаний к кардиохирургическому



	0 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.	8 мес.	10 мес.	12 мес.
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	384 (100)	376 (98)	370 (96)	366 (95)	366 (95)	362 (94)	358 (93)
Число терминальных случаев, n (%)	8 (2)	6 (2)	4 (1)	0	4 (1)	4 (1)	12 (3)
Число выживших, n (%)	376 (98)	370 (96)	366 (95)	366 (95)	362 (94)	358 (93)	346 (90)

Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера и таблица дожития (регистрация первичной конечной точки).

Сокращение: ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/исключения в исследование было включено 384 пациента, которым в период с 2012 по 2020гг в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД (рис. 1). При выраженных нарушениях внутрижелудочковой проводимости имплантировался ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии — 242 пациента (63%), остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД.

Анализ ЭхоКГ

Всем пациентам двумя экспертами перед или непосредственно после имплантации проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного класса Philips EPIQ 5 по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ, М-режим, доплеровская ЭхоКГ (режим импульсного и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока.

Протокол регистрации и анализа эхокардиограммы был подробно описан авторами ранее [10].

Послеоперационное наблюдение. Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение года кардиологами центра, в котором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12 мес.). При декомпенсации сердечной деятельности пациент внепланово выходил на связь с врачом-исследователем, коррекция терапии и оценка клинического статуса проводилась совместно с кардиологами по месту жительства. Информация о возникновении конечной точки поступала из медицинской документации и при опросе родственников. В качестве первичной конечной точки оценивали наступление смерти по причине ОДСН. Дополнительно анализировали время от включения в исследование до возникновения первичной конечной точки.

Статистический анализ. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=384)	Выжившие больные (n=346)	Умершие больные (n=38)	P 3-4
1	2	3	4	5
Возраст, лет	56 (51-62)	56 (51-62)	55 (50-58)	0,262
Мужской пол, n (%)	324 (84)	290 (84)	34 (89)	0,741
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,6-32,5)	28,8 (25,7-32,7)	28,4 (23,8-29,9)	0,224
ИБС, n (%)	180 (47)	162 (47)	18 (47)	0,963
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	134 (35)	120 (35)	14 (37)	0,852
ДКМП, n (%)	204 (53)	184 (53)	20 (53)	0,912
ХСН 3 ФК, n (%)	343 (89)	311 (90)	32 (84)	0,28
ХСН 4 ФК, n (%)	41 (11)	35 (10)	6 (16)	0,17
АГ в анамнезе, n (%)	216 (56)	204 (59)	12 (32)	0,028
Сахарный диабет, n (%)	72 (19)	62 (18)	10 (26)	0,361
Ожирение на момент включения в исследование, n (%)	146 (39)	138 (40)	10 (26)	0,161
Ожирение в анамнезе, n (%)	146 (38)	140 (40)	6 (16)	0,045
Мозговой инсульт, n (%)	28 (7)	22 (6)	6 (16)	0,154
ХБП, n (%)	192 (50)	174 (50)	18 (47)	0,631
Анемия, n (%)	26 (7)	26 (8)	0	0,372
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	102 (27)	94 (27)	8 (21)	0,791
ФП (постоянная форма), n (%)	24 (6)	18 (5)	6 (16)	0,984
ЖТнеуст, n (%)	24 (6)	18 (5)	6 (16)	0,102
САД, мм рт.ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (100-130)	0,061
ДАД, мм рт.ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (60-88)	0,441
ЧСС, уд./мин	78 (68-90)	78 (69-90)	80 (67-90)	0,933
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (25-34)	30 (27-34)	23 (19-26)	0,0001
Хирургические вмешательства на сердце				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	156 (41)	142 (41)	14 (37)	0,812
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	76 (20)	66 (19)	10 (26)	0,541
Пластика ЛЖ, n (%)	34 (9)	28 (8)	6 (16)	0,392
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	133 (100)	346 (100)	38 (100)	0,993
иАПФ/АРА II, n (%)	90 (68)	230 (69)	25 (67)	0,851
АРНИ, n (%)	43 (32)	107 (31)	13 (33)	0,831
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	119 (89)	304 (88)	34 (90)	0,154
Петлевые диуретики, n (%)	129 (97)	332 (96)	37 (98)	0,912
иНГКТ-2, n (%)	30 (8)	27 (8)	3 (8)	0,381
Соталол, n (%)	21 (16)	42 (12)	8 (20)	0,191
Амиодарон, n (%)	43 (32)	121 (35)	11 (29)	0,152
Имплантированный ИКД				
ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, n (%)	218 (57)	198 (57)	20 (53)	0,393
Двухкамерный ИКД, n (%)	166 (43)	148 (43)	18 (47)	0,411

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Ме (Q1-Q3), если не указано иное.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты к рецепторы ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТнеуст — неустойчивые пробежки желудочковых тахикардий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Протокол статистического анализа был подробно описан авторами ранее [10].

Результаты

Первичная конечная точка была зарегистрирована у 38 больных (10%). Среднее время возникновения составило 6,9 (1,1) мес. (рис. 2).

Таблица 2

Изучаемые ЭхоКГ показатели в зависимости от достижения конечной точки

Эхокардиографические показатели	Все больные (n=384)	Выжившие больные (n=346)	Умершие больные (n=38)	P 3-4
1	2	3	4	5
КДО ЛЖ (мл)	230 (195-292)	225 (195-289)	242 (229-299)	0,147
иКДО ЛЖ (мл/м ²)	118 (97-142)	118 (97-142)	132 (102-153)	0,136
КСО ЛЖ (мл)	162 (134-205)	158 (133-200)	185 (165-225)	0,015
иКСО ЛЖ (мл/м ²)	82 (67-102)	81 (67-102)	98 (73-120)	0,025
КДР ЛЖ (см)	6,7 (6,2-7,3)	6,6 (6,2-7,3)	6,9 (6,6-7,4)	0,184
иКДР ЛЖ (см/м ²)	3,4 (2,9-3,8)	3,4 (2,9-3,7)	3,6 (3,3-3,8)	0,051
КСР ЛЖ (мм)	5,8 (5,2-6,4)	5,8 (5,3-6,4)	5,8 (5,7-6,4)	0,267
иКСР ЛЖ (см/м ²)	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,7-3,6)	0,155
ТМЖП (см)	1 (0,9-1,1)	1 (0,8-1,1)	0,9 (0,9-1,1)	0,152
ТЗСЛЖ (см)	1 (1-1,2)	1,1 (1-1,2)	1 (0,9-1,1)	0,159
СрТСЛЖ (см)	1 (0,9-1,2)	1,05 (1,0-1,15)	0,9 (0,8-1,1)	0,055
иОТСЛЖ (см)	0,3 (0,3-0,4)	0,3 (0,3-0,4)	0,3 (0,2-0,3)	0,157
ФВ Simpson (%)	29 (25-34)	30 (26-34)	23 (19-26)	0,0001
ММЛЖ (гр)	310 (261-369)	317 (257-369)	297 (265-413)	0,707
иММЛЖ (гр/м ²)	156 (131-188)	158 (133-188)	155 (103-210)	0,83
ЛПдл (см)	6 (5,4-6,6)	6,0 (5,5-6,6)	6,8 (6,2-7,1)	0,002
ЛПшир (см)	4,7 (4,3-5,1)	4,7 (4,3-5,2)	4,9 (4,8-5,2)	0,007
ЛПпз (см)	4,7 (4,2-5,2)	4,7 (4,3-5,2)	5,0 (4,2-5,4)	0,085
ВЛП (мл)	100 (81-122)	98 (80-120)	110 (90-144)	0,299
ППдл (см)	5,3 (4,6-6,0)	5,4 (4,6-6,0)	6 (5,6-6,4)	0,0001
ППшир (см)	4 (3,6-4,6)	4 (3,6-4,5)	4,7 (4,2-5,1)	0,0001
СДЛА (мм рт.ст.)	44 (35-55)	44 (34-57)	55 (48-65)	0,013
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, п (%)	23 (6)	21 (6)	2 (5)	0,431
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, п (%)	360 (94)	324 (94)	36 (95)	0,412
ПЖбаз, см	3,9 (3,5-4,5)	3,7 (3,5-4,0)	5,3 (5,2-5,4)	0,0001
ПЖсредн, см	3,5 (2,9-3,9)	2,8 (2,6-3,5)	3,95 (3,9-4,0)	0,048
TAPSE, см	1,7 (1,0-2,0)	1,7 (1,6-2,0)	0,75 (0,7-0,8)	0,083
APпат, п (%)	8 (2)	7 (2)	1 (3)	0,315
MPпат, п (%)	150 (39)	136 (39)	14 (37)	0,487
TPпат, п (%)	88 (23)	78 (23)	10 (25)	0,424

Примечание: количественные показатели указаны в виде: Ме (Q1-Q3).

Сокращения: APпат — регургитации любой степени на аортальном клапане, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия, ЛПпз — передне-задний размер левого предсердия, ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, MPпат, TPпат — регургитация второй и более высокой степени на митральном и трикуспидальном клапане, ПЖбаз — размер правого желудочка в базальном отделе, ПЖсредн — размер правого желудочка в среднем отделе, ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия, ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СрТСЛЖ — средняя толщина стенки левого желудочка, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем, иКДР — индексированный конечно-диастолический размер, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, иКСР — индексированный конечно-систолический размер, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОТСЛЖ — индекс относительной толщины стенки левого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ВЛП — объем левого предсердия.

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, были выявлены статистические различия по наличию в анамнезе ожирения и артериальной гипертензии (табл. 1).

При анализе исследуемых ЭхоКГ параметров были выявлены статистически достоверно различия по величине конечно-систолического объема (КСО),

индексированного КСО (иКСО), ФВ ЛЖ, верхне-нижнему и медиально-латеральному размеру левого предсердия (ЛПдл и ЛПшир), верхне-нижнему и медиально-латеральному размеру правого предсердия (ППдл, ППшир), систолическому давлению в легочной артерии (СДЛА) — таблица 2.

При однофакторной логистической регрессии было выделено 14 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с воз-

Таблица 3

Взаимосвязь исследуемых факторов и первичной конечной точки

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	p
иКСО	1,02	1,002-1,03	0,027			
иКДР	2,21	0,96-5,09	0,062			
СрТСЛЖ	0,18	0,13-2,52	0,202			
ФВ ЛЖ	0,78	0,72-0,89	0,0001	0,81	0,72-0,92	0,001
ЛПдл	2,37	1,29-4,34	0,005			
ЛПшир	1,78	1,003-3,16	0,049			
ЛПпз	2,04	0,93-4,45	0,074			
ППдл	2,58	1,47-4,54	0,001			
ППшир	3,65	1,87-7,13	0,0001	3,46	1,48-8,08	0,004
СДЛА	1,04	1,006-1,07	0,022	0,98	0,93-1,03	0,376
ПЖбаз	9,19	2,71-31,24	0,0001			
ПЖсредн	2,09	0,96-4,57	0,065			
TAPSE	0,04	0,0001-3,22	0,146			

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия, ЛПпз — передне-задний размер левого предсердия, ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия, ОШ — отношение шансов, ПЖбаз — размер правого желудочка в базальном отделе, ПЖсредн — размер правого желудочка в среднем отделе, ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия, ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СрТСЛЖ — средняя толщина стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, иКДР — индексированный конечно-диастолический размер, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

никновением исследуемой конечной точки. Для устранения возможной мультиколлинеарности была построена корреляционная матрица. Было выявлено, что показатель КСО ЛЖ имеет высокую корреляционную связь с другим фактором — иКСО ЛЖ ($r=-0,95$; $p<0,01$) и по этой причине был исключен из многофакторного анализа (табл. 3).

С использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность наступления смерти вследствие ОДСН у больных ХСНнФВ на основании исследуемых эхокардиографических показателей.

Лучшая прогностическая модель была описана следующим уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -0,95 - 0,21 * X_{ФВЛЖ} + 1,24 * X_{ППшир} - 0,02 * X_{СДЛА} \quad (1),$$

где p — вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти, $X_{ФВЛЖ}$ — величина ФВ ЛЖ, $X_{ППшир}$ — медиально-латеральный размер правого предсердия, $X_{СДЛА}$ — систолическое давление в легочной артерии, e — математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 35,2% факторов, определяющих вероятность наступления смерти вследствие ОДСН в течение года после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,876 \pm 0,034$ с 95% ДИ: 0,809-0,943.

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 0,1. Значения, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу возникновения смерти по причине ОДСН в течение ближайшего года. Чувствительность и специфичность метода составили 23,5% и 97,8%, соответственно.

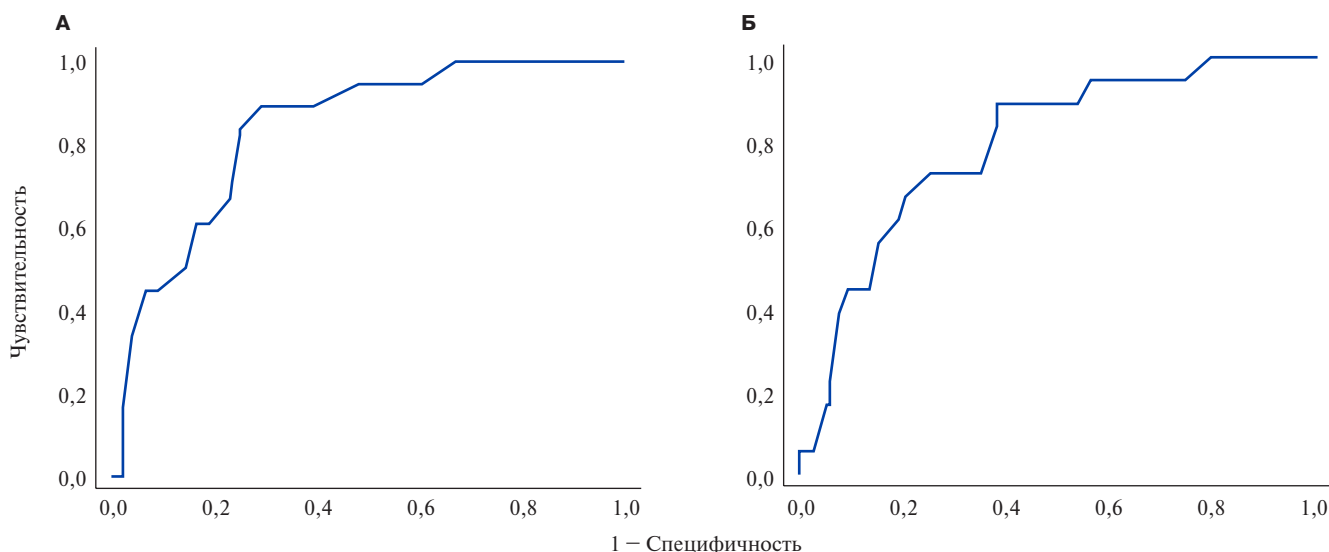
После корректировки порога классификации, исходя из результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 78,7% (чувствительность 82,4%, специфичность 78,3%).

С целью определения критических значений выявленных количественных предикторов ($p<0,05$) проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (рис. 3).

Было обнаружено, что при ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ риск смерти по причине ОДСН в течение года после имплантации ИКД повышался в 8 раз (ОШ 8,4; 95% ДИ: 2,4-30; $p=0,0001$). В случае увеличения ППшир $\geq 3,9$ см риск того же исхода возрастал почти в 5 раз (ОШ 4,7; 95% ДИ: 1,3-16,7; $p=0,006$). В случае сочетания обоих эхокардиографических признаков у одного больного ХСНнФВ риск возникновения изучаемой конечной точки увеличивался в 9 раз (ОШ 9,02; 95% ДИ: 3,1-26,5; $p=0,006$).

Обсуждение

В ранее проведенных крупных международных многоцентровых исследованиях с участием схожей когорты больных общая смертность в течение года после имплантации ИКД имела разные значения: 6% в Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-Heft) [4], 9% в Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II) [3], 16% в Synergistic



	А	Б
Площадь под ROC-кривой	0,839	0,792
Стандартная ошибка	0,042	0,051
Значение р	0,0001	0,0001
95% доверительный интервал	0,756-0,922	0,692-0,892
Пороговое значение в точке cut-off	27,5%	3,95 см
Чувствительность, %	88,9	88,9
Специфичность, %	28,9	53,8

Рис. 3. ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между вероятностью однолетней летальности по причине ОДСН и изучаемыми ЭхоКГ показателями: величиной ФВ ЛЖ (А) и медиально-латеральным размером правого предсердия (Б).

Effects of Risk Factors for Sudden Cardiac Death Study (SERF) [11]. Нам не удалось найти в свободном доступе похожих по дизайну отечественных исследований, в связи с чем представленные данные могут представлять интерес для оценки ранней летальности после имплантации ИКД у российских пациентов с ХСНнФВ.

Особенностью представленного исследования является выбранная конечная точка — однолетняя летальность по причине ОДСН. Следует подчеркнуть, что 12 больных были исключены из исследования в ходе наблюдения по причине проведения трансплантации сердца и смерти от внесердечных причин. Авторская позиция заключается в гипотезе, согласно которой ассоциированные с сердечно-сосудистой системой факторы обладают максимальной прогностической способностью только применительно к ОДСН.

Результаты работы указывают на высокую летальность по причине ОДСН у больных ХСНнФВ, отобранных для имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Несомненная необходимость прогнозировать раннюю летальность перед принятием решения об имплантации ИКД, с одной сто-

роны, и отсутствие сформулированных критериев для расчета вероятности такого исхода, с другой стороны, подчеркивают несовершенство действующих клинических рекомендаций по профилактике ВСС. По этой причине многими авторами разрабатываются прогностические системы, ставящие целью решение этой задачи, большинство из которых включает клинические или лабораторные предикторы [12].

Мы убеждены, что трансторакальная ЭхоКГ является обязательным диагностическим тестом в плане обследования больных ХСНнФВ, результаты которого могут помочь в т.ч. для стратификации риска развития ряда нежелательных клинических событий, ассоциированных с ХСН. Было выявлено два независимых предиктора — медиально-латеральный размер правого предсердия и ФВ ЛЖ, — обладающих высоким уровнем достоверности как в составе многофакторной модели, так и при проведении однофакторного регрессионного анализа. Предложенные критические значения выступили сильными предикторами исследуемой конечной точки. Другими авторами также подчеркивалось значение ФВ ЛЖ, однако в качестве разделяющего значения показав-

теля для определения вероятности летального исхода использовалось ФВ ЛЖ <20%, этот фактор имел прогностическое значение только в составе многофакторных моделей [7]. Выявленные большие размеры правого и левого предсердия, более высокое СДЛА у больных, умерших по причине ОДСН, могут указывать на нарушение резервуарной функций предсердий, что, по мнению ряда авторов, ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью [13, 14]. Статистически достоверная разница в размерах правого желудочка может указывать на формирование бивентрикулярной сердечной недостаточности у исследуемых больных, умерших в течение наблюдения по причине ОДСН.

В ходе исследования была получена многофакторная прогностическая модель, позволяющая с хорошей диагностической эффективностью (78,7%) определять высокий риск летального исхода по причине ОДСН у больных ХСНнФВ, имеющих показания к проведению первичной профилактики ВСС. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи однолетнего прогноза этого исхода и значения регрессионной функции, составила $0,876 \pm 0,034$, что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели. Мы убеждены, что метрики модели могут существенно улучшиться после включения дополнительных прогностических факторов, к примеру, клиничко-анамнестических данных, уровня биомаркеров крови, результатов электрокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца. Такая задача будет реализована авторским коллективом в будущих публикациях.

Литература/References

- Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Ter Arkh.* 2022;94(1):5-8. (In Russ.) Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):5-8. doi:10.26442/00403660.2022.01.201317.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40. doi:10.1056/NEJM199612263352601.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399.
- Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Kraaijer K, Scholten MF, Tijssen JGP, et al. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score. *Europace.* 2014;16:40-6. doi:10.1093/europace/eut223.
- Garcia R, Boveda S, Defaye P, et al. Early mortality after implantable cardioverter defibrillator: Incidence and associated factors. *Int J Cardiol.* 2020;301:114-8. doi:10.1016/j.ijcard.2019.09.033.
- Deng Y, Zhang N, Hua W, et al. Nomogram predicting death and heart transplantation before appropriate ICD shock in dilated cardiomyopathy. *ESC Hear Fail.* 2022;9:1269-78. doi:10.1002/ehf2.13808.
- Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(3):251-60. (In Russ.) Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А. и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(3):251-60. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-01.
- Stein KM, Mittal S, Gilliam FR, et al. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Europace.* 2009;11:734-40. doi:10.1093/europace/eup055.
- Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, et al. Clinical and serum-based markers are associated with death within 1 year of de novo implant in primary prevention ICD recipients. *Hear Rhythm.* 2015;12:360-6. doi:10.1016/j.hrthm.2014.10.034.
- Vijjiac A, Vătăşescu R, Onciul S, et al. Right atrial phasic function and outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Insights from speckle-tracking and three-dimensional echocardiography. *Kardiol Pol.* 2022;80:322-31. doi:10.33963/KP.a2022.0044.
- Chirinos JA, Sardana M, Ansari B, et al. Left Atrial Phasic Function by Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Is a Strong Predictor of Incident Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007512.

Ограничения исследования. К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер и отсутствие анализа влияния проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии на регистрацию конечной точки.

Больные, включенные в исследование, соответствовали критериям отбора, регламентированным действующими клиническими рекомендациями. Соответственно, части больных ХСНнФВ имплантация ИКД могла быть не выполнена ввиду предполагаемой продолжительности жизни <1 года.

Коэффициент детерминации Найджелкерка предложенной прогностической модели составил 0,352. Это означает, что изменение исследуемой конечной точки объясняется включенными в модель переменными только на 35,2%, что указывает на необходимость включения в модель дополнительных показателей.

Заключение

Частота наступления смерти больных ХСНнФВ вследствие ОДСН в течение года после имплантации ИКД составила ~10%. Результаты трансторакальной ЭхоКГ обладают прогностическими возможностями для определения вероятности развития этого исхода. Полученные результаты могут стать предметом для обсуждения экспертов, принимающих участие в разработке клинических рекомендаций по ведению больных с ХСНнФВ.

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

Прогнозирование частоты развития хронической болезни почек у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек

Демчук О. В.¹, Сукманова И. А.^{1,2}

Цель. Оценить частоту развития хронической болезни почек (ХБП) и разработать калькулятор оценки вероятности развития ХБП у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и острым повреждением почек (ОПП).

Материал и методы. Обследовано 193 пациента с ИМ в возрасте 34–79 лет: 123 пациента с ИМ и признаками ОПП, 70 пациентов без ОПП. У всех пациентов определяли уровень С-реактивного белка, тропонина I, N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), микроальбуминурии (МАУ), креатинина и показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При наличии критериев ОПП на 3-й день и при выписке в моче исследовали уровень молекулы KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и интерлейкина-18 (ИЛ-18). Через 6 мес. после выписки проводилась оценка СКФ в динамике. Пациентам обеих групп проводилась коронароангиография со стентированием инфаркт-зависимой артерии.

Результаты. Показатель СКФ при поступлении у пациентов с ОПП был меньше, чем в группе без ОПП при нормальном уровне креатинина. Выявлены корреляционные связи между показателями ОПП и маркерами сердечно-сосудистых событий: KIM-1 и NT-proBNP: $r=0,29$, $p=0,031$, СКФ и NT-proBNP $r=-0,22$, $p=0,015$, NT-proBNP и ИЛ-18 $r=0,18$, $p=0,045$, МАУ с тропонином I и СРБ $r=0,20$, $p=0,048$ и $r=0,29$, $p=0,001$. Через 6 мес. наблюдения стойкое снижение почечной функции чаще диагностировалось в группе пациентов с острым ИМ, имеющих ОПП при индексной госпитализации. Получена формула многофакторной модели определения риска развития ХБП: $P(\text{ХБП}) = \exp(z) / (1 + \exp(z))$, $z = -1,113092e+01 - 4,082006e-02 * \text{тропонин I} + 8,553826e-04 * \text{NT-proBNP (выписка)} + 1,620188e-01 * \text{возраст} + 3,411724e-02 * \text{артериальное давление систолическое} - 7,753111e-03 * \text{МАУ}$. С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности — 83% и специфичности — 88,2% для порогового значения вероятности ХБП = 86,1%.

Заключение. Пациенты с ИМ и ОПП имеют значительный риск развития ХБП в течение 6 мес. после острого коронарного синдрома. Построенная математическая модель и калькулятор расчёта риска развития ХБП определяют вероятность ее развития.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые события, биомаркеры, чрескожные коронарные вмешательства.

Отношения и деятельность: нет.

¹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Демчук О. В. — врач кардиолог отделения для больных с острым коронарным синдромом, ORCID: 0000-0003-4870-4384, Сукманова И. А. — д.м.н., зав. отделением для больных с острым коронарным синдромом, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0002-3903-0552.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): demov88@bk.ru

АД — артериальное давление, ИЛ-18 — интерлейкин 18, ИМ — инфаркт миокарда, МАУ — микроальбуминурия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, KIM-1 — Kidney Injury Molecule-1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 07.10.2022

Рецензия получена 11.12.2022

Принята к публикации 01.02.2023



Для цитирования: Демчук О. В., Сукманова И. А. Прогнозирование частоты развития хронической болезни почек у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5247. doi:10.15829/1560-4071-2023-5247. EDN OXHSMG

Predicting the incidence of chronic kidney disease in patients with myocardial infarction and acute kidney injury

Demchuk O. V.¹, Sukmanova I. A.^{1,2}

Aim. To estimate the incidence of chronic kidney disease (CKD) and develop a calculator to estimate the CKD probability in patients with myocardial infarction (MI) and acute kidney injury (AKI).

Material and methods. A total of 193 patients with MI aged 34–79 years were examined: 123 patients with MI and signs of AKI, 70 patients without AKI. In all patients, the levels of C-reactive protein, troponin I, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), microalbuminuria (MA), creatinine, and glomerular filtration rate (GFR) were determined. In the presence of AKI criteria on the 3rd day and at discharge, the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) molecule and interleukin-18 was examined in the urine. Six months after discharge, GFR was assessed over time. Patients of both groups underwent coronary angiography with stenting of infarct-related artery.

Results. The GFR at admission in patients with AKI was lower than in the group without AKI with normal creatinine levels. Following correlations between AKI and markers of cardiovascular events were revealed: KIM-1 and NT-proBNP

($r=0,29$ $p=0,031$), GFR and NT-proBNP ($r=-0,22$ $p=0,015$), NT-proBNP and IL-18 ($r=0,18$ $p=0,045$), MA with troponin I and CRP ($r=0,20$ $p=0,048$ and $r=0,29$ $p=0,001$). After six months, persistent renal function decline was more frequently diagnosed in patients with acute MI and AKI on index hospitalization. An equation for a multifactorial model for CKD risk was created: $P(\text{CKD}) = \exp(z) / (1 + \exp(z))$, $z = -1,113092e+01 - 4,082006e-02 * \text{troponin I} + 8,553826e-04 * \text{NT-proBNP (discharge)} + 1,620188e-01 * \text{age} + 3,411724e-02 * \text{systolic blood pressure} - 7,753111e-03 * \text{MA}$. ROC analysis revealed the most reliable sensitivity of 83% and specificity of 88,2% for the threshold value of CKD probability of 86,1%.

Conclusion. Patients with MI and AKI have a significant risk of CKD within 6 months after ACS. The created mathematical model and calculator determine the likelihood of CKD.

Keywords: acute kidney injury, acute myocardial infarction, cardiovascular events, biomarkers, percutaneous coronary interventions.

Relationships and Activities: none.

Received: 07.10.2022 **Revision Received:** 11.12.2022 **Accepted:** 01.02.2023

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ²Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Demchuk O. V.* ORCID: 0000-0003-4870-4384, Sukmanova I. A. ORCID: 0000-0002-3903-0552.

*Corresponding author: demov88@bk.ru

For citation: Demchuk O. V., Sukmanova I. A. Predicting the incidence of chronic kidney disease in patients with myocardial infarction and acute kidney injury. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5247. doi:10.15829/1560-4071-2023-5247. EDN OXHSMG

Ключевые моменты

- Впервые изучены показатели субклинической стадии острого повреждения почек — молекула KIM-1, интерлейкин-18 в сопоставлении с креатинином, скоростью клубочковой фильтрации и маркерами сердечно-сосудистого риска (MAU, NT-proBNP, СРБ, тропонином I, мочевой кислотой) у пациентов с острым инфарктом миокарда.
- Выявлено, что наиболее значимой комбинацией факторов, ассоциированных с риском прогрессирования почечной дисфункции, является: возраст, уровень тропонина I, систолического артериального давления, NT-proBNP и MAU.
- На основании полученных математических моделей разработан калькулятор оценки риска развития хронической болезни почек в течение 1 года после индексной госпитализации у пациентов с инфарктом миокарда и острым почечным повреждением.

Key messages

- For the first time, parameters of subclinical acute kidney injury were studied — KIM-1, interleukin-18 in comparison with creatinine, glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers (MU, NT-proBNP, CRP, troponin I, uric acid) in patients with acute myocardial infarction.
- The most significant combination of factors associated with renal dysfunction progression was age, troponin I, systolic blood pressure, NT-proBNP and MAU.
- Based on the obtained mathematical models, a calculator for chronic kidney disease risk within 1 year after index hospitalization in patients with myocardial infarction and acute kidney injury was developed.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в настоящее время является одной из лидирующих причин инвалидизации и смертности населения во всем мире [1]. Учитывая данный факт, заболевание требует максимально быстрого определения тактики ведения как на догоспитальном, так и последующих этапах ведения пациента [2]. Зачастую само по себе заболевание протекает без осложнений, но некоторые сопутствующие состояния усугубляют течение инфаркта миокарда (ИМ), продлевают сроки госпитализации и затрудняют его лечение. Одним из таких состояний является острое повреждение почек (ОПП) [3]. Почечная дисфункция может влиять на прогноз пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и поэтому считается важной детерминантой сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. Встречаемость ОПП в общей популяции достигает 0,25% и продолжает расти, а также остается важной причиной формирования как терминальной почечной недостаточности, так и менее тяжелых стадий хронической болезни почек (ХБП) [5]. Для пациентов с ОКС важным ме-

тодом лечения и диагностики является коронароангиография. В связи с тем, что контрастные вещества выводятся преимущественно почками, крайне важным является максимально ранняя оценка исходной их функции и "доклиническая" диагностика повреждения для проведения мер первичной профилактики [5, 6]. К сожалению, креатинин является поздним лабораторным показателем дисфункции почек, ввиду чего необходим поиск ранних биомаркеров ОПП, одними из них могут быть Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) и интерлейкин-18 (ИЛ-18), поскольку они первыми реагируют на ишемическое повреждение проксимальных канальцев почки [7, 8]. Ввиду вышесказанного представляется актуальным изучение влияния ОПП на прогноз и развитие ХБП в отдаленном периоде у пациентов с ИМ, перенесших острую дисфункцию почек.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Алтайского краевого кардиологического диспансера, в отделении для лечения пациентов с ОКС. Включено 193 пациента с ИМ после выполненного в первые сутки чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), в возрасте от 34 до 79 лет с наличием или без ОПП. Диагноз ИМ выставлялся на основании четвертого универсального определения [9-11]. Критериями

диагностики ОПП являлись: повышение сывороточного креатинина на $26,5 \text{ мкмоль/л}$ за 48 ч или в 1,5–2 раза от исходного уровня креатинина, которое произошло в течении 7 сут., и снижение темпа диуреза $<0,5 \text{ мл/кг/ч}$ за 6 ч (KDIGO 2012r) [7].

Критерии исключения: возраст старше 80 и моложе 18 лет, сахарный диабет, известный онкологический процесс, анемия тяжелой степени тяжести, системные заболевания, активный воспалительный и аутоиммунный процесс, ХБП, которая, была исключена при тщательном сборе анамнеза и изучении предыдущей медицинской документации пациента, хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии и выше, отказ от участия в исследовании. Средний возраст включенных пациентов составил $61,1 \pm 0,9$ год. Проведение клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Всеми пациентами было подписано одобренное локальным этическим комитетом добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от наличия или отсутствия признаков ОПП пациенты были разделены на две группы: в первую включено 123 пациента — 86 (70%) мужчин и 37 (30%) женщин в возрасте $64 \pm 0,9$ лет с ИМ и признаками ОПП, во вторую — 70 пациентов с ИМ, не имеющих ОПП, средний возраст составил $62,4 \pm 1,3$ лет, 53 (75,7%) мужчины и 17 (24,2%) женщин. У всех пациентов анализировались жалобы и анамнез. Определялись общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня мочевого кислоты, С-реактивного белка (СРБ), маркера некроза миокарда (тропонин I), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (KDIGO 2012r) [7]. При наличии критериев диагностики ОПП на 3-и сутки госпитализации и перед выпиской (8–14-е сутки) методом конкурентного иммуноферментного анализа в моче определялись уровень KIM-1 набором ELISA фирмы EnzoLife Scientific и ИЛ-18 набором ELISA фирмы Bender Medsystems. Из инструментальных методов обследования проводилась запись электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиография с оценкой размеров полостей сердца и фракции выброса левого желудочка проводилась на аппарате УЗИ "Siemens Acuson Antares" (Германия, 2011г). Селективная коронароангиография проводилась на ангиографе Innova 3100 (General Electric, США), всем было выполнено стентирование как минимум инфаркт-зависимой артерии. Для проведения исследования использовали низкоосмолярный контраст Ультравист 370, средний объем которого составил $163,7 \pm 4,2 \text{ мл}$ у пациентов группы с ОПП и $161,7 \pm 3,2 \text{ мл}$ группы без ОПП, $p=0,532$.

Повторный осмотр пациентов с анализом жалоб, оценкой функции почек, исходов ОПП, осуществлялся через 6 мес. после выписки по поводу индексного события. Пациенты обеих групп были сопоставимы по принимаемой терапии после выписки.

Статистические расчеты проводились с помощью пакетов STATISTICA 12.0 корпорации StatSoft (США), Microsoft Office Excel 2017 (США) и программы RStudio (версия 2022.02.1 Build 461, США) на языке R (версии 4.1.3). Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. Результаты анализа непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, представлены в виде $M \pm m$. Непрерывные показатели между группами сравнивались U-критерием Манна-Уитни. Для выявления попарных числовых ассоциаций между непрерывными показателями рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена r и достигнутый уровень значимости p . Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для сравнения качественных признаков использовали точный двусторонний критерий Фишера. Многомерная математическая модель, позволяющая выделять предикторы развития ХБП, создана на основе многофакторного регрессионного анализа. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. С помощью ROC-анализа определялись наилучшие показатели чувствительности и специфичности.

Результаты

Пациенты исследуемых групп достоверно не различались по возрасту и полу, с одинаковой частотой имели в прошлом ИМ, ЧКВ и аортокоронарное шунтирование. У пациентов группы с ОПП значительно чаще, чем в группе без ОПП встречалась в анамнезе пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. По другим клинко-анамнестическим данным и наличию сопутствующих заболеваний различий между группами не было (табл. 1).

При изучении лабораторных показателей групп выявлено, что в первые сутки госпитализации по уровню креатинина различий между исследуемыми группами не было выявлено, однако показатель СКД-EPI у пациентов первой группы уже был несколько меньше, чем во второй. На третий день госпитализации у пациентов первой группы уровень креатинина был статистически значимо выше в сравнении с группой без ОПП, в этой же группе отмечено дальнейшее снижение показателя функции почек. При выписке в группе с ОИМ и ОПП уровень креатинина также сохранялся выше показателя группы без ОПП, кроме того, в первой группе были выявлены более низкие, чем во второй, значения СКФ.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей пациентов первой и второй групп, $M \pm m$, n (%)

Параметр		Группа 1 (пациенты с ОИМ и ОПП), n=123	Группа 2 (пациенты с ОИМ без ОПП), n=70	p
Возраст, лет, $M \pm m$		64,0 $\pm$ 0,9	62,4 $\pm$ 1,3	0,070
Пол	Ж, n (%)	37 (30)	17 (24)	0,388
	М, n (%)	86 (70)	53 (75,7)	0,388
ИМ в анамнезе, n (%)		28 (22,7)	12 (17,1)	0,354
ЧКВ в анамнезе, n (%)		19 (15)	9 (14,2)	0,623
АКШ в анамнезе, n (%)		2 (1,6)	3 (4,2)	0,263
Постоянная форма ФП, n (%)		14 (11,3)	3 (4,2)	0,094
Пароксизмальная форма ФП, n (%)		34 (27,6)	6 (8,5)	0,001*
АГ, n (%)		110 (89,4)	60 (85,7)	0,443
ХСН I ст., n (%)		51 (41,4)	58 (82,8)	<0,001*
ХСН IIa ст., n (%)		15 (16,4)	4 (5,7)	0,146
ХОБЛ (%)		18 (14,6)	10 (14,2)	0,947
ОНМК (%)		8 (6,5)	2 (2,8)	0,271
Бронхиальная астма (%)		9 (7,3)	7 (10)	0,515
ДГПЖ (%)		12 (9,7)	5 (7,1)	0,537
Хроническая язвенная болезнь (%)		25 (20,3)	11 (15,7)	0,429
МКБ (%)		7 (5,6)	6 (8,5)	0,442
ОИМnST, n (%)		81 (65,8)	44 (62,8)	0,675
ОИМбпST, n (%)		41 (33,3)	26 (37,1)	0,593
ТЛТ, n (%)	Догоспитально	16 (17,5)	15 (21,4%)	0,125
	Госпитально	12 (13,1)	7 (10)	0,956

Примечание: * — статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, Ж — женщины, ИМ — инфаркт миокарда, М — мужчины, МКБ — мочекаменная болезнь, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОИМnST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое повреждение почек, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, n — объем выборки, p — достигнутый уровень статистической значимости.

У пациентов с ОИМ и ОПП на 3-й день госпитализации было выявлено статистически значимое повышение уровня КИМ-1 в сравнении с группой с ОИМ не имеющих ОПП. Показатель ИЛ-18, взятый на 3-и сутки госпитализации, был значительно выше в группе с ОПП. При сравнительном анализе маркеров прогноза выявлено, что уровень СРБ на 3-й день госпитализации у пациентов группы с ИМ и ОПП был выше в сравнении с группой с ИМ без ОПП, при выписке наблюдалось снижение уровня показателя в обеих группах пациентов, без статистически значимых различий между группами. Также выявлено, что на 3-и сутки госпитализации в группе с ИМ и ОПП уровни МАУ и NT-proBNP превышали норму и были достоверно выше аналогичных показателей группы сравнения. В динамике определено значительное снижение натрийуретического пептида, но все же в группе с ОПП его уровень сохранялся более высоким в сравнении с группой пациентов без ОПП. Уровень тропонина I группы с ОПП через 6 ч от поступления статистически значимо превышал показатель группы с нормальной функцией почек, что связано, вероятно, с преобладанием у пациентов

первой группы большей площади повреждения миокарда (табл. 2).

При изучении корреляционных связей между показателями повреждения почек и маркерами ССР выявлено, что ранний показатель ОПП — КИМ-1 имеет положительную взаимосвязь с тропонином I (взятым через 6 ч от поступления) и NT-proBNP. Также показатель СКФ имеет отрицательную взаимосвязь с NT-proBNP, при этом чем ниже была расчетная СКФ, тем выше оказался уровень NT-proBNP. Показано, что натрийуретический пептид был взаимосвязан с ИЛ-18, а МАУ с тропонином I и СРБ.

Пациенты обеих групп принимали стандартную терапию ОКС, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России, статистически значимых различий по приему большинства препаратов не было выявлено.

За 6 мес. наблюдения у значительного количества пациентов первой и второй групп наблюдалось стойкое снижение почечной функции разной степени выраженности. Выявлено, что у 17 (13,8%) больных группы с ОПП в госпитальный период функция по-

Таблица 2

**Клинико-биохимические показатели пациентов первой и второй групп
в разные периоды госпитализации, М±m**

Биохимические показатели	Сроки проведения	Группа I (ИМ+ОПП) М±m, n=123	Группа II (ИМ без ОПП) М±m, n=70	U-критерий Манна-Уитни, p
Креатинин, мкмоль/л	1 сут.	81,6±1,6	77,7±1,5	0,078
СКФ 1 по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	1 сут.	81,7±1,6	93,0±2,08	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	3 сут.	134,2±3,1	80,5±1,5	<0,001*
СКФ 2 по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	3 сут.	49,6±1,4	89,0±2,0	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	выписка	99,8±2,4	78,0±1,5	<0,001*
СКФ 3 по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	выписка	70,2±2,0	91,4±1,8	<0,001*
СРБ, мг/л	3 сут.	47,8±3,8	35,4±3,8	0,022*
	выписка	30,0±2,3	32,0±3,1	0,237
Мочевая кислота, мг/дл	3 сут.	386,0±12,5	352,0±18,3	0,010*
	выписка	367,0±37,5	343,0±17	0,469
NT-proBNP, ЕД	3 сут.	1614,0±218,6	791,0±69,8	<0,001*
	выписка	845,0±78,3	220,0±59,1	0,030*
Тропонин I нг/мл	через 6 ч от поступления	14,2±1,5	12,0±1,6	<0,001*
МАУ, мг/л	3 сут.	35,5±4,5	12,5±1,7	<0,001*
KIM-1, пг/мл	3 сут.	2211,3±123,2	1154±95,8	<0,001*
	выписка	985,5±58,5	895,0±40,9	0,037*
ИЛ-18, пг/мл	3 сут.	150,0±10,4	97,0±8,2	<0,001*
	выписка	75,4±4,9	68,0±3,6	0,022*

Примечание: * — статистически значимые различия при p<0,05.

Сокращения: ИЛ-18 — интерлейкин-18, ИМ — инфаркт миокарда, МАУ — микроальбуминурия, ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, KIM-1 — Kidney Injury Molecule-1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Частота развития ХБП у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ОПП через 6 мес. наблюдения

Показатель	Группа с ИМ и ОПП, n=123	Группа с ИМ без ОПП, n=70	p
Без развития ХБП, n (%)	17 (13,8)	51 (72,8)	<0,001*
ХБП С2, n (%)	49 (39,8)	16 (22,8)	0,016*
ХБП С3а, n (%)	34 (27,6)	2 (2,8)	<0,001*
ХБП С3б, n (%)	19 (15,4)	1 (1,4)	0,002*
ХБП С4, n (%)	4 (3,2)	0	0,127

Примечание: * — статистически значимые различия при p<0,05.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОПП — острое повреждение почек, ХБП — хроническая болезнь почек.

чек через 6 мес. оставалась нормальной, тогда как в группе без ОПП работа почек была не измененной у 51 (72,8%) пациента, p<0,001. У большего количества больных функция почек была снижена незначительно — до ХБП С2, при этом чаще данный факт отмечался у пациентов первой группы. Частота снижения почечной функции до ХБП С3а, С3б и С4 статистически значимо также преобладала у пациентов с ОИМ и ОПП (табл. 3).

В результате проведения однофакторного корреляционного анализа выявлены наиболее значимые факторы риска, ассоциированные с развитием ХБП у пациентов с ОПП и ОИМ. К таким факторам были отнесены: возраст (p<0,001), увеличение возраста ассоциировано с повышением шансов ХБП в 1,16 [1,09; 1,25] раз. Уровень СКФ на 3-и сутки госпитализации (p=0,005) является предиктором развития

ХБП и влияет на переход острой дисфункции органа в хроническую, повышенный уровень креатинина при выписке увеличивает шансы хронизации процесса в 1,04 [1,01; 1,07] (p=0,019) раза.

При построении многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что наиболее неблагоприятными предикторами развития ХБП является сочетание возраста, уровень тропонина I и среднего систолического артериального давления (АД). Отдельно увеличение возраста ассоциировано с повышением шансов развития ХБП в 1,18 [1,1; 1,29] раз в течение года после выписки (p<0,001), а увеличение цифр систолического АД ассоциировано с повышением шансов ХБП в 1,03 [1; 1,07] раза (p=0,029).

Согласно оптимальной многофакторной модели логистической регрессии построена формула многофакторной модели определения риска развития ХБП:

$$P(\text{ХБП}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)),$$

$z = -1,113092e+01 - 4,082006e-02 * \text{тропонин I} + 8,553826e-04 * \text{NT-proBNP (при выписке)} + 1,620188e-01 * \text{возраст} + 3,411724e-02 * \text{систолическое АД} - 7,753111e-03 * \text{МАУ}.$

С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности — 83% и специфичности — 88,2% для порогового значения вероятности ХБП = 86,1%. Таким образом, используя полученное пороговое значение, у пациентов с рассчитанной по формуле модели вероятностью ХБП >86,1% прогнозировали развитие ХБП в течение 6 мес. наблюдения за данными пациентами. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 90,7% (рис. 1).

Обсуждение

При анализе клинико-анамнестических данных выявлено, что пациенты были сопоставимы по возрасту и полу и с одинаковой частотой имели в прошлом ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, ЧКВ и аортокоронарное шунтирование. По имеющимся литературным данным при ИМ с подъемом сегмента ST осложненным кардиогенным шоком с проведением ЧКВ инфаркт-зависимой артерии — ОПП является независимым прогностическим предиктором отдаленной смертности [12].

В обеих группах больных с ИМ уровень креатинина при поступлении не различался, СКФ была ниже в группе с ОПП, что может свидетельствовать о субклинической дисфункции почек у пациентов в остром периоде ИМ уже при поступлении в стационар. В связи с этим можно сделать вывод о том, что креатинин является поздним маркером ОПП, что приводит к отсроченной ее диагностике. Вышеизложенные результаты подтверждаются данными авторов Lima С и Macedo E [13, 14]. На третий день госпитализации и при выписке у пациентов группы с ОПП уровень сывороточного креатинина был статистически значимо выше в сравнении с группой без ОПП, соответственно со снижением функции почек (СКД-ЕРІ). При анализе уровня биомаркеров почечного повреждения выявлено, что уровень КІМ-1 и ІЛ-18 на 3-и сутки госпитализации были значительно выше в группе с ОПП, в сравнении с группой без ОПП, т.к. данные биомаркеры выделяются в проксимальных канальцах почек при их остром повреждении на раннем "доклиническом" этапе, еще до повышения уровня сывороточного креатинина, в связи с чем могут быть использованы в качестве маркеров ранней диагностики ОПП [15]. Причины острого нарушения функции органа могут быть разные, в частности, кардиогенный шок (Killip IV) и острая сердечная недостаточность (ОСН), которые подразумевают развитие кардиоренального синдрома. Важно отметить, что при ОСН механизм поражения почек связан с гиперволемией и застойными явлениями, а не с низким сердечным

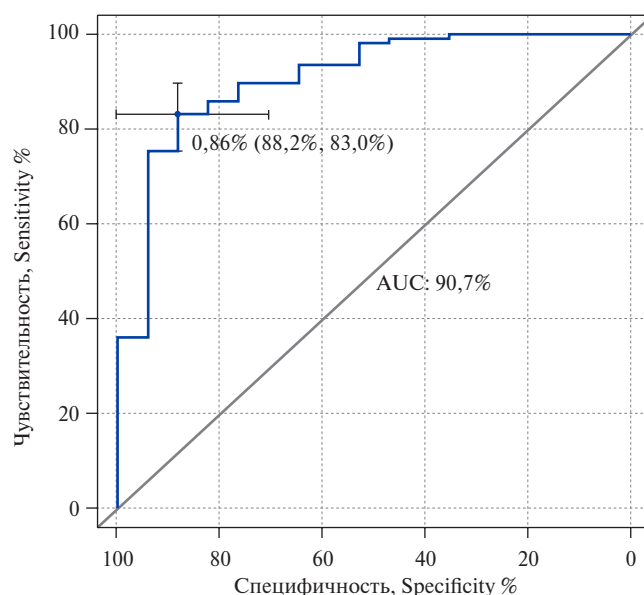


Рис. 1. ROC-кривая. Многофакторная модель вероятности развития ХБП у пациентов с ОИМ и ОПП.

выбросом, но в конечном итоге эти процессы имеют общий механизм развития ОПП. Согласно закону Пуазейля, кровоток через почки зависит от градиента давления: высокое давление — на артериальной стороне, низкое — на венозной стороне. Повышенное почечное венозное давление вызывает снижение почечного перфузионного давления, тем самым влияя на перфузию почек. В настоящее время это признано важным гемодинамическим механизмом острого кардиоренального синдрома. Почечный застой также может влиять на функцию почек через косвенные механизмы [16].

Что касается маркеров прогноза сердечно-сосудистых событий, выявлено, что уровень СРБ был значимо повышен на 3-й день госпитализации у пациентов группы с ИМ и ОПП в сравнении с группой без ОПП, в дальнейшем со снижением в динамике ближе к выписке, без статистических различий между группами. Показатель МАУ на 3-и сутки в группе с ИМ и ОПП был достоверно выше показателя группы сравнения, NT-proBNP на 3-и сутки госпитализации был значимо выше у пациентов с острой дисфункцией почек, чем в группе с ИМ без ОПП, но в динамике перед выпиской все же оставался значимо повышенным в группе с острой дисфункцией почек, что, вероятно, связано с большим количеством пациентов с ОСН в группе с ОПП и большим объемом поражения миокарда.

Получена взаимосвязь маркеров ОПП с показателями ССР. Выявлены ассоциации КІМ-1 с тропонином I и NT-proBNP и креатинином на 3-и сутки, СКФ с NT-proBNP, ІЛ-18 с NT-proBNP, МАУ с тропонином I и СРБ. Данные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи ОПП с ОИМ, которые являют-

ся взаимоусугубляющими процессами. В доступной литературе нет убедительных данных о взаимосвязи уровня маркеров ССР с лабораторными показателями дисфункции почек, но известно, что уровень КИМ-1 в плазме крови имеет корреляционную связь с СКФ, а повышенный уровень ИЛ-18 (от 70 до 300 пг/мл) в крови у пациентов с ОКС взаимосвязан со степенью коронарного атеросклероза и имеет прогностическую ценность в отношении наступления смерти [17, 18]. К тому же в ретроспективном анализе, представленном Sun YB, et al., показано, что ОПП значимо коррелировало с краткосрочной и долгосрочной смертностью у пациентов с ОИМ [19].

За 6-месячный период наблюдения при повторной оценке СКФ у пациентов обеих групп выявлено, что частота трансформации ОПП в ХБП оказалась выше в группе, перенесшей ИМ с ОПП, в т.ч. до ХБП С3а, С3б и С4. В настоящее время в литературе нет подобных исследований о частоте развития ХБП именно у пациентов с ИМ и ЧКВ, хотя известно, что ОПП широко распространена и ее значение недооценивается, несмотря на увеличение риска смерти и развития или усугубления уже имевшейся ранее ХБП [20]. Учитывая вышесказанное, вызывает интерес разработка методов прогнозирования ХБП пациентов с ИМ и ЧКВ. Согласно оптимальной многофакторной модели логистической регрессии построена формула определения риска развития

ХБП у пациентов группы с ОИМ и ОПП и разработан калькулятор, позволяющий рассчитать риск развития ХБП после индексного события. С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности — 83% и специфичности — 88,2% для порогового значения вероятности ХБП = 86,1%.

Заключение

ОИМ и ОПП являются взаимосвязанными состояниями, что подтверждается наличием корреляций между лабораторными показателями ОПП и маркерами ССР. Пациенты с ИМ и ОПП имеют значительный риск развития ХБП разной степени выраженности в течение 6 мес. после индексного события. Острая дисфункция почек требует дополнительного расчета рисков развития ХБП и разработки профилактических мер как на госпитальном, так и амбулаторном этапе наблюдения. Построенная математическая модель расчёта риска развития ХБП и полученный калькулятор позволят определить ее вероятность развития у пациентов с ОПП, чаще контролировать показатели функции почек, корректировать лечение в соответствии с СКФ и своевременно принимать меры при прогрессировании дисфункции почек.

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

Литература/References

- Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque — a review of current concepts and advanced imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(1):10-7. doi:10.5507/bp.2018.004.
- Garganeva AA, Okrugin SA, Borel' KN. WHO Program "Registry of Acute Myocardial Infarction" opportunities and prospects in the study and prediction of outcomes of socially significant pathologies at the population level. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015;30(2):125-30. (In Russ.) Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда" возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на популяционном уровне. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(2):125-30. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-2-125-130.
- Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 2018;360:k504. doi:10.1136/bmj.k504.
- Mehran R, Faggioni M, Chandrasekhar J, et al. Effect of a Contrast Modulation System on Contrast Media Use and the Rate of Acute Kidney Injury After Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(16):1601-10. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.007.
- Vershinina EO, Repin AN. Contrast-induced nephropathy in planned endovascular interventions on coronary arteries. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2016;31(3):61-7. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2016;31(3):61-7. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-3-61-67.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl).* 2012;2(2):1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.
- Kosaki R, Wakabayashi K, Sato S, et al. Onset time and prognostic value of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;35:100826. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100826.
- Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4418. (In Russ.) Collet J, Thiele H, Barbato E, и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4418. doi:10.15829/1560-4071-2021-4418.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S. Acute ST Elevation Myocardial Infarction. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 30335314.
- Hayiroğlu Mİ, Bozbeyoglu E, Yıldırımürk Ö, et al. Effect of acute kidney injury on long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock who underwent primary percutaneous coronary intervention in a high-volume tertiary center. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48(1):1-9.
- Albert C, Haase M, Albert A, et al. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.* 2021;41(1):1-15.
- Lima C, Macedo E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers.* 2018:4907024.
- Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, et al. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1702.
- Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(3):231-9. doi:10.3949/ccjm.85a.17019.
- Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2018:2852398.
- Gao RF, Li X, Xiang HY, et al. The covalent NLRP3-inflammasome inhibitor Oridonin relieves myocardial infarction induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling in mice. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107133.
- Sun YB, Tao Y, Yang M. Assessing the influence of acute kidney injury on the mortality in patients with acute myocardial infarction: a clinical trial. *Ren Fail.* 2018;40(1):75-84.
- Shutov AM, Efremova EV, Menzorov MV, et al. The modern concept is the renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease). *Archive of internal medicine.* 2021;11(2):94-7. (In Russ.) Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. и др. Современная концепция — почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). *Архив внутренней медицины.* 2021;11(2):94-7. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97.

Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Домжалов И. Г.^{1,3}, Куксин Н. С.², Кокарев Е. А.³, Котельников В. Н.¹, Рублев В. Ю.¹

Цель. Разработка моделей прогнозирования внутригоспитальной летальности (ВГЛ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) на электрокардиограмме после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на основе многофакторной логистической регрессии (МЛР).

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование по данным 4735 электронных историй болезни пациентов (3249 мужчин и 1486 женщин) с ИМнСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой 63 года, которым выполнялось ЧКВ. Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 321 (6,8%) больных, умерших в стационаре, вторую — 4413 (93,2%) — с благоприятным исходом ЧКВ. Для разработки прогностических моделей использовали однофакторную логистическую регрессию (ОЛР) и МЛР. Точность моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ больных ИМнСТ после ЧКВ от всех причин.

Результаты. Статистический анализ показателей клинико-функционального статуса больных позволил выделить факторы, линейно связанные с ВГЛ. Методом ОЛР были определены их весовые коэффициенты, характеризующие предиктивный потенциал. Прогностические алгоритмы ВГЛ на основе предикторов шкалы GRACE, представленных как суммой баллов в модели ОЛР, так и 5 факторами в непрерывной форме в модели МЛР, обладали приемлемой предсказательной точностью (AUC — 0,83 и 0,86, соответственно). Наилучшие метрики качества имела модель МЛР, структура которой помимо 5 факторов GRACE включала показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и уровня лейкоцитов крови (WBC) (AUC — 0,93, чувствительность — 0,87, специфичность — 0,86). Наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с классом ОЧН по Т. Killip и ФВ ЛЖ, а наименьший — с WBC и возрастом больных.

Заключение. Предсказательная точность разработанных моделей МЛР была выше, чем шкалы GRACE. Наиболее высокие метрики качества имела модель, структура которой была представлена 5 факторами GRACE, ФВ ЛЖ и WBC.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, внутригоспитальная летальность, прогнозирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-21-00250 <https://rscf.ru/project/23-21-00250/>.

¹ФГАУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток;

³ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Школа медицины, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. —

д.т.н., доцент, Школа медицины, зав. лабораторией анализа больших данных в медицине и здравоохранении, директор института информационных технологий, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Домжалов И. Г. — аспирант департамента клинической медицины, Школа медицины, Приморская краевая клиническая больница № 1, врач отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-6722-2535, Куксин Н. С. — магистрант, ORCID: 0009-0005-9106-0117, Кокарев Е. А. — к.м.н., Приморская краевая клиническая больница № 1, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8726-0491, Котельников В. Н. — д.м.н., профессор, Школа медицины, профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Рублев В. Ю. — Школа медицины, аспирант департамента клинической медицины, врач сердечно-сосудистый хирург медицинского центра, ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВГЛ — внутригоспитальная летальность, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МНО — международное нормализованное отношение, МО — машинное обучение, ОИММЛЖ — относительный индекс массы миокарда левого желудочка, ОЛР — однофакторная логистическая регрессия, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, ТВ — тромбиновое время, ТЛТ — тромболизис, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, AUC — площадь под ROC-кривой, Cr — креатинин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, LA2 — продольный размер левого предсердия, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, WBC — лейкоциты.

Рукопись получена 28.03.2023

Рецензия получена 27.04.2023

Принята к публикации 03.05.2023



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г., Куксин Н. С., Кокарев Е. А., Котельников В. Н., Рублев В. Ю. Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5414. doi:10.15829/1560-4071-2023-5414. EDN UOAEW

Prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Domzhalov I. G.^{1,3}, Kuksin N. S.², Kokarev E. A.³, Kotelnikov V. N.¹, Rublev V. Yu.¹

Aim. Development of models for predicting in-hospital mortality (IHM) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) based on multivariate logistic regression (MLR).

Material and methods. This retrospective cohort study of 4735 electronic health records of patients (3249 men and 1486 women) with STEMI aged 26 to 93 years with a median of 63 years who underwent PCI was performed. Two groups of

persons were identified, the first of which consisted of 321 (6,8%) patients who died in the hospital, while the second — 4413 (93,2%) patients with a favorable PCI outcome. To develop predictive models, univariate logistic regression (ULR) and MLR were used. Model accuracy was assessed using 3 following metrics: area under the ROC curve (AUC), sensitivity, and specificity. The end point was represented by the IHM score in STEMI patients after PCI.

Results. Statistical analysis made it possible to identify factors that are linearly associated with IHM. ULR was used to determine their weight coefficients characterizing the predictive potential. IHM predictive algorithms based on GRACE scale predictors, represented both by ULR model and by 5 factors in continuous MLR model, had acceptable predictive accuracy (AUC — 0,83 and 0,86, respectively). The MLR model had the best quality metrics, the structure of which, in addition to 5 GRACE factors, included left ventricular ejection fraction (LVEF) parameters and white blood cell (WBC) count (AUC — 0,93, sensitivity — 0,87, specificity — 0,86). The greatest contribution to endpoint was associated with the Killip class and LVEF, and the smallest contribution was associated with WBC and the age of patients.

Conclusion. The predictive accuracy of the developed MLR models was higher than that of the GRACE score. The model with the structure represented by 5 factors GRACE, LV EF and WBC had the highest quality metrics.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, in-hospital mortality, prognosis.

Relationships and Activities. This work was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-21-00250 <https://rscf.ru/project/23-21-00250/>.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Vladivostok State University, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K.I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Domzhalov I.G. ORCID: 0000-0002-6722-2535, Kuksin N.S. ORCID: 0009-0005-9106-0117, Kokarev E.A. ORCID: 0000-0002-8726-0491, Kotelnikov V.N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322, Rublev V.Yu. ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Corresponding author:
671235@mail.ru

Received: 28.03.2023 **Revision Received:** 27.04.2023 **Accepted:** 03.05.2023

For citation: Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Domzhalov I.G., Kuksin N.S., Kokarev E.A., Kotelnikov V.N., Rublev V.Yu. Prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5414. doi:10.15829/1560-4071-2023-5414. EDN UOAERW

Ключевые моменты

- Прогностические алгоритмы внутригоспитальной летальности больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожных коронарных вмешательств с использованием предикторов шкалы GRACE, представленных как суммой баллов, так и 5 факторами в непрерывной форме, обладали приемлемой предсказательной точностью (AUC — 0,83 и 0,86, соответственно).
- Максимальную точность (AUC — 0,93) имела прогностическая модель на основе многофакторной логистической регрессии, структура которой помимо 5 факторов шкалы GRACE включала показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и уровня лейкоцитов крови (WBC).
- Наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с классом острой сердечной недостаточности по Т. Killip (28%) и ФВ ЛЖ (22%), а наименьший — с WBC и возрастом больных (7% и 6%, соответственно).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения в большинстве стран мира и является глобальной проблемой здравоохранения¹. К наиболее опасным осложнениям ИБС относится острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) на электрокардиограмме, который чаще всего развивается вследствие атеротромботической окклюзии коронарных артерий [1]. По данным на-

Key messages

- Predictive algorithms for in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary interventions using GRACE score predictors, presented both as a sum of scores and 5 factors in continuous form, had acceptable predictive accuracy (AUC — 0,83 and 0,86, respectively).
- The predictive model based on multivariate logistic regression had the maximum accuracy (AUC — 0,93), the structure of which, in addition to 5 factors of the GRACE score, included indicators of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and white blood cell (WBC) count.
- The greatest contribution to end point was associated with the class the Killip class (28%) and LVEF (22%), while the smallest — with WBC and age of patients (7% and 6%, respectively).

циональных регистров внутригоспитальная летальность (ВГЛ) пациентов с ИМпСТ в странах Европы варьирует от 6 до 14%, а годовая летальность составляет ~10% [2]. Показатель смертельных исходов у больных с ИМпСТ в стационарах Российской Федерации фиксируется на уровне 5-8%, что свидетельствует о сопоставимых значениях этих индикаторов и необходимости прогнозирования неблагоприятных событий на различных горизонтах наблюдения [3]. К одним из наиболее эффективных методов лечения ИМпСТ относят реваскуляризацию миокарда посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проведение которого необходимо в кратчайшие сроки от начала заболевания. ВГЛ при плановых ЧКВ составляет 0,5-1%, а при экстренных — от 4 до 7%. При этом фиксируется зависимость данного показателя от степени поражения ко-

¹ The top 10 causes of death: WHO. <https://www.who.int/ru/newsroom/factsheets/detail/thetop10causesofdeath.htm> (27 May 2022).

ронарного русла, сроков проведения ЧКВ, наличия постинфарктного кардиосклероза, профиля и активности коморбидной патологии и других факторов. К основным причинам летального исхода после ЧКВ относятся невосстановление коронарного кровотока (феномен "no-reflow"), повторный ИМ, желудочковые тахикардии, геморрагические и тромбоэмболические осложнения. Для оценки рисков неблагоприятных исходов у больных с острыми формами ИБС профессиональными сообществами разработаны шкалы, позволяющие персонализировать прогноз фатальных событий на основе анализа данных, характеризующих клинико-функциональный статус больных. К ним относят шкалы TIMI, GRACE, APACHE II, PAMI, PURSUIT, CADILLAC, REKORD, Syntax Score II и другие. Стратификация больных с выделением групп высокого риска позволяет определить оптимальную стратегию реваскуляризации миокарда, повысить эффективность лечения, продолжительность и качество жизни пациентов. В реальной клинической практике для оценки ближайшего прогноза у больных с ИМпСТ чаще всего используется шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [4, 5]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что ее предсказательная ценность ограничивается в когортах пациентов молодого и пожилого возраста, а также среди больных после ЧКВ, что послужило поводом для многочисленных исследований по ее совершенствованию [6]. В последние годы постоянно возрастает интерес к разработке и практическому применению прогностических алгоритмов для оценки госпитальных и отдаленных результатов ЧКВ на основе методов машинного обучения (МО) [7]. Их использование позволяет автоматизировать обработку и анализ больших объемов данных, выявлять скрытые или неочевидные закономерности и извлекать новые знания. К наиболее известным инструментам МО, применяемым для построения прогностических моделей в клинической медицине, относят многофакторную логистическую регрессию (МЛР).

Цель исследования состояла в разработке моделей прогнозирования ВГЛ у больных с ИМпСТ после ЧКВ на основе МЛР.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование, для реализации которого анализировали данные из 4735 электронных историй болезни пациентов (3249 мужчин и 1486 женщин) с ИМпСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) (62; 63), поступивших в 2015–2021 гг в кардиологическое отделение Регионального сосудистого центра ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока. Всем пациентам в первые сутки стационарного лечения была выполне-

на инвазивная коронарография с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием инфаркт-связанных артерий на ангиографической системе General Electric Innova 3100. Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE. Низкий риск имел место у 410 (8,7%) больных, средний — у 2388 (50,4%), высокий — у 1937 (40,9%). У 201 (4,2%) больного в анамнезе имел место ИМ, по поводу которого 109 (2,3%) из них было проведено ЧКВ. Среди больных было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 321 (6,8%) человек, умерших в период госпитализации в стационаре, вторую — 4414 (93,2%) — с благоприятным исходом ЧКВ. Сроки наступления летального исхода у большинства (90%) больных фиксировались в течение 7 дней после ЧКВ, у 6% — от 10 до 20 дней и у 4% — от 20 до 30 дней. Причиной смерти у 201 больного было повторное ишемическое событие, у 35 — рецидивирующие желудочковые тахикардии, у 28 — геморрагические осложнения, у 43 — полиорганная недостаточность на фоне тяжелой коморбидности и инфекционных осложнений, у 14 — интраоперационные осложнения ЧКВ.

Клинико-функциональный статус больных оценивали в первые сутки стационарного лечения с помощью 136 факторов, основные из которых представлены в таблице 1. Помимо демографических и анамнестических данных анализировали показатели клинического анализа крови, креатинин (Cr) сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате GE Vivid S60 согласно стандартному протоколу с определением поперечного (LA1) и продольного (LA2) размеров левого и правого предсердий, конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ методом Тейхольца. Рассчитывали индикаторы гипертрофии ЛЖ: индекс относительной толщины его задней стенки и индекс массы миокарда ЛЖ, который для исключения влияния гендерного фактора нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом, с вычислением относительного индекса массы миокарда ЛЖ (ОИММЛЖ). Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ больных после ЧКВ от всех причин в форме категориального бинарного признака ("отсутствие" или "развитие"). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных.

Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и МО. Первые

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=321)	Группа 2 (n=4414)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Возраст, лет	71 [69;72]	62 [62;63]	–	<0,0001
Женский пол, абс. (%)	144 (44,9%)	1341 (30,39%)	1,86 [1,48;2,34]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,68 [26,12;27,54]	26,83 [27,45;27,71]	–	0,045
ЧСС, уд./мин	87 [83,5;90]	72 [72;72]	–	<0,0001
САД, мм рт.ст.	110 [110;120]	130 [130;130]	–	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	72 [70;80]	80 [80;80]	–	<0,0001
Передний ИМ, абс. (%)	183 (57%)	2048 (46,4%)	1,53 [1,22;1,92]	0,00026
Класс ОШ по Т. Killip	3,00 [3;3]	1,00 [1;1]	–	<0,0001
GRACE, сумма баллов	203,5 [197;211]	147 [146;149]	–	<0,0001
GRACE >156 баллов, абс. (%)	227 (70,7%)	1731 (39,2%)	9,2 [6,5;13,1]	<0,0001
ФП, абс. (%)	74 (23%)	374 (8,5%)	3,9 [2,9;5,2]	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	47 [45;49]	56 [56;56]	–	<0,0001
КДР ЛЖ, см	5 [4,9;5,2]	5 [5;5]	–	0,364
КСР ЛЖ, см	3,7 [3,6;3,9]	3,4 [3,4;3,4]	–	<0,0001
LA1, см	4,2 [4,1;4,3]	3,9 [3,9;3,9]	–	<0,0001
LA2, см	5,2 [5,1;5,4]	4,9 [4,9;5]	–	<0,0001
RA1, см	3,8 [3,8;3,9]	3,6 [3,6;3,6]	–	<0,0001
RA2, см	4,9 [4,8;5]	4,7 [4,7;4,7]	–	<0,0001
ОИММЛЖ, усл. ед.	1,06 [0,97;1,13]	0,96 [0,95;0,97]	–	0,00022
ИОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,408 [0,392;0,431]	0,417 [0,417;0,42]	–	0,591
СДЛА, мм рт.ст.	35 [32;38]	28 [27;28]	–	<0,0001
WBC, 10 ⁹ /л	14,1 [12,9;15]	10,5 [10,4;10,7]	–	<0,0001
RBC, 10 ¹² /л	4,25 [4,05;4,45]	4,45 [4,42;4,48]	–	0,002
Hb, г/л	134 [129,59;138,41]	140 [139,11;140,89]	–	0,001
PLT, 10 ⁹ /л	245 [221,60;269,40]	218 [214,47;221,53]	–	0,013
ПТИ, %	75,5 [72,3;78,4]	89,1 [88,6;89,4]	–	<0,0001
МНО, ед.	1,26 [1,08;1,44]	1,06 [1,05;1,07]	–	<0,0001
Фб, г/л	3,3 [3,05;3,55]	3,3 [3,24;3,36]	–	0,995
ТВ, сек	21,4 [1,19;43,99]	21,2 [18,53;23,87]	–	0,053
АЧТВ, сек	39,7 [32,99;46,41]	36,5 [35,08;37,92]	–	<0,0001
Cr, мкмоль/л	129,8 [122,9;141,1]	96,9 [96;97,9]	–	<0,0001
СКФ, мл/мин/м ²	45,6 [41;50,8]	77,76 [76,6;78,9]	–	<0,0001
ПИМ, абс. (%)	19 (5,86%)	182 (4,12%)	1,4 [0,89;2,36]	0,173
ПИМ+ПЧКВ, абс. (%)	14 (4,32%)	95 (2,15%)	2,1 [1,16;3,64]	0,022
АГ, абс. (%)	152 (47,35%)	1968 (44,59%)	1,7 [0,54;5,55]	0,494
ХОБЛ, абс. (%)	50 (15,58%)	794 (17,99%)	0,83 [0,6;1,15]	0,297
СД 2, абс. (%)	98 (30,5%)	845 (19,1%)	1,86 [1,45;2,38]	<0,0001
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (1,87%)	24 (0,54%)	3,5 [1,43;8,75]	0,013
ХБП, абс. (%)	84 (26,1%)	678 (15,3%)	1,97 [1,5;2,56]	<0,0001
Отсутствие догоспитального ТЛТ, абс. (%)	270 (84,1%)	2918 (66,1%)	2,88 [2,1;3,9]	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИОТ ЗСЛЖ — индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, МНО — международное нормализованное отношение, ОИММЛЖ — относительный индекс массы миокарда левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — острая сердечная недостаточность, ПИМ+ПЧКВ — повторный инфаркт миокарда и повторное чрескожное коронарное вмешательство, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТВ — тромбиновое время, ТЛТ — тромболизис, Фб — фибриноген, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Cr — креатинин, Hb — гемоглобин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, LA2 — продольный размер левого предсердия, RA1 — поперечный размер правого предсердия, RA2 — продольный размер правого предсердия, RBC — эритроциты, PLT — тромбоциты, WBC — лейкоциты.

из них были представлены тестами хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторной логической регрессии (ОЛР) с расчетом весовых ко-

эффициентов по нормализованной выборке, вторые — методом МЛР. Показатели были представлены медианными значениями (Me) и их 95% ДИ.

Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Качество моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Sp). Порог отсечения определяли методом поиска точки баланса между чувствительностью и специфичностью ($Sen \approx Sp$). Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с летальностью в стационаре, в группах сравнения был проведен статистический анализ 136 факторов. На втором этапе по нормализованным данным с помощью моделей ОЛР определяли весовые коэффициенты отдельных показателей. На третьем этапе на основе ОЛР и МЛР были разработаны прогностические модели ВГЛ с использованием предикторов шкалы GRACE и показателей, выделенных на предыдущих этапах исследования. Базовой моделью считали ОЛР с единственным предиктором — суммой баллов по шкале GRACE. Авторские модели разрабатывали на основе предикторов модели GRACE с последовательным включением в их структуру новых факторов, выделенных на предыдущих этапах исследования. Если включение фактора не повышало точность модели, то его не рассматривали в качестве предиктора. Анализ данных и разработку моделей выполняли на языке Python.

Результаты

Анализ показателей клинико-функционального статуса больных в группах сравнения показал, что большинство из них имеют статистически значимые различия (табл. 1). Так, больные первой группы отличались более старшим возрастом, преобладанием лиц женского пола, наличием переднего ИМ, фибрилляции предсердий (ФП), более низкими значениями систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления, ФВ ЛЖ. По отношению к лицам с благоприятным исходом реваскуляризации миокарда у умерших больных размеры левого и правого предсердий, конечный систолический размер ЛЖ, а также частота сердечных сокращений (ЧСС), сумма баллов по шкале GRACE, класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Т. Killip, систолическое давление в легочной артерии и ОИММЛЖ были значимо выше. Анализ клинико-биохимических показателей крови демонстрировал, что у лиц первой группы имел место лейкоцитоз, более высокий уровень Сг и снижение скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на достоверность межгрупповых различий показателей эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, ПТИ, МНО и АЧТВ, последние находились в пределах физиологической нормы. Необходимо отметить, что в анамнезе умерших больных чаще фиксировался сахарный диабет, хроническая болезнь почек и острое

Таблица 2

Весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии (Ме, 95% ДИ)

Предиктор	Коэффициент	p-value
Cr	6,35 [6,353;6,355]	<0,0001
GRACE	5,92 [5,917;5,923]	<0,0001
ФВ ЛЖ	-5,28 [-5,288;-5,280]	<0,0001
САД	-4,57 [-4,576;-4,575]	<0,0001
ПТИ	-4,39 [-4,402;-4,395]	<0,0001
Возраст	4,23 [4,232;4,242]	<0,0001
МНО	4,12 [4,126;4,129]	<0,0001
ЧСС	3,69 [3,695;3,697]	<0,0001
Класс ОСН по Т. Killip	3,47 [3,466;3,481]	<0,0001
ДАД	-3,44 [-3,446;-3,444]	<0,0001
LA1	3,23 [3,234;3,239]	<0,0001
LA2	2,82 [2,821;2,827]	<0,0001
КДР ЛЖ	2,76 [2,762;2,768]	<0,0001
RA1	2,68 [2,685;2,691]	<0,0001
WBC	2,46 [2,466;2,469]	<0,0001
КСР ЛЖ	2,45 [2,447;2,454]	<0,0001
СКФ	-2,17 [-2,173;-2,172]	<0,0001
RA2	2,02 [2,024;2,029]	<0,0001
PLT	1,59 [1,586;1,595]	<0,0001
RBC	-1,49 [-1,502;-1,493]	<0,0001
АЧТВ	1,48 [1,484;1,487]	<0,0001
ТВ	1,41 [1,413;1,420]	<0,0001
ФП	1,17 [1,162;1,179]	<0,0001
ОНМК в анамнезе	1,04 [1,040;1,045]	0,0036
Отсутствие догоспитального ТЛТ	0,97 [0,958;0,986]	<0,0001
ПИМ+ПЧКВ	0,69 [0,686;0,695]	<0,0001
Женский пол	0,61 [0,603;0,630]	<0,0001
СД 2	0,57 [0,568;0,591]	<0,0001
ИМТ	-0,56 [-0,567;-0,561]	<0,0001
АГ	0,35 [0,344;0,359]	<0,0001
ПИМ	0,34 [0,338;0,350]	<0,0001
Передний ИМ	0,31 [0,301;0,330]	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, МНО — международное нормализованное отношение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПИМ+ПЧКВ — повторный инфаркт миокарда и повторное чрескожное коронарное вмешательство, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТВ — тромбиновое время, ТЛТ — тромболитический, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, Cr — креатинин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, LA2 — продольный размер левого предсердия, PLT — тромбоциты, RA1 — поперечный размер правого предсердия, RA2 — продольный размер правого предсердия, RBC — эритроциты, WBC — лейкоциты.

нарушение мозгового кровообращения, а распространенность хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии существенно

Таблица 3

Оценка точности прогностических моделей

№ п/п	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		AUC	Sen	Sp	AUC	Sen	Sp
1	GRACE, сумма баллов	0,839	0,766	0,768	0,825	0,755	0,78
2	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД	0,864	0,758	0,8	0,86	0,796	0,795
3	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ	0,879	0,751	0,867	0,886	0,882	0,828
4	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, женский пол	0,879	0,752	0,866	0,886	0,912	0,829
5	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, ПТИ	0,878	0,717	0,862	0,891	0,879	0,837
6	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, ФВ ЛЖ, ФП	0,878	0,757	0,869	0,889	0,882	0,834
7	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, ФП, ПТИ	0,878	0,761	0,869	0,896	0,879	0,843
8	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, WBC	0,881	0,752	0,875	0,927	0,87	0,861
9	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ПТИ	0,852	0,715	0,822	0,864	0,767	0,815
10	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, LA1	0,859	0,693	0,868	0,864	0,757	0,859
11	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, КДР ЛЖ	0,859	0,671	0,863	0,856	0,754	0,853
12	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, RA1	0,859	0,674	0,872	0,863	0,757	0,863
13	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, Передний ИМ	0,866	0,765	0,795	0,845	0,796	0,803
14	Возраст, ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, СД 2	0,863	0,772	0,811	0,858	0,796	0,781

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, AUC — площадь под ROC-кривой, Сг — креатинин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, RA1 — поперечный размер правого предсердия, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, WBC — лейкоциты.

не отличалась от группы сравнения (p -value — 0,27 и 0,49, соответственно). В отличие от лиц с благоприятным исходом ЧКВ больным первой группы значительно реже (в 2,3 раза) проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) на догоспитальном этапе. По данным статистического анализа уровень индекса массы тела, концентрация фибриногена, ТВ, а также ИМ в анамнезе не имели межгрупповых различий и не ассоциировались с ВГЛ. Вместе с тем вероятность летального исхода существенно возрастала (отношение шансов = 2,1, $p=0,02$) среди лиц с ранее перенесенным ИМ и повторным ЧКВ. На втором этапе исследования для уточнения степени влияния отдельных показателей на конечную точку исследования были построены модели ОЛР с расчетом весовых коэффициентов, характеризующих их предиктивный потенциал (табл. 2). Результаты анализа демонстрировали, что наиболее высокий уровень весовых коэффициентов имел место у 12 показателей: Сг, суммы баллов по шкале GRACE, ФВ ЛЖ, САД, ПТИ, возраста, МНО, ЧСС, класса ОСН по Т. Killip, диастолического артериального давления, LA1. При этом максимальное значение весового коэффициента (6,35 усл. ед.) ассоциировалось с показателем Сг. Необходимо также отметить, что значения индикаторов предиктивного потенциала таких факторов госпитальной летальности, как передний ИМ, перенесенный ИМ и повторное ЧКВ, отсутствие догоспитального ТЛТ, ФП, находились в диапазоне 0,31–1,17 усл. ед., что может свидетельствовать об их ограниченном влиянии на конечную точку исследования. На третьем этапе исследования были разработаны

3 варианта моделей ВГЛ (табл. 3). Первый из них был представлен моделью (1) на основе ОЛР, которая включала единственный предиктор — сумму баллов по шкале GRACE. Для построения второго варианта моделей была использована МЛР. В структуру этой модели (2) входили 5 предикторов классической шкалы GRACE в непрерывной форме (возраст, ЧСС, САД, класс ОСН по Т. Killip, концентрация Сг в сыворотке крови). Ввиду того, что категориальные признаки этой шкалы (подъем сегмента ST, положительный тропониновый тест и отсутствие остановки кровообращения на момент поступления в стационар) у всех больных анализируемой когорты были с нулевой дисперсией, они не включались в структуру моделей. Третий вариант моделей на основе МЛР предполагал последовательное расширение состава предикторов шкалы GRACE дополнительными признаками, выделенными на предыдущих этапах исследования (табл. 1, 2). Основным условием для их использования в качестве предикторов было увеличение метрик качества моделей. Сравнительный анализ индикаторов качества прогностических алгоритмов на основе факторов шкалы GRACE демонстрировал более высокую точность модели МЛР (2) с предикторами в непрерывной форме по сравнению с моделью ОЛР (1), где в качестве предиктора использовалась сумма баллов этой шкалы (табл. 3). Расширение состава предикторов, входящих в структуру модели МЛР (2), за счет ФВ ЛЖ приводило к существенному росту метрик качества модели МЛР (3): AUC — 0,88, Sen — 0,88 и Sp — 0,82. Фактор гендерной принадлежности в модели МЛР (4) уве-

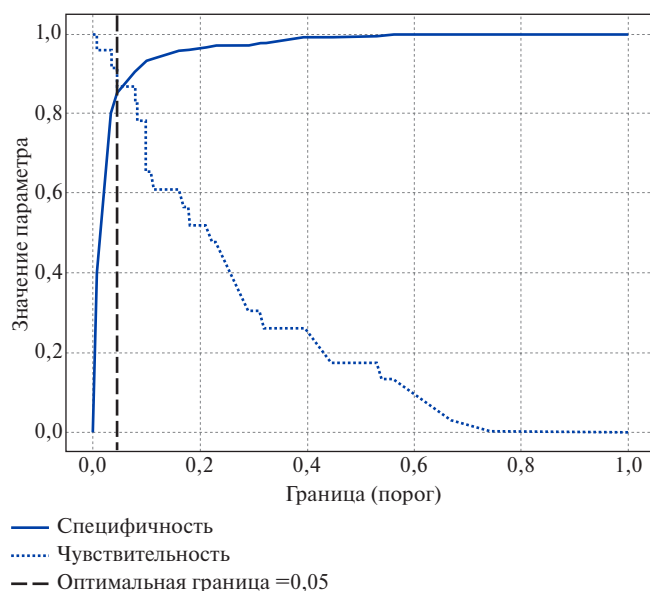


Рис. 1. Рос-анализ — поиск оптимального порога отсеечения в лучшей модели МЛР (8).

личивал только её чувствительность ($Sen = 0,91$), но не влиял на другие критерии качества. Точность прогноза повышалась в модели МЛР (7), в которой базовые предикторы шкалы GRACE дополнялись комбинацией факторов: ФВ ЛЖ, ФП и ПТИ ($AUC = 0,89$). Максимальный подъем показателей точности имел место в модели МЛР (8) с предикторами шкалы GRACE, ФВ ЛЖ и уровнем лейкоцитов в крови (WBC) ($AUC = 0,92$). Тестирование предиктивной ценности других факторов (размеры камер сердца, локализация ИМ, варианты коморбидной патологии и др.) показало, что они не влияли или даже снижали параметры точности моделей. Результаты поиска оптимального порога отсеечения для лучшей модели МЛР (8) позволили определить точку баланса между чувствительностью и специфичностью на уровне 0,05 (5%), что соответствует высокому риску фатального события (рис. 1). Относительный вклад различных предикторов в реализацию конечной точки исследования определяли путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры моделей и их повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения параметра AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора. Анализ предиктивного потенциала факторов шкалы GRACE в модели МЛР (2) показал, что наибольшее влияние на конечную точку оказывает класс ОСН по Т. Killip, относительный вклад которого составляет 58%. Исключение из структуры модели показателя САД снижало ее точность по метрике AUC на 17%, ЧСС — на 11%, а последовательное удаление признаков возраста и Ст сокращало уровень AUC на 8% и 5%, соответственно (рис. 2). Аналогичная процедура оценки предиктивной цен-

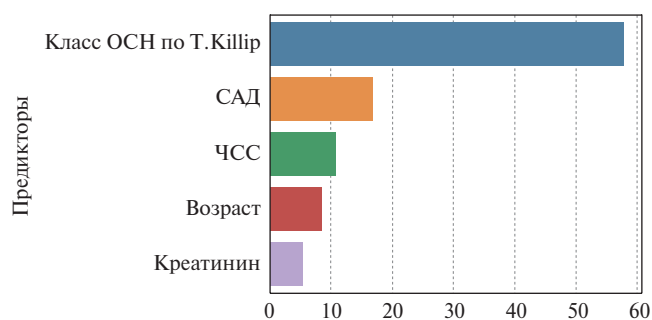


Рис. 2. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки в модели МЛР (2), %.

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

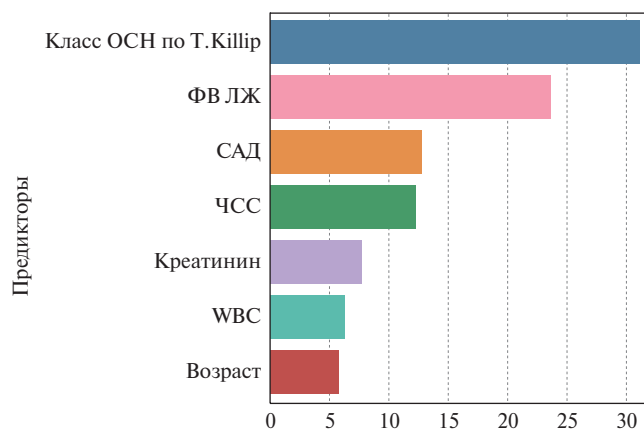


Рис. 3. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки в модели МЛР (8), %.

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, WBC — лейкоциты.

ности факторов лучшей модели МЛР (8) демонстрировала доминирующий вклад в реализацию конечной точки двух признаков: класс ОСН по Т. Killip (28%) и ФВ ЛЖ (22%). Влияние на точность прогнозирования показателей САД (18%) и ЧСС (12%) было менее заметным, а признаков WBC и возраста — существенно меньшим (7% и 6%, соответственно) (рис. 3). Таким образом, превалирующее значение в определении точности прогноза ВГЛ больных с ИМпСТ после ЧКВ имели клиничко-функциональные маркеры ОСН.

Обсуждение

В настоящее время в кардиологической практике используются различные технологии рискметрии, позволяющие оценить вероятность развития неблагоприятных событий у больных ИМ. Одним из наиболее надежных и доступных прогностических инструментов является шкала GRACE, которая была рекомендована к практическому применению Европейским обществом кардиологов [4]. В нашем

исследовании применение шкалы GRACE в когорте больных с ИМпСТ показало, что сумма баллов у умерших после ЧКВ в стационаре была в 1,4 раза выше, чем у лиц с благоприятным исходом реваскуляризации (203,5 и 147 баллов, соответственно, $p < 0,0001$). При этом среди умерших высокий риск госпитальной летальности (>156 баллов для ИМпСТ) фиксировался в 70,7% случаев, а средний — в 22,5% (табл. 1). Важно также отметить, что высокий риск ВГЛ имел место у 39,2% больных с благоприятным исходом ЧКВ. Эти данные указывают на значительную долю ложноположительных результатов при использовании балльной оценки шкалы GRACE и необходимость повышения точности прогнозирования. В нашем исследовании эта задача выполнялась путем многоступенчатой процедуры отбора предикторов и разработки прогностических моделей на основе МЛР. Для подтверждения гипотезы о возможном неравенстве клиническо-функциональных и лабораторных показателей у больных первой и второй групп были использованы методы математической статистики, применение которых показало достоверность различий по 34 из 40 входных данных. Так, у больных, умерших в стационаре, фиксировались более выраженные признаки ремоделирования миокарда, включая увеличение линейных размеров предсердий, ЛЖ и показателя ОИММЛЖ. Для больных этой группы было характерным также наличие промежуточной ФВ с медианным значением 47% и 95% ДИ (45; 49). Незначительно выраженное снижение ФВ ЛЖ на фоне ОЧН 3 класса по Т. Killip может объясняться тем, что этот показатель отражает лишь один из механизмов острого ишемического повреждения миокарда, связанного с развитием систолической дисфункции. Вместе с тем нарушение насосной функции сердца может быть связано с преобладанием диастолических расстройств, ассоциированных не только с ИБС, но и с сердечно-сосудистыми проявлениями коморбидной патологии. Одним из важных лабораторных признаков, отличающих больных первой группы от второй, был существенный подъем уровня WBC крови ($14,1 \cdot 10^9/\text{л}$ vs $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$). Необходимо отметить, что в последние годы показатели клинического анализа крови все чаще используются в качестве предикторов прогностических моделей в кардиологии [8]. Повышение содержания WBC является ключевым индикатором интенсивности воспалительного ответа и эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях, в т.ч. ИМ. В ряде исследований доказана взаимосвязь этого показателя с ростом смертности от ИБС и развитием застойной сердечной недостаточности. В нашем исследовании на предварительном этапе отбора предикторов показатель WBC имел высокий уровень весового коэффициента (2,46 усл. ед.) и в дальнейшем использовался при построении

прогностических моделей. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе является важным условием для эффективной реваскуляризации миокарда и снижения госпитальной летальности. В нашем исследовании ТЛТ была проведена 16% больных первой группы и 34% — во второй. При этом вероятность летального исхода в стационаре среди пациентов, которым не проводилась ТЛТ, возрастала почти в 3 раза (отношение шансов — 2,88, $p < 0,0001$). Вместе с тем этот показатель не демонстрировал достаточный прогностический потенциал, на что указывали сравнительно низкое значение его весового коэффициента (-1,04) и результаты последующего тестирования при построении прогностических моделей. В ряде работ признак ТЛТ использовался в прогностических моделях фатальных осложнений ИМпСТ [9].

В настоящем исследовании концепция разработки прогностических моделей ВГЛ больных ИМпСТ после ЧКВ базировалась на предварительном анализе предиктивной ценности факторов шкалы GRACE с последующим включением в структуру моделей новых показателей, увеличивающих их прогностическую точность. Результаты анализа показали, что приемлемую точность прогноза демонстрировала даже модель ОЛР, где в качестве единственного предиктора использовали сумму баллов по шкале GRACE. Увеличение метрик качества фиксировалось в модели МЛР (2), предикторами которой были 5 факторов GRACE в непрерывной форме, что подтверждает их высокий прогностический потенциал. Вместе с тем в ряде исследований предпринимались попытки повысить эффективность стратификации рисков ВГЛ у больных с ИМпСТ после ЧКВ на основе модификаций шкалы GRACE. Так, включение в ее структуру 9 факторов коморбидности позволило существенно повысить точность модели среди пациентов с ИМпСТ, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации (AUC — 0,9 vs 0,8 по шкале GRACE) [3]. В нашем исследовании повышение точности прогностических моделей с предикторами шкалы GRACE ассоциировалось с влиянием 4 дополнительных факторов: ФВ ЛЖ, ФП, ПТИ и WBC. Вместе с тем наибольшее значение для повышения прогностической точности имело сочетание факторов шкалы GRACE и показателей ФВ ЛЖ и WBC в модели МЛР (8). Наличие этих предикторов демонстрировало патофизиологическое значение систолической дисфункции ЛЖ и системной воспалительной реакции в прогнозировании неблагоприятных исходов ИМпСТ, что повышает объяснимость результатов моделирования и возможность их клинической интерпретации. Непрозрачность причинно-следственных связей прогностических моделей может быть частично преодолена за счет стратификации факторов риска с различной степенью влияния на

результатирующую переменную. В нашем исследовании наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с классом ОСН по Т. Killip и ФВ ЛЖ, а наименьший — с WBC и возрастом больных.

Ограничения исследования. Ограничения связаны с необходимостью расширения спектра предикторов, методов МО, оценки эффективности ЧКВ и валидации моделей на рандомизированных данных из других лечебных учреждений.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что разработанные прогностические алгоритмы ВГЛ у больных с ИМПСТ после ЧКВ на основе предикторов классической шкалы GRACE, представлен-

ных как суммой баллов в модели ОЛР, так и 5 факторами в непрерывной форме (возраст, класс ОСН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД) в модели МЛР, обладают приемлемой предсказательной точностью. Анализ предиктивного потенциала других показателей продемонстрировал его высокий уровень только у 4 факторов: ФВ ЛЖ, ПТИ, ФП и WBC. Наилучшие метрики качества (AUC — 0,927, Sen — 0,87, Sp — 0,861) имела модель МЛР, структура которой помимо 5 факторов GRACE включала показатели ФВ ЛЖ и WBC.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-21-00250 <https://rscf.ru/project/23-21-00250/>.

Литература/References

1. Nishonov AB, Tarasov RS, Ivanov SV, Barbarash LS. Outcomes of Coronary Bypass Surgery and Percutaneous Intervention in High-Risk Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2023;12(1):151-9. (In Russ.) Нионов А.Б., Тарасов Р.С., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1):151-9. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-151-159.
2. Hadanny A, Shouval R, Wu J, et al. Predicting 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: Machine learning- based random forest and its external validation using two independent nationwide datasets. *J Cardiol*. 2021;78(5):439-46. doi:10.1016/j.jjcc.2021.06.002.
3. Zikov MV, Dyachenko NV, Velieva RM, et al. Possibilities of combined use of the GRACE scale and various comorbidity indices to improve the efficiency of assessing the risk of hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(7):816-21. (In Russ.) Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Велиева Р.М. и др. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):816-21. doi:10.26442/00403660.2022.07.201742.
4. Szabo D, Szabo A, Magyar L, et al. Admission lactate level and the GRACE 2.0 score are independent and additive predictors of 30-day mortality of STEMI patients treated with primary PCI-Results of a real-world registry. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277785. doi:10.1371/journal.pone.0277785.
5. Wilson RS, Malamas P, Dembo B, et al. The CADILLAC risk score accurately identifies patients at low risk for in-hospital mortality and adverse cardiovascular events following ST elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):533. doi:10.1186/s12872-021-02348-0.
6. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet*. 2021;397(10279):1085-94. doi:10.1016/S0140-6736(21)00272-5.
7. Geltser BI, Rublev VYu, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI. Machine learning in predicting immediate and long-term outcomes of myocardial revascularization: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4505. (In Russ.) Гельцер Б.И., Рублев В.Ю., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4505. doi:10.15829/1560-4071-2021-4505.
8. Lim J, Davies A, Briennes S, et al. Inflammatory cell response following ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention and its impact on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;376:1-10. doi:10.1016/j.ijcard.2023.01.082.
9. Dogra N, Puri GD, Thingnam SKS, et al. Early thrombolysis is associated with decreased operative mortality in postinfarction ventricular septal rupture. *Indian Heart J*. 2019; 71(3):224-8. doi:10.1016/j.ihj.2019.04.011.

Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Калашникова Н. М.¹, Зайцев Д. Н.¹, Говорин А. В.¹, Чистякова М. В.¹, Бальжитов Б. Т.²

Цель. Определить прогностическое значение содержания в крови биомаркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста ST2 (sST2) у больных постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. Были сформированы 3 группы: у пациентов I группы (основной), которые проходили стационарное лечение по поводу COVID-19, причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) был перенесенный в прошлом Q-инфаркт миокарда; у больных II группы (сравнения), которые не переносили ранее и в момент настоящей госпитализации COVID-19, причиной ХСН также был перенесенный в прошлом Q-инфаркт миокарда; III группа (сравнения) — пациенты с ХСН ишемической этиологии без постинфарктного кардиосклероза и не инфицированные ранее и на момент обследования SARS-CoV-2. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ "IBM SPSS v. 26.0".

Результаты. Пациенты всех трех групп, включенных в настоящее исследование, были сопоставимы между собой. Через 6 мес. в I группе регистрировалось ухудшение клинического течения ХСН. У пациентов I и II группы к 6 мес. наблюдения зафиксировано снижение функционального класса (ФК) ХСН по NYHA со 2 до 3 и 4 ФК, в отличие от пациентов III группы, среди которых количество больных с 3 ФК ХСН сократилось на 25% вследствие их компенсации до 2 ФК. Пациенты исследуемых групп, у которых в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание NT-proBNP и sST2, имели более выраженные структурно-функциональные нарушения миокарда, чем пациенты с нормальным содержанием данных биомаркеров. В развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт миокарда, развитие острого нарушения мозгового кровообращения, госпитализация в связи с ухудшением течения ишемической болезни сердца, декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая госпитализации пациента, разработана прогностическая модель с помощью нейронной сети. Наибольшей важностью в структуре разработанной модели преобладали: возраст пациента, уровень NT-proBNP и sST2, а также уровень поражения легких по данным компьютерной томографии.

Заключение. Современные биомаркеры NT-proBNP и sST2 обладают достаточной прогностической ценностью для определения риска развития неблагоприятных событий при ХСН.

Ключевые слова: постинфарктная хроническая сердечная недостаточность, коронавирусная инфекция, NT-proBNP, sST2.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; ²ГУЗ Городская клиническая больница № 1, Чита, Россия.

Калашникова Н. М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1283-7938, Зайцев Д. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, ректор, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Говорин А. В. — профессор, д.м.н., ведущий специалист по научной работе научного отдела, ORCID: 0000-0001-7586-6595, Чистякова М. В. — д.м.н., доцент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6280-0757, Бальжитов Б. Т. — врач функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6408-3835.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

natka.kalashnikova@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, CCC — сердечно-сосудистое событие, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

Рукопись получена 11.09.2022

Рецензия получена 14.01.2023

Принята к публикации 10.04.2023



Для цитирования: Калашникова Н. М., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Чистякова М. В., Бальжитов Б. Т. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5216. doi:10.15829/1560-4071-2023-5216. EDN UAHDAW

Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection

Kalashnikova N. M.¹, Zaitsev D. N.¹, Govorin A. V.¹, Chistyakova M. V.¹, Balzhitov B. T.²

Aim. To determine the prognostic significance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble ST2 (sST2) in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. Three following groups were formed: in patients of group I (main), who underwent inpatient treatment for COVID-19, the cause of heart failure (HF) was prior Q-wave myocardial infarction; in patients of group II (comparison) without COVID-19, the cause of HF was prior Q-wave myocardial infarction; Group III (comparison) — patients with HF of ischemic origin without postinfarction cardiosclerosis and COVID-19. Statistical processing was carried out using the software package IBM SPSS Statistics Version 26.0.

Results. The patients of all three groups included in the present study were comparable. After 6 months in group I, HF course worsening was recorded. In patients of groups I and II, an increase in NYHA HF class from 2 to 3 and 4 was recorded, in contrast to patients of group III, among whom the number of patients with class 3 HF decreased by 25% due to compensation to class 2. Patients of the studied groups, who had elevated serum levels of NT-proBNP and sST2, had more pronounced structural and functional myocardial disorders than patients with normal levels of these biomarkers. Using analysis of adverse cardiovascular events, such as recurrent myocardial infarction, cerebrovascular accident, hospitalization due to coronary artery disease, decompensated HF,

which required hospitalization, a predictive model was developed using a neural network. There were following most important factors of the developed model: age, level of NT-proBNP and sST2, lung involvement according to computed tomography.

Conclusion. Modern biomarkers NT-proBNP and sST2 have sufficient predictive value to determine the risk of adverse events in HF.

Keywords: post-myocardial infarction heart failure, coronavirus infection, NT-proBNP, sST2.

Relationships and Activities: none.

¹Chita State Medical Academy, Chita; ²City Clinical Hospital № 1, Chita, Russia.

Kalashnikova N. M. * ORCID: 0000-0002-1283-7938, Zaitsev D. N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Govorin A. V. ORCID: 0000-0001-7586-6595, Chistyakova M. V. ORCID: 0000-0001-6280-0757, Balzhitov B. T. ORCID: 0000-0001-6408-3835.

*Corresponding author: natka.kalashnikova@mail.ru

Received: 11.09.2022 **Revision Received:** 14.01.2023 **Accepted:** 10.04.2023

For citation: Kalashnikova N. M., Zaitsev D. N., Govorin A. V., Chistyakova M. V., Balzhitov B. T. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5216. doi:10.15829/1560-4071-2023-5216. EDN UAHDW

Ключевые моменты

- Повышенный уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2 зафиксирован у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и COVID-19.
- Определение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью позволяет прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

Key messages

- Elevated levels of NT-proBNP and sST2 biomarkers were recorded in patients with post-myocardial infarction cardiosclerosis and COVID-19.
- Determination of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with heart failure can predict adverse cardiovascular outcomes.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности, особенно, у перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) больных. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сердечно-сосудистые осложнения явились основной причиной летальности среди пациентов с COVID-19. ХСН имеет высокую распространённость в большинстве стран мира, охватывая >64,3 млн человек, с вероятным нарастанием количества больных в ближайшие годы [1]. Она встречается в среднем у 1-2% населения европейских стран [2, 3], 2,5% — в Соединённых Штатах Америки (у лиц старше 18 лет) [4] и у 7-10% в регионах Российской Федерации [5]. В период пандемии COVID-19 сердечно-сосудистые осложнения явились основной причиной летальности среди пациентов с COVID-19 [6, 7].

Учитывая высокую смертность больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время пандемии COVID-19, становится важным выявление лиц с высоким риском неблагоприятных исходов среди этой категории пациентов. Возможность такого прогнозирования можно достичь с помощью изучения в сыворотке крови биомаркеров, которые отражают структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы и используются в качестве методов ранней диагностики сердечно-сосудистых событий (ССС) [8]. В настоящее время в клинической практике таким ранним биомаркером ХСН является мозговой натрийуретический пептид, который может использоваться при диагностике бессимптомной дисфункции сердца. Однако содержание данного

маркера обладает вариабельностью и зависит от гендерной принадлежности, возраста пациента, наличия заболевания почек и некоторых инфекционных заболеваний. В связи с этим представляется актуальным поиск новых биомаркеров ХСН, способных нивелировать недостатки таких лабораторных маркеров сердечной недостаточности (СН) [2, 9].

Стимулирующий фактор роста ST2 (sST2) является представителем семейства Toll-like рецепторов интерлейкин (ИЛ)-1 и имеет две изоформы: трансмембранная форма ST2L, связывается с ИЛ-33, образует комплекс ИЛ-33/ST2L, который имеет кардиопротективное действие и препятствует формированию гипертрофии миокарда, предупреждая его фиброз. В свою очередь, sST2-растворимая форма обладает противоположными эффектами: приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, расширению камер сердца и снижению сократительной способности сердечной мышцы левого желудочка (ЛЖ). sST2 представляет собой клинически значимый биомаркер, отражающий патофизиологические процессы в сердце и обладающий прогностической ценностью при формировании СН [10, 11]. Он может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза при СН, имея также диагностическое значение как маркер воспаления [12, 13]. При совместном определении в крови больных содержания sST2 и натрийуретических пептидов диагностическая и прогностическая значимость этих маркеров может значительно возрастать при формировании ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Цель исследования: определить прогностическое значение содержания в крови биомаркеров N-кон-

цевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и sT2 у больных постинфарктной СН на фоне COVID-19 в развитии неблагоприятных CCC (повторный ИМ, развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация в связи с ухудшением течения ишемической болезни сердца (ИБС), декомпенсация СН, потребовавшая госпитализации пациента).

Материал и методы

В исследование включено 80 пациентов с ХСН, находившихся на лечении в моностационаре Городской клинической больницы № 1 и кардиологическом отделении Краевой клинической больницы. Были сформированы 3 группы: у пациентов I группы (основной), которые проходили стационарное лечение по поводу COVID-19, причиной ХСН был перенесенный в прошлом Q-ИМ (n=40, 50%); у больных II группы (сравнения), которые не переносили ранее и в момент настоящей госпитализации COVID-19, причиной ХСН был перенесенный в прошлом Q-ИМ (n=20, 25%); III группу (сравнения) составили пациенты с ХСН ишемической этиологии без постинфарктного кардиосклероза и не инфицированные ранее и на момент обследования SARS-CoV-2 (n=20, 25%). Основной диагноз был верифицирован на основании признаков постинфарктного кардиосклероза на электрокардиограмме (патологический зубец Q/QS), наличия зон нарушения локальной гипо-, акинезии при эхокардиографии, либо окклюзии ветвей коронарных артерий при проведении коронароангиографии, в сочетании с анамнезом перенесенного ИМ. Оценка функционального класса (ФК) ХСН проводилась с помощью теста с шестиминутной ходьбой. Для выявления возбудителя COVID-19 SARS-CoV-2 использовался материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Этиологическая диагностика COVID-19 проводилась с применением полимеразной цепной реакции методом амплификации нуклеиновых кислот.

После выписки из стационара пациенты наблюдались амбулаторно с обязательным визитом на 180-й день, на котором оценивались клинические симптомы и ФК ХСН. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате "VividE 95-expert GE" по стандартной методике. В сыворотке крови определялось содержание биомаркеров sT2 и NT-proBNP (исходно в стационаре и через 12 мес.) методом иммуноферментного анализа (ELISA). Через 12 мес. после включения пациентов в исследование устанавливалось наличие/отсутствие неблагоприятных CCC (ухудшение течения ХСН, повторные госпитализации по поводу декомпенсации СН, повторный ИМ, ОНМК, смерть).

Критериями невключения в исследование считались: острый коронарный синдром давностью

<3 мес.; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе давностью <3 мес.; другие, кроме ИБС, причины ХСН; онкологические и другие заболевания в активной стадии; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ "IBM SPSS Statistics 26.0" (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения 3 и более групп использовался ранговый анализ вариации Краскела-Уоллиса. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Статистическая значимость (p) оценивалась исходя из значений 95% ДИ. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Диагностическая ценность прогностических моделей, основанных на нейросетевом анализе, определялась путем применения ROC-анализа.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты всех трех групп, включенных в настоящее исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, употреблению алкоголя, наличию таких сопутствующих хронических заболеваний, как сахарный

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ХСН

Параметры		Первая группа (n=40)	Вторая группа (n=20)	Третья группа (n=20)	Тестовая статистика*
Возраст, лет		64,8±8,58	64,55±9,5	66,05±5,52	H=0,34 df=2 p=0,85
Пол	Мужской	67,5/27	50/10	50/10	$\chi^2=2,53$ df=2 p=0,15
	Женский	32,5/13	50/10	50/10	
Степень ожирения	Норма	17,5% 7/40	30% 6/20	25% 5/20	$\chi^2=3,92$ df=8 p=0,86
	Избыточная масса тела	42,5% 17/40	35% 7/20	50% 10/20	
	1 степень	32,5% 13/40	25% 5/20	25% 5/20	
	2 степень	2,5% 1/40	5% 1/20	0% 0/20	
	3 степень	5% 2/40	5% 1/20	0% 0/20	
Сахарный диабет		27,5% 11/40	25% 5/20	20% 4/20	$\chi^2=0,4$ df=2 p=0,82
Хроническая обструктивная болезнь легких		15% 6/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=6,49$ df=2 p=0,04 $\phi=0,285$ V=0,285
Ишемический инсульт		10% 4/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=4,21$ df=2 p=0,12
Атеросклеротическое поражение периферических артерий		2,5% 1/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=1,01$ df=2 p=0,603
Инсульт неуточненной формы		2,5% 1/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=1,01$ df=2 p=0,603
Дисциркуляторная энцефалопатия		5% 2/40	0% 0/20	2,5% 2/20	$\chi^2=2,051$ df=2 p=0,359

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p<0,017$).

диабет, подагра, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, артериальная гипертензия и стенокардия. При этом подавляющая часть пациентов всех групп имели избыточную массу тела, либо ожирение различной степени, которое, как известно, является модифицируемым фактором риска развития ИБС с ХСН, а также более тяжелого течения COVID-19. При анализе картины компьютерной томографии (КТ) у пациентов I группы, находящихся на лечении по поводу COVID-19, установлено, что признаки вирусной пневмонии были у всех больных: КТ1 — у 8 пациентов (20%), КТ2 — у 13 больных (32,5%), КТ3 — у 13 (32,5%), КТ4 — у 6 (15%) больных.

Коронароангиография в анамнезе была проведена у 13 больных (32,5%) I группы, во II группе — у 17 (85%) и в III группе — у 11 (55%) пациентов. Оценивая

клинические симптомы ХСН у пациентов исследуемых групп в стационаре и в динамике (через 6 мес.), установлено, что в I группе регистрировалось ухудшение клинического течения ХСН, сопровождающееся снижением толерантности к физической нагрузке. Так, увеличилась выраженность одышки при обычной физической нагрузке и при ходьбе по ровной поверхности. У пациентов I и II группы к 6 мес. наблюдения зафиксировано увеличение ФК ХСН по NYHA со 2 до 3 и 4 ФК, в отличие от пациентов III группы, среди которых количество больных с 3 ФК ХСН сократилось на 25% вследствие их компенсации до 2 ФК. У пациентов I и II группы был значительно снижен уровень физической активности и увеличена частота сердечных сокращений в покое, по сравнению с пациентами без постинфарктного кардиосклероза.

Таблица 2

Лекарственная терапия ХСН в исследуемых группах

Группа лекарственных препаратов	Группа	Этапы наблюдения		Тестовая статистика
		При поступлении	После выписки (через 6 мес.)	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	I (n=40)	37,5% (15/40)	50% (20/40)	0,166
	II (n=20)	95% (19/20)	100% (20/20)	0,317
	III (n=20)	85% (17/20)	50% (10/20)	0,008*
p		<0,001* P _{I группа — II группа} <0,001 P _{II группа — III группа} <0,001	<0,001* P _{I группа — II группа} <0,001 P _{I группа — III группа} =0,001	—
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	I (n=40)	7,5% (3/40)	27,5% (11/40)	0,011*
	II (n=20)	5% (1/20)	5% (1/20)	0,317
	III (n=20)	10% (2/20)	25% (5/20)	0,18
p		0,035* P _{I группа — II группа} =0,028 P _{II группа — III группа} =0,034	0,835	—
Бета-блокаторы	I (n=40)	52,5% (21/40)	82,5% (33/40)	0,005*
	II (n=20)	100% (20/20)	100% (20/20)	—
	III (n=20)	95% (19/20)	75% (15/20)	0,102
p		0,071	<0,001* P _{I группа — II группа} <0,001 P _{I группа — III группа} =0,002	—
Петлевые диуретики	I (n=40)	7,5% (3/40)	10% (4/40)	0,655
	II (n=20)	15% (3/20)	3% (6/20)	0,083
	III (n=20)	10% (2/20)	10% (2/20)	1,0
p		0,095	0,659	—
Антагонисты альдостерона	I (n=40)	20% (8/40)	25% (10/40)	0,414
	II (n=20)	25% (5/20)	25% (5/20)	1,0
	III (n=20)	20% (4/20)	1% (2/20)	0,157
p		0,365	0,894	—
Диуретики тиазидоподобные	I (n=40)	15% (6/40)	20% (8/40)	0,414
	II (n=20)	5% (1/20)	5% (1/20)	1,0
	III (n=20)	20% (4/20)	20% (4/20)	1,0
p		0,289	0,367	—

Была проанализирована терапия пациентов с ХСН при поступлении и спустя 6 мес. от момента включения их в исследование. Пациентам I группы в стационаре значительно реже назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — в 37,5% случаев и антагонисты рецепторов ангиотензина II — в 7,5% случаев (суммарно 45%); а во II и III группе данные препараты назначены практически всем пациентам. Через 6 мес. в III группе отмечается снижение частоты приема иАПФ на 35% ($p=0,008$), при этом в I группе, напротив, увеличилась частота приема иАПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II ($p=0,166$ и $p=0,011$), что связано с низкой частотой назначения данных препаратов пациентам исходно во время их госпитализации по поводу COVID-19, с постепенным возвращением к прежнему режиму терапии после выписки из моностационара. Пациенты с COVID-19 и постинфарктной ХСН в стационаре принимали бета-блокаторы значительно реже (в 7,5% случаев),

по сравнению с больными без COVID-19 (100%) и постинфарктного кардиосклероза (в 95% случаев). Через 6 мес. частота приема данной группы препаратов в I группе увеличилась на 30%, а в III группе, наоборот, снизилась в 1,3 раза. Частота назначения петлевых диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов различалась у пациентов всех исследуемых групп, хотя, необходимо отметить, что показания к данной группе были практически у всех больных. В динамике частота назначения данных препаратов на амбулаторном этапе значимо не отличалась (табл. 2).

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ведению и лечению пациентов с ХСН всем больным с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендовано исследование уровня мозгового натрийуретического пептида и NT-proBNP в крови.

Нами установлено, что у больных I и II группы содержание NT-proBNP исходно достигало значений 227,3 [205–247,3] нг/мл и 233 [196–262], что

Таблица 3

Содержание NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови пациентов с ХСН

Исследуемые группы	Первая группа (n=40)	Вторая группа (n=20)	Третья группа (n=20)	p
NT-proBNP (пг/мл) Ме [Q1-Q3]	227,3 [205-247,3]	233 [196-262]	128 [124-148]	H=38,5 df=2 p<0,001* pII группа — I группа <0,001 pI группа — III группа <0,001
NT-proBNP (пг/мл) через 12 мес. Ме [Q1-Q3]	185,0 [175-196]	167 [153-182]	144 [128-160]	H=16,3 df=2 p<0,013* pIII группа — I группа =0,012
p	<0,001*	<0,001*	0,475	—
sST2 (нг/мл) Ме [Q1-Q3]	37 [32,9-45]	34 [32-42]	31 [29-34]	H=16,9 df=2 p<0,001* pII группа — III группа =0,014 pI группа — III группа <0,001
sST2 (нг/мл) через 12 мес. Ме [Q1-Q3]	30 [21-36]	29 [19-37]	25 [17-35]	H=3,4 df=2 p=0,476
p	<0,001*	<0,001*	<0,017*	—

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

в 2 раза превышало его уровень у пациентов III группы (p<0,001). Через 12 мес. уровень NT-proBNP в I и II группах значительно уменьшился (p<0,001). Так, у пациентов I и II содержание NT-proBNP снизилось в 1,2 раза и в 1,4 раза от исходного, соответственно. Содержание NT-proBNP у больных I и II группы было статистически значимо выше, чем у лиц III группы (p<0,001). В III группе концентрация данного маркера в динамике увеличилась в 1,1 раза. Следует отметить, что исходно более высокая концентрация NT-proBNP зафиксирована у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и COVID-19, что связано не только с непосредственным кардиальным повреждением, но и наличием у данной группы респираторной гипоксии вследствие легочной инфильтрации (табл. 3).

Исходный уровень sST2 у пациентов I группы был более, чем в 1,2 раза выше, по сравнению с больными II и III групп (p<0,001). Через 12 мес. в динамике его содержание в сыворотке крови уменьшилось в 1,4 раза у лиц всех групп (p<0,001). При этом у пациентов всех трех групп его значение не превысило 35 нг/мл. Повышение sST2 у пациентов I группы свидетельствует о вовлечении данного маркера не только в механизмы повреждения и ремоделирования миокарда, но и в процессы клеточной пролиферации, воспаления и аутоиммунные реакции, которые развиваются у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне COVID-19.

Известно, что увеличение содержания NT-proBNP отражает тяжесть ремоделирования миокарда пред-

сердий и желудочков, свидетельствуя о наличии скрытой или клинически значимой ХСН.

Пациенты всех трех групп, у которых в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание NT-proBNP и sST2, имели более выраженные структурно-функциональные нарушения миокарда, чем пациенты с нормальным содержанием данных биомаркеров (табл. 4).

Систолическая функция ЛЖ определялась по величине фракции выброса (ФВ); ФВ <40% встречалась у пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP и sST2 — 3,0% и 5,0%, соответственно. У пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP ≥125 пг/мл и sST2 >35 нг/мл медианные значения конечного диастолического объема (КДО) были выше в 1,4 и 1,1 раза, соответственно, медианные значения конечного систолического объема (КСО) были выше в 1,5 и 1,1 раза, соответственно. При изучении нарушения диастолической дисфункции ЛЖ среди обследованных пациентов у наибольшего числа лиц наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ по гипертрофическому типу с повышенным содержанием биомаркеров. Объем левого предсердия (ЛП), несмотря на отсутствие статистической значимости изменений, имеет тенденцию к увеличению у пациентов с повышенным содержанием биомаркеров. Объем ЛП был в 3 раза выше у пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP и sST2.

При проведении корреляционного анализа установлена взаимосвязь между концентрацией sST2 и некоторыми структурно-функциональными па-

Таблица 4

**Структурно-функциональные параметры миокарда у пациентов с ХСН
в зависимости от содержания в сыворотке крови NT-proBNP и sST2**

Параметры	Концентрация NT-proBNP, пг/мл		Тестовая статистика	Концентрация sST2, нг/мл		Тестовая статистика
	<125 пг/мл, n=7	≥125 пг/мл, n=73		<35 нг/мл, n=43	>35 нг/мл, n=37	
КДР ЛП по длинной оси, мм	40 [35-45]	43 [38-47]	U=205 Z=-0,861 p=0,389	41 [36-45]	44 [40-48]	U=563,0 Z=-2,248 p=0,025*
Увеличение объема ЛП (>52 мл)	0% 0/7	9,6% 7/73	F=1,0 p=1,0	4,7% 2/43	13,5% 5/37	F=0,2 p=0,24
КДР ПЖ, мм	25 [23-27]	28 [25-31]	U=145,5 Z=-1,879 p=0,06	28 [26-30]	26 [24-32]	U=697,5 Z=-0,949 p=0,343
Толщина МЖП в диастолу, мм	12 [12-13,5]	12 [11-13]	U=188 Z=-1,177 p=0,239	12 [11-13]	12 [11-12]	U=639,0 Z=-1,547 p=0,122
Гипертрофия МЖП, %	100% 7/7	83,6% 61/73	F=0,6 p=0,59	88,4% 38/43	81,1% 30/37	F=0,5 p=0,53
Масса миокарда ЛЖ, г	256 [185,5-309]	227 [187-263]	U=217 Z=-0,656 p=0,512	219 [166,5-280,5]	227 [194-249]	U=775 Z=-0,198 p=0,843
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	122 [104-157]	116 [99-137]	U=215,5 Z=-0,681 p=0,496	116 [88-144]	120 [104-134]	U=776 Z=-0,294 p=0,768
Толщина ЗС ЛЖ в диастолу, мм	11 [10-12,5]	11 [10-12]	U=249 Z=-0,104 p=0,917	11 [10-12]	11 [10-12]	U=716,0 Z=-0,784 p=0,433
Гипертрофия толщины ЗС ЛЖ, %	28,6% 2/7	34,2% 25/73	F=1,0 p>0,05	34,9% 15/43	32,4% 12/37	χ ² =0,053 df=1 p=0,817
КДО ЛЖ, мл	93 [85,5-129,5]	131 [113-145]	U=155,5 Z=-1,703 p=0,089	120 [91,5-138]	136 [123-153]	U=464,0 Z=-3,2 p=0,001*
Увеличение КДО, %	0% 0/7	17,8% 13/73	F=0,6 p=0,59	7% 3/43	27% 10/37	F=0,03 p=0,03*
КСО ЛЖ, мл	35 [22-56]	53 [39-64]	U=173,5 Z=-1,397 p=0,163	48 [31-59]	54 [45-73]	U=546,5 Z=-2,403 p=0,016*
Увеличение КСО, %	28,6% 2/7	45,2% 33/73	F=0,5 p=0,46	39,5% 17/43	48,6% 18/37	χ ² =0,671 df=1 p=0,413
Сохраненная ФВ ЛЖ (>50%)	85,7% 6/7	78,1% 57/73	χ ² =0,321 df=2	86% 37/43	70,3% 28/37	χ ² =4,094 df=2
Умеренно-сниженная ФВ ЛЖ (40-49%)	14,3% 1/7	19,2% 14/73	p=0,852	14% 6/43	24,3% 12/37	p=0,129
Сниженная ФВ ЛЖ (<40%)	0% 0/7	2,7% 2/73		0% 1/43	5,4% 2/37	
Тип диастолической дисфункции ЛЖ	Нормальная	14,3% 1/7	F=0,1 p=0,31	7% 3/43	2,7% 1/37	F=0,6 p=0,62
	Нарушенная	85,8% 6/7		93,1% 40/43	97,4% 36/37	
СДЛА, мм рт.ст.	28 [28-35,5]	40 [31-45]	U=106,5 Z=-2,542 p=0,011	34 [30-39]	42 [36-46]	U=412,5 Z=-3,704 p<0,001*
Повышенный показатель СДЛА, мм рт.ст. (>35 мм рт.ст.)	29% 2/7	56% 42/73	F=0,3 p=0,23	37,2% 16/43	75,7% 28/37	χ ² =11,89 df=1 p=0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ЗС — задняя стенка, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

раметрами предсердий и желудочков: умеренная положительная связь с систолическим давлением в легочной артерии ($r=0,360$, $p=0,001$), слабая положительная — с объемом ЛП ($r=0,229$, $p=0,041$), КДО ЛЖ ($r=0,257$, $p=0,021$), КСО ЛЖ ($r=0,223$, $p=0,047$). Также установлена взаимосвязь между содержанием NT-proBNP с некоторыми структурно-функциональными параметрами ЛЖ: умеренная положительная — с объемом полости ЛЖ (КДО, $r=0,420$, $p<0,001$; КСО, $r=0,331$, $p=0,003$); положительная связь с систолическим давлением в легочной артерии ($r=0,260$, $p=0,020$); отрицательная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,242$, $p=0,031$). Все выявленные взаимосвязи имели заметную тесноту связи по шкале Чеддока. Таким образом, установлено, что концентрация NT-proBNP и sST2 имеет сопоставимый характер и силу корреляционных взаимосвязей с некоторыми структурными и функциональными параметрами сердца.

У пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP ≥ 125 пг/мл установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем данного биомаркера и sST2 ($r=0,36$, $p=0,002$).

Известно, что средняя нормальная концентрация sST2 составляет 18 нг/мл, а показатель >35 нг/мл свидетельствует о повышенном риске развития CCC. Верхняя граница нормы маркера NT-proBNP для пациентов с компенсацией ХСН составляет 125 пг/мл. Данные диагностические значения применяются при ХСН с сохранённой, слегка сниженной и сниженной ФВ. Все пациенты исследуемых групп (основной и двух групп сравнения) были разделены на группы в зависимости от концентрации изучаемых биомаркеров. У пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP ≥ 125 пг/мл на третьем визите (контрольный звонок) за 12 мес. наблюдения были зарегистрированы следующие CCC: повторный ИМ — у 1 пациента (1,4%), ОНМК — у 1 (1,4%), госпитализация в связи с ухудшением течения ИБС — у 9 (12,3%) и декомпенсация СН — 8 пациентов (11%).

У лиц с повышенным содержанием sST2 >35 нг/мл на третьем визите за 12 мес. наблюдения зарегистрированы следующие CCC: повторный ИМ — у 1 пациента (2,7%), ОНМК — у 1 (2,7%), госпитализация в связи с ухудшением течения ИБС — у 8 (21,6%) и декомпенсация СН — 7 пациентов (18,9%).

Учитывая тот факт, что в группе с повышенной концентрацией NT-proBNP и sST2 частота перенесенного ИМ в анамнезе была значительно выше, чем в группе с нормальным уровнем изучаемых биомаркеров (NT-proBNP: $\chi^2=15,08$, $df=1$, $p=0,001$; sST2: $\chi^2=14,09$, $df=1$, $p<0,001$), было оценено прогностическое значение данных биомаркеров в развитии неблагоприятных CCC у пациентов с перенесенным в анамнезе ИМ.

Технология прогнозирования неблагоприятных CCC в течение года реализована на базе многослой-

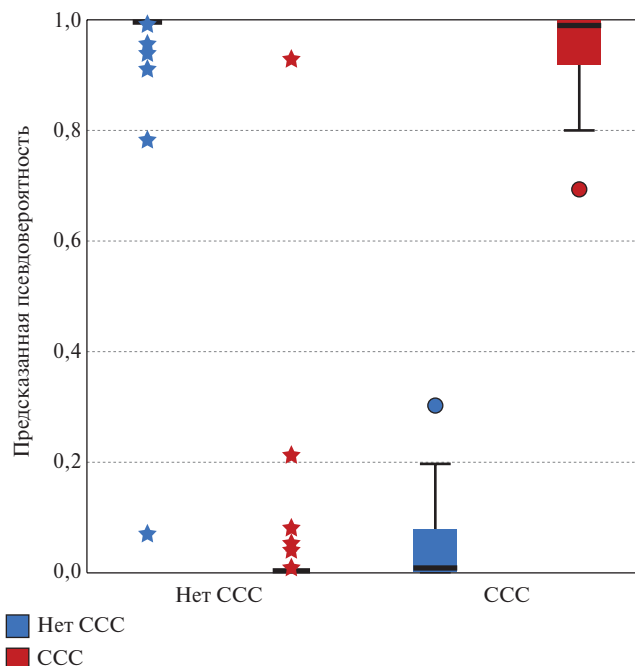


Рис. 1. Оценка предсказанной псевдовероятности развития неблагоприятного CCC в течение года от момента обследования ($p<0,001$).

Сокращение: CCC — сердечно-сосудистое событие.

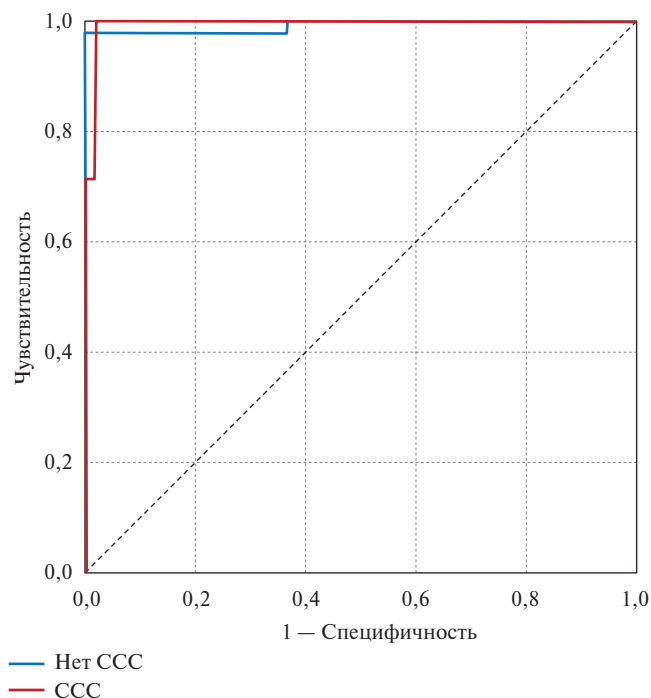


Рис. 2. Оценка информативности нейронной сети, позволяющей прогнозировать развития неблагоприятного CCC в течение года от момента обследования.

Сокращение: CCC — сердечно-сосудистое событие.

ного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе которого составил 1,3%. Исходя из значений нормализованной важности исследуемых пока-

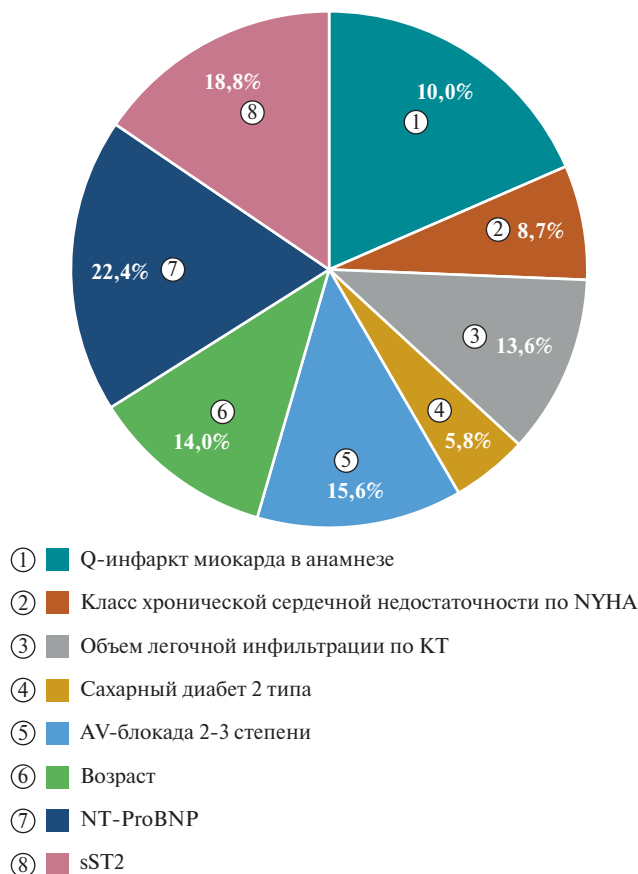


Рис. 3. Структура прогностической модели.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, AV — атриовентрикулярный, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

зателей, в структуру обучаемой нейронной сети были включены 17 входных нейронов, нейронная сеть содержала один скрытый слой, состоящий из трёх функциональных и двух выходных нейронов. Исходя из значения предсказанной псевдовероятности полученная нейросеть не испытывает затруднений в прогнозировании развития неблагоприятного CCC в течение года от момента обследования (рис. 1).

Высокая информативность разработанной модели подтверждается результатами ROC-анализа: чувствительность и специфичность равны 0,96 (AUC=0,98 (95% ДИ: 0,96-0,99), $p < 0,001$) (рис. 2).

Обсуждение

Во многих клинических исследованиях прослеживается взаимосвязь между COVID-19 и развитием у пациентов с уже имеющейся СН таких неблагоприятных CCC, как госпитализации и летальные исходы [14]. Пациенты с СН представляют собой когорту пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов при COVID-19. По данным исследований, утяжеление симптомов СН у пациентов с COVID-19 связано в т.ч. с респираторной гипоксией и легочной

гипертензией, обусловленной массивной инфильтрацией легочной ткани [15, 16]. В исследовании Alvarez-Garcia J, et al. [17] были продемонстрированы результаты наблюдения пациентов с ХСН после перенесенной COVID-19, где 30-дневная смертность среди больных ХСН составила 40,0%, через 180 дней смертность достигла 48,7%.

Наступление неблагоприятных CCC в нашем исследовании зафиксировано с большей частотой среди пациентов с повышенным содержанием биомаркеров NT-proBNP и sST2. Всего количество неблагоприятных CCC составило 33%. Исходные концентрации sST2, которые превышали пороговое значение 35 нг/мл, были ассоциированы с увеличением частоты неблагоприятных CCC у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ. Растворимый компонент sST2 действует как рецептор-ловушка для ИЛ-33, что приводит к гибели кардиомиоцитов, фиброзу и ремоделированию желудочков. По данным многочисленных исследований sST2 не является признанным диагностическим маркером СН, при этом наибольшую ценность имеет определение концентраций sST2 у больных с ХСН для прогнозирования и стратификации риска развития неблагоприятных CCC. Преимущество sST2 как прогностического маркера было подтверждено в метаанализе Aimo A, et al. [18], где было проанализировано 7 исследований, включающих больных с ХСН. В результате было показано, что биомаркер sST2 продемонстрировал высокую прогностическую точность в оценке риска смерти от CCC. В условиях пандемии sST2 был рассмотрен как маркер воспаления и некоторыми авторами был предложен в качестве прогностического биомаркера в развитии неблагоприятных исходов при COVID-19. По результатам нашего исследования sST2 имеет прогностическую ценность у пациентов с постинфарктной СН.

В ходе исследования на базе многослойного персептрона была построена функциональная модель, позволяющая спрогнозировать развитие неблагоприятного CCC. В структуру модели вошли такие показатели, как пол, возраст, ФК ХСН, наличие в анамнезе перенесенного ИМ, а также уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2. Также в структуру модели был внесен показатель — объем легочной инфильтрации. С патофизиологической точки зрения включение в структуру нейросети объема поражения легочной ткани у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть связано с непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, клетки сосудистой стенки и миокарда, что приводит к острому повреждению кардиомиоцитов, а также утяжелению уже имеющихся CCC и декомпенсации СН. Острое миокардиальное повреждение проявляется повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, что является предиктором развития неблагоприятно-

го ССС. Следовательно, объем поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19 может играть индикаторную роль. С помощью данной модели возможно прогнозировать развитие таких неблагоприятных ССС, как обострение ИБС, декомпенсация СН, развитие мозгового инсульта и летальный исход. В качестве функции активации выступал гиперболический тангенс, в выходном слое — Softmax, в качестве функции ошибки — перекрестная энтропия. Наибольшей важностью в структуре разработанной модели обладали: уровень NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови, возраст пациента, а также объем поражения легких по данным КТ (рис. 3).

Таким образом, тяжесть течения и неблагоприятные исходы у больных ХСН могут быть обусловлены не только структурной патологией сердца в виде постинфарктного кардиосклероза, но и коморбидной патологией, включая перенесенную COVID-19 через механизмы прямого и опосредованного иммунного воздействия вируса SARS-CoV-2 на миокард. Использование новых биомаркеров СН NT-proBNP и sST2 может служить не только диагностическим тестом, но, в большей степени, определять риск неблагоприятных клинических исходов, что по-

зволяет проводить своевременную адекватную терапию этой категории больных.

Заключение

У пациентов с постинфарктной СН и COVID-19 в ходе динамического наблюдения зарегистрированы более выраженные клинические симптомы ХСН и структурно-функциональные нарушения миокарда по сравнению с больными постинфарктным кардиосклерозом без COVID-19 и лицами с ХСН без COVID-19 и постинфарктного кардиосклероза. Современные биомаркеры NT-proBNP и sST2 обладают достаточной прогностической ценностью для определения риска развития неблагоприятных ССС при ХСН, что способствует реализации персонифицированного подхода к пациентам с постинфарктной СН и позволяет своевременно выбирать более эффективную тактику ведения данной категории пациентов, направленную на улучшение прогноза заболевания.

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

Литература/References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
8. Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin SZ, et al. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(1):101-7. (In Russ.) Хамитова А. Ф., Дождев С. С., Загидуллин Ш. З. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. *Артериальная гипертензия.* 2018;24(1):101-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
9. Memon AA, Sundquist K, Pirouzi Fard M, et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br.J. Haematol.* 2018;181(3):378-85. doi:10.1111/bjh.15206.
10. Wei ZH, Li YY, Huang SQ, et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cytokine.* 2019;118:124-9. doi:10.1016/j.cytok.2018.03.036.
11. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2079-88. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.071.
12. Miftode RS, Petriș AO, Onofrei AV, et al. The novel perspectives opened by ST2 in the pandemic: a review of its role in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure and COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):175. doi:10.3390/diagnostics11020175.
13. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al. Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front. Med (Lausanne).* 2022;9:906665. doi:10.3389/fmed.2022.906665.
14. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19: A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021;46:204-11. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.009.
15. Huffman MD, Roth GA, Sliwa K, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders. 3rd ed. Washington: The international bank for reconstruction and development. The World Bank. 2017:173-89. ISBN: 978-1-4648-0519-6.
16. Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Morphological and functional changes and cardiac arrhythmias in patients with mild and moderate course of coronavirus infection (COVID-19). *ENI Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021;(2):76-84. (In Russ.) Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. и др. Морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19). *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2021;(2):76-84. doi:10.52485/19986173_2021_2_76.
17. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.549.
18. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *JACC Heart Failure.* 2017;5(4):280-6. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.010.

Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий

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

Цель. Изучить взаимосвязь коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД) с уровнями про- и противовоспалительных биомаркеров у пациентов с сохраненной фракцией выброса и необструктивным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование включено 118 пациентов (70 мужчин, средний возраст 62,0 [58,0; 69,0] лет) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (62 [59; 64]%) и необструктивным поражением КА. Оценку сывороточных уровней N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка (всCRP), интерлейкина (ИЛ)-1 β , -6 и -10 выполняли исходно с помощью иммуноферментного анализа. Резерв коронарного кровотока (CFR) оценивали по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. CFR ≤ 2 являлся маркером КМД.

Результаты. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: группа 1 включала больных с КМД (n=45), а группа 2 составила группу контроля и включала больных без КМД (n=73). Концентрации всCRP были выше в 1,8 раз (p=0,011) в группе 1 по сравнению с группой 2. Уровни ИЛ-6 значимо не различались между группами (p=0,842), тогда как концентрации ИЛ-10 были ниже на 21,7% (p=0,048), а ИЛ-1 β выше в 2,7 раз (p=0,046) в группе 1 по сравнению с группой 2. По данным ROC-анализа концентрации всCRP $\geq 4,8$ г/л (AUC=0,655; p=0,012) и NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (AUC=0,792; p<0,001) идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА, тогда как уровни ИЛ-1 β , 6 и 10 не показали диагностической значимости. Многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие диастолической дисфункции (отношение шансов 3,27; 95% доверительный интервал 2,26-5,64; p<0,001) и гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (отношение шансов 2,07; 95% доверительный интервал 1,56-4,12; p=0,023) являлись независимыми факторами, связанными с КМД.

Заключение. Установлено, что у пациентов с необструктивным поражением КА наличие КМД связано с более высокой экспрессией провоспалительных маркеров и снижением экспрессии противовоспалительного маркера, что может подтверждать тот факт, что хроническое воспаление является одним из звеньев патогенеза развития КМД.

Ключевые слова: коронарная микроваскулярная дисфункция, воспаление, биомаркеры, сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса.

Отношения и деятельность. Грант Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Копьева К. В.* — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Сморгон А. В. — м.н.с. отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Гусакова А. М. — к.фарм.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kristin-kop@inbox.ru

всCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СНСФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — площадь под кривой, CFR — резерв коронарного кровотока, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 12.03.2023

Рецензия получена 29.04.2023

Принята к публикации 18.05.2023



Для цитирования: Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Сморгон А. В., Гусакова А. М., Завадовский К. В. Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5399. doi:10.15829/1560-4071-2023-5399. EDN MWBXAX

Significance of inflammation markers in patients with coronary microvascular dysfunction and non-obstructive coronary artery disease

Kop'eva K. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Smorgon A. V., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the relationship of coronary microvascular dysfunction (CMD) with the levels of pro- and anti-inflammatory biomarkers in patients with preserved ejection fraction (LVEF) and non-obstructive coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 118 patients (70 men, mean age, 62,0 [58,0; 69,0] years) with preserved LVEF (62 [59; 64] %) and non-obstructive CAD. Serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-1 β , 6, and 10 were assessed initially by enzyme immunoassay. Coronary flow reserve (CFR) was assessed by dynamic single photon emission computed tomography. CFR ≤ 2 was a CMD marker.

Results. Patients were divided into groups depending on CMD presence: group 1 included patients with CMD (n=45), and group 2 was the control group and

included patients without CMD (n=73). HsCRP concentrations were 1,8 times higher (p=0,011) in group 1 compared to group 2. Interleukin-6 levels did not differ significantly between groups (p=0,842), while interleukin-10 concentrations were lower by 21,7 % (p=0,048), and interleukin-1 β was 2,7 times higher (p=0,046) in group 1 compared to group 2. According to ROC analysis, hsCRP concentration $\geq 4,8$ g/l (AUC=0,655; p=0,012), and NT-proBNP $\geq 950,6$ pg/ml (AUC=0,792; p<0,001) were identified as markers associated with CMD in patients with non-obstructive CAD, while levels of interleukin-1 β , 6 and 10 showed no diagnostic significance. Multivariate regression analysis showed that diastolic dysfunction (odds ratio, 3,27; 95% confidence interval, 2,26-5,64; p<0,001) and NT-proBNP $\geq 950,6$ pg/ml (odds ratio, 2,07; 95% confidence interval, 1,56-4,12; p=0,023) were independent factors associated with CMD.

Conclusion. We established that in patients with non-obstructive CAD, the presence of CMD is associated with a higher expression of pro-inflammatory markers and a decrease in the expression of an anti-inflammatory marker, which may confirm the fact that chronic inflammation is one of CMD pathogenesis links.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, inflammation, biomarkers, heart failure, preserved ejection fraction.

Relationships and Activities. Grant of the President of the Russian Federation № MK-4257.2022.3.

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

Kop'eva K.V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Maltseva A.N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A.V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Grakova E.V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Smorgon A.V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Gusakova A.M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Zavadovsky K.V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: kristin-kop@inbox.ru

Received: 12.03.2023 **Revision Received:** 29.04.2023 **Accepted:** 18.05.2023

For citation: Kop'eva K.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Grakova E.V., Smorgon A.V., Gusakova A.M., Zavadovsky K.V. Significance of inflammation markers in patients with coronary microvascular dysfunction and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5399. doi:10.15829/1560-4071-2023-5399. EDN MWBXA

Ключевые моменты

- У пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий наличие микроваскулярной дисфункции связано с более высокой экспрессией провоспалительных маркеров и снижением экспрессии противовоспалительного маркера.
- По данным ROC-анализа концентрации высокочувствительного С-реактивного белка $\geq 4,8$ г/л (AUC=0,655; $p=0,012$) и N-концевого промозгового натрийуретического пептида $\geq 950,6$ пг/мл (AUC=0,792; $p<0,001$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием микроваскулярной дисфункции.
- Уровни провоспалительных маркеров положительно коррелировали с резервом коронарного кровотока и параметрами диастолической дисфункции, а противовоспалительный биомаркер — интерлейкин-1 β — имел отрицательную взаимосвязь с резервом кровотока.

Key messages

- In patients with non-obstructive CAD, microvascular dysfunction is associated with higher expression of pro-inflammatory markers and decreased expression of an anti-inflammatory marker.
- According to ROC analysis of high-sensitivity C-reactive protein $\geq 4,8$ g/l (AUC=0,655; $p=0,012$), and N-terminal brain natriuretic peptide $\geq 950,6$ pg/ml (AUC=0,792; $p<0,001$) were identified as markers associated with microvascular dysfunction.
- Levels of pro-inflammatory markers were positively correlated with coronary flow reserve and diastolic dysfunction parameters, while the anti-inflammatory biomarker, interleukin-1 β , was negatively correlated with blood flow reserve.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в настоящее время составляет примерно половину всех случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Установлено, что развитие СНсФВ тесно связано с наличием коморбидной патологии, такой как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна, фибрилляция предсердий (ФП) и др. [2-4]. При этом клинические исходы при СНсФВ остаются зачастую неблагоприятными: частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН составляет 12-24% в течение 1 года, а летальность после госпитализации — 7-12% [4, 5].

В настоящее время СНсФВ все чаще признают системным синдромом, а не просто заболеванием, связанным с нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ремоделированием сердца. Ученые отходят от традиционно описываемой модели чрезмерной постнагрузки, приводящей к диа-

столической дисфункции, к предложенной новой провоспалительной гипотезе, в основе патофизиологии которой лежит коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД) [3]. Считается, что хронические сопутствующие заболевания вызывают системное провоспалительное состояние, приводящее к сердечной и экстракардиальной дисфункции эндотелия, связанной с нарушением вазодилатационной способности и КМД, что, в свою очередь, способствует последующему развитию и прогрессированию гипертрофии, фиброза и ригидности миокарда, а также дилатации левого предсердия (ЛП) и нарушению релаксации ЛЖ [4].

В экспериментальных моделях с перегрузкой давлением в гипертрофированном миокарде на фоне фиброза всегда обнаруживаются и признаки воспаления, при этом области фиброза и воспаления обычно совпадают и чем более выражено воспаление, тем более выражен и фиброз. Воспаление всегда предшествует формированию фиброза миокарда, и если удастся подавить воспаление, то это позволяет предотвратить и фиброз [6]. Показано, что циркулирующие уровни маркеров воспаления, включая вы-

сокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ)-6 и 1, выше при СНсФВ, чем при ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. По данным обсервационных исследований показано, что биомаркеры воспаления являются лучшими предикторами тяжести и прогноза при СНсФВ [7]. Однако роль маркеров воспаления остается мало изученной проблемой при КМД, в частности, у больных с необструктивным поражением коронарных артерий (КА).

Целью данного исследования являлось изучение взаимосвязи КМД с уровнями про- и противовоспалительных биомаркеров у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и необструктивным поражением КА.

Материал и методы

Этические аспекты исследования. Набор пациентов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института кардиологии — Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом данного научно-исследовательского института (протокол № 204 от 18 ноября 2020г). Информированное письменное согласие получено от всех пациентов до начала процедуры исследования.

Исследуемая популяция. В исследование включено 118 пациентов (70 мужчин, средний возраст 62,0 [58,0; 69,0] лет) с сохраненной ФВ ЛЖ (62 [59; 64]%) и необструктивным поражением КА, соответствующих критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение КА по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии; 2) документированная по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; 3) синусовый ритм; 4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) перенесенный ранее инфаркт миокарда; 2) планируемая коронарная реваскуляризация и/или предшествующая реваскуляризация КА; 3) систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая форма ФП и/или трепетания предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца ≥ 2 степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хроничес-

кая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) <50 мл/мин/м²; 13) печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью; 14) острые и хронические воспалительные заболевания сердца; 15) уровень гемоглобина <100 г/дл; 16) инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до включения в исследование; 17) индекс массы тела >35 кг/м²; 18) желудочковая экстрасистолия III-V градации (по Lown).

ЭхоКГ. Для выполнения двухмерной (2D, B-real time) трансторакальной ЭхоКГ использовали ультразвуковой сканер с улучшенной визуализацией Philips Affiniti 70. Все исследования были выполнены одним специалистом. Выявление диастолической дисфункции ЛЖ основывалось на оценке шести показателей: пик E, отношение E/A, lateral e', среднее отношение E/e', индексированный объем ЛП и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась при наличии ≥ 3 аномальных значений показателей [8].

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

Для коррекции аттенюации выполняли низкодозовую компьютерную томографию органов грудной клетки. Все исследования были выполнены на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми CZT-детекторами. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составила $\sim 6,25$ мЗв.

Полученные сцинтиграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Израиль). Определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score — сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score — сумма баллов в покое, Summed Difference Score — разница между нагрузкой и покоем, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF) — миокардиальный кровоток при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF) — мио-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия КМД

Параметр	Группа 1 (КМД+), n=45	Группа 2 (КМД-), n=73	p-value
Возраст, годы	61 (56; 68,5)	61,5 (59; 67,5)	0,123
Мужчины, n (%)	26 (57,8)	44 (60,3)	0,901
ИМТ, кг/м ²	29,9 (27,8; 31,9)	30,2 (27,9; 32,1)	0,276
АГ, n (%)	37 (82,2)	46 (63,0)	0,069
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (24,4)	6 (8,2)	0,007
COVID-19 в анамнезе, n (%)	7 (15,6)	12 (16,4)	0,318
ХОБЛ, n (%)	7 (15,6)	13 (17,8)	0,723
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	7 (15,6)	11 (15,1)	0,769
ХСНсФВ, n (%)	34 (75,6)	24 (32,9)	<0,001
Курение, n (%)	11 (24,4)	5 (6,8)	0,009
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	77,2 (63,2; 81,2)	77,0 (64,0; 85,0)	0,543
Общий холестерин, ммоль/л	4,635 (3,67; 5,25)	4,33 (3,54; 4,98)	0,898
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,12 (2,15; 3,51)	2,87 (2,25; 3,87)	0,456
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,05 (0,83; 1,32)	1,05 (0,96; 1,26)	0,887
Триглицериды, ммоль/л	1,67 (1,23; 1,89)	1,59 (1,22; 1,86)	0,835
Гемоглобин, г/дл	134 (121; 143)	137 (128; 142)	0,464
Калий, ммоль/л	4,64 (4,12; 5,01)	4,81 (4,43; 5,21)	0,517
Фибриноген, г/л	3,27 (3,14; 3,14)	3,10 (2,86; 3,43)	0,767
HbA _{1c} , %	5,9 (5,1; 6,9)	5,8 (5,1; 6,4)	0,098
NT-proBNP, пг/мл	404,2 (249,5; 1533,4)	156,3 (135,26; 274,7)	0,004
Интерлейкин-10, пг/мл (<10 пг/мл)	2,87 (2,58; 3,57)	3,67 (3,32; 4,04)	0,048
Интерлейкин-1β, пг/мл (<11 пг/мл)	3,19 (1,64; 5,47)	1,2 (0,74; 1,48)	0,046
Интерлейкин-6, пг/мл (<31 пг/мл)	2,65 (1,98; 3,98)	2,48 (1,87; 3,76)	0,842
вЧСРБ, г/л (1-12 г/л)	4,1 (3,0; 11,4)	2,3 (1,1; 8,7)	0,011
Медикаментозная терапия, абс. (%)			
— β-блокаторы	8 (17,8)	10 (13,7)	0,876
— иАПФ/БРА	5 (11,1)	9 (12,0)	0,879
— диуретики	3 (6,7)	8 (10,9)	0,546
— статины	8 (17,8)	15 (20,5)	0,547
— амиодарон	2 (4,4)	5 (6,8)	0,358
— АМКР	2 (4,4)	4 (5,5)	0,269

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

кардиальный кровоток в покое, coronary flow reserve (CFR) — резерв коронарного кровотока. При отсутствии окклюзирующего поражения субэпикардальных КА CFR ≤2 являлся маркером КМД.

Коронарная компьютерная томографическая ангиография. Подготовка к исследованию проводилась по стандартному протоколу, перед каждым сканированием оценивали частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Все пациенты получали 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Для контрастного усиления использовали 70–90 мл неионогенного контрастного вещества (йопамидол 370 мг, Bracco Diagnostics, Италия), который вводили внутривенно через кубитальный катетер. Согласно модифициро-

ванной классификации Ассоциации кардиологов КА подразделялись на 16 сегментов [9].

Биохимический анализ. Забор крови осуществлялся путем венепункции, а образцы сыворотки, полученные после центрифугирования, хранились при температуре -24° С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ИЛ-1β, 6 и 10, вЧСРБ в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИЛ 1β, 6 и 10 — Вектор-бест, Россия; NT-proBNP и вЧСРБ — Biomedica, Австрия).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью

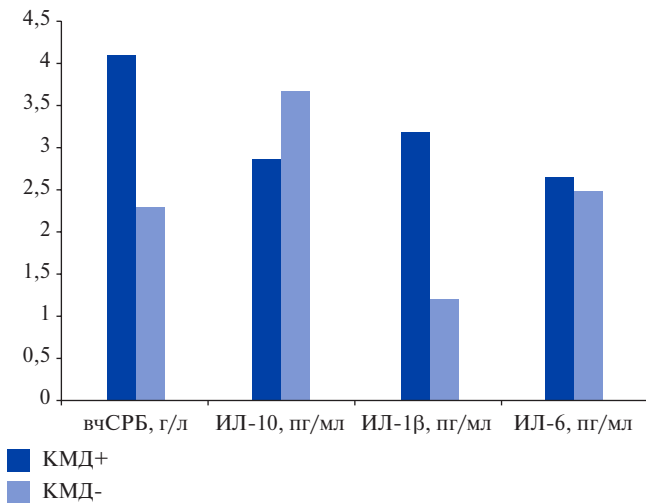


Рис. 1. Уровни провоспалительных и противовоспалительных биомаркеров в зависимости от наличия КМД.

Сокращения: всСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция.

программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q — 25-й и 75-й процентиля). Для выявления уровней биомаркеров для диагностики СНсФВ использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Однофакторный и многофакторный регрессионные анализы с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) использовали для оценки влияния параметров на риск развития КМД. В многофакторный регрессионный анализ были включены исходные параметры, которые являлись клинически значимыми или имели унивариантную взаимосвязь с КМД и не обладали высокой степенью коллинеарности ($r \geq 0,7$); пол,

Таблица 2

Эхокардиографические параметры в зависимости от наличия КМД

Параметр	Группа 1 (КМД+), n=45	Группа 2 (КМД-), n=73	p-value
Фракция выброса левого желудочка, %	62 (58,5; 65,0)	63 (61; 66)	0,183
Конечно-систолический размер, мм	40 (38; 43)	38,5 (36,5; 41,5)	0,524
Конечно-диастолический размер, мм	51,0 (48,7; 53,0)	50,5 (47,5; 52,5)	0,307
ИММЛЖ, г/м ²	98,0 (88,5; 114,5)	92 (85,5; 106,5)	0,276
Отношение E/A	1,04 (0,79; 1,3)	0,97 (0,74; 1,2)	0,516
Lateral e', см/с	5,56 (4,78; 6,45)	8,56 (8,01; 9,14)	0,009
ПСТР, м/с	2,99 (2,95; 3,01)	2,63 (2,3; 2,76)	0,011
Отношение E/e'	14 (13,5; 15,0)	11 (10; 12)	0,041
ЛПОИ, мл/м ²	38,3 (35,7; 51,1)	29,7 (27,5; 47,9)	0,038
Диастолическая дисфункция, n (%)	37 (88,1)	26 (37,1)	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛПОИ — индексированный объем левого предсердия, ПСТР — пиковая скорость трикуспидальной регургитации, E/A — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий, E/e' — отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e', Lateral e' — ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка.

Таблица 3

Параметры резерва коронарного кровотока и миокардиального кровотока в зависимости от наличия КМД

Параметр	Группа 1 (КМД+), n=45	Группа 2 (КМД-), n=73	p-value
Показатели динамической ОФЭКТ			
Stress-MBF, мл/мин/г	1,14 (0,67; 1,49)	1,63 (1,19; 1,83)	<0,001
Rest-MBF, мл/мин/г	0,75 (0,54; 0,99)	0,52 (0,40; 0,69)	<0,001
CFR	1,39 (1,11; 1,96)	2,69 (2,15; 3,78)	<0,001
Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии			
SSS	3 (0,5; 4)	2,5 (0; 5)	0,753
SRS	2 (0; 3)	1 (0; 2)	0,537
SDS	2 (0; 3)	2 (0; 4)	0,975

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, CFR — резерв коронарного кровотока, MBF — миокардиальный кровоток, SDS — разница между нагрузкой и покоем, SSS — сумма баллов при нагрузке, SRS — сумма баллов в покое.

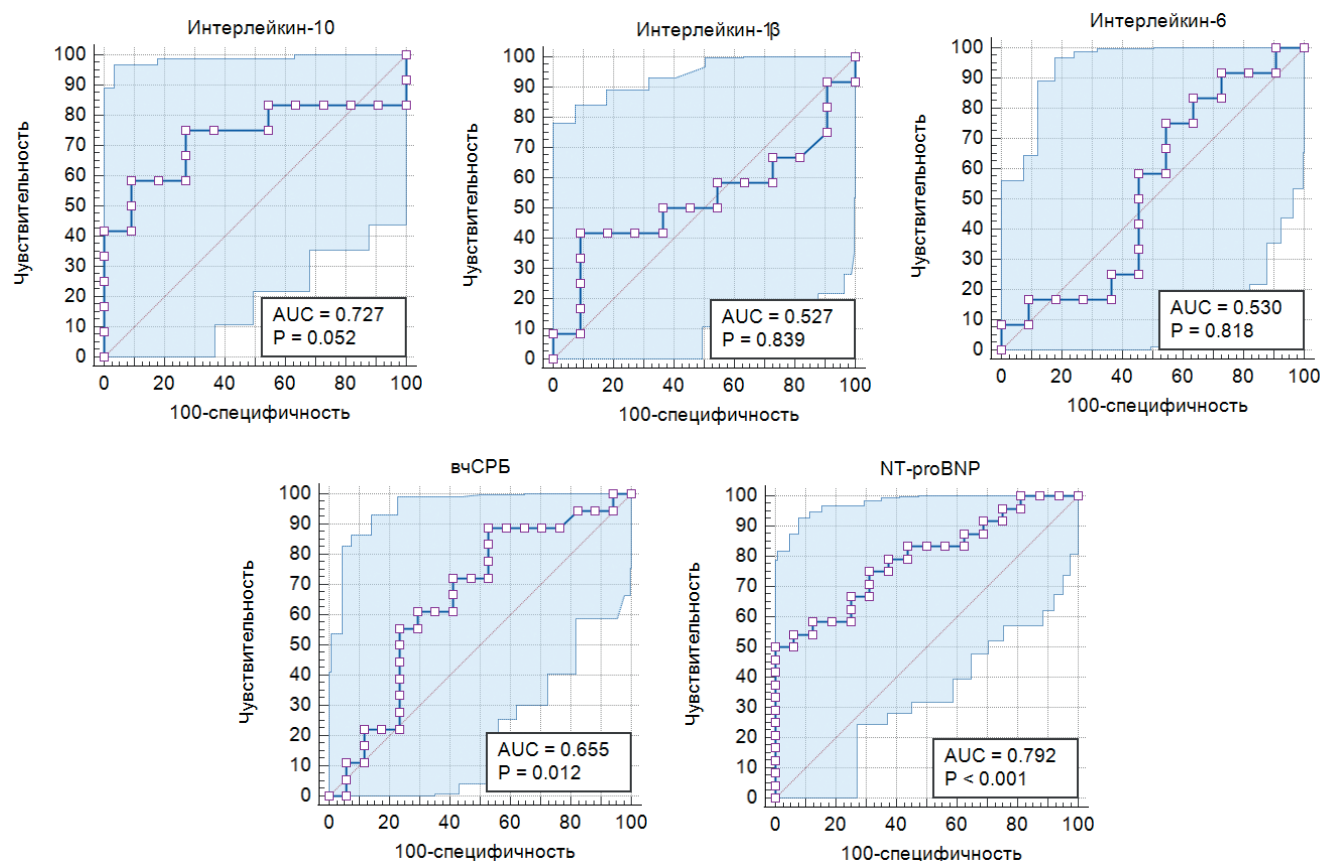


Рис. 2. Чувствительность и специфичность уровней биомаркеров в диагностике СНсФВ у больных с необструктивным поражением КА.

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

возраст, индекс массы тела, наличие СД, ХОБЛ, ФП, ХСН, значения скорости клубочковой фильтрации, NT-proBNP, С-реактивного белка, ИЛ, фибриногена, гликированного гемоглобина, калия, параметров липидного спектра, ФВ ЛЖ, конечные систолический и диастолический объемы, индексированный объем ЛП, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, отношение Е/е'. Критический уровень значимости p -value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: группа 1 включала больных с КМД ($\text{CFR} \leq 2$; $n=45$), а группа 2 составила группу контроля и включала больных без КМД ($\text{CFR} > 2$; $n=73$). Исходно СНсФВ I–III функциональных классов (по NYHA) была диагностирована у 58 пациентов (49,2%) в соответствии с рекомендациями ESC 2021г по диагностике и лечению острой и ХСН [10]. У пациентов с КМД чаще диагностировалась ХСН ($p<0,001$), в анамнезе они имели СД 2 типа ($p=0,007$) и являлись курильщиками ($p=0,009$) чаще, чем пациенты без КМД. Остальные исходные клинико-де-

мографические характеристики пациентов не различались между группами. Поскольку диагноз ХСН был установлен впервые, то на момент включения в исследование пациенты не получали оптимальной медикаментозной терапии: частота назначения β -блокаторов составляла 15,3%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов к ангиотензину II — 11,9%, статинов — 19,5%, диуретиков — 14,4% и антиаритмических препаратов — 5,6%. По частоте распределения назначаемых препаратов группы значимо не различались (табл. 1). В дальнейшем проводилась коррекция лечения и назначалась оптимальная медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям.

Несмотря на то, что значения вчСРБ и ИЛ не превышали референсных интервалов, были выявлены различия в их уровнях в зависимости от значений CFR . Так, концентрации вчСРБ были выше в 1,8 раз ($p=0,011$) в группе 1 по сравнению с группой 2 (4,1 [3,0; 11,4] vs 2,3 [1,1; 8,7] г/л, соответственно). Уровни ИЛ-6 значимо не различались между группами ($p=0,842$), тогда как концентрации ИЛ-10 были ниже на 21,7% ($p=0,048$) у пациентов с КМД по сравнению с пациентами без нее (2,87 [2,58; 3,57] vs 3,67 [3,32;

4,04] пг/мл, соответственно), а ИЛ-1 β выше в 2,7 раз ($p=0,046$) в группе 1 по сравнению с группой 2 (1,2 [0,74; 1,48] vs 3,19 [1,64; 5,47] пг/мл, соответственно) (табл. 1, рис. 1).

У пациентов с КМД частота и выраженность диастолической дисфункции была выше, чем у пациентов без нее. Значения lateral e' были ниже в группе 1 ($p=0,008$) на 35%, чем в группе 2. Пиковая скорость трикуспидальной регургитации была больше на 12% ($p=0,011$), отношение E/e' на 21,4% ($p=0,041$) и индексированный объем ЛП на 51,2% ($p=0,038$) в группе 1, чем группа 2. Другие эхокардиографические параметры значимо не различались между группами (табл. 2).

Были проанализированы параметры CFR и MBF в зависимости от наличия КМД (табл. 3). У больных с КМД значения CFR были ниже на 48,3% ($p<0,001$), чем у больных без нее. В группе 1 rest-MBF был выше на 30,1% ($p<0,001$), а stress-MBF был ниже на 30,1% ($p<0,001$) по сравнению с группой 2. Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии не отличались между группами.

По данным ROC-анализа концентрации вчСРБ $\geq 4,8$ г/л (чувствительность 56,5%, специфичность 77,5%; AUC=0,655; $p=0,012$) и NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (чувствительность 69%, специфичность 78%; AUC=0,792; $p<0,001$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА, тогда как уровни ИЛ-1 β , 6 и 10 не показали диагностической значимости (рис. 2).

Уровни ИЛ-10 коррелировали со значениями CFR ($r=0,511$, $p=0,005$), rest-MBF ($r=-0,432$, $p=0,045$) и stress-MBF ($r=0,317$; $p=0,012$), тогда как уровни ИЛ-1 β значимо коррелировали со значениями CFR ($r=-0,371$; $p=0,046$) и E/e' ($r=0,278$; $p=0,019$), а концентрации вчСРБ — со значениями CFR ($r=-0,412$; $p=0,019$).

По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что наличие СД 2 типа (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,17-3,57; $p=0,012$), диастолической дисфункции (ОШ 3,18; 95% ДИ: 1,16-4,12; $p<0,001$), курения (ОШ 2,01; 95% ДИ: 0,99-2,43; $p=0,043$), гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (ОШ 1,98; 95% ДИ: 1,78-6,23; $p=0,003$) и вчСРБ $\geq 4,8$ г/л (ОШ 1,87; 95% ДИ: 0,98-2,12; $p=0,018$) были связаны с КМД. Тогда как многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие диастолической дисфункции (ОШ 3,27; 95% ДИ: 2,26-5,64; $p<0,001$) и гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (ОШ 2,07; 95% ДИ: 1,56-4,12; $p=0,023$) являлись независимыми факторами, связанными с КМД.

Обсуждение

Подобно СНсФВ, КМД сама по себе является гетерогенным заболеванием со сложными лежащими

в ее основе патофизиологическими механизмами, которые остаются не до конца изученными [10]. При этом наличие КМД может способствовать развитию и прогрессированию СНсФВ, в т.ч. у бессимптомных пациентов (например, у больных с СД 2 типа, артериальной гипертензией и т.д.) [11]. В крупном перекрестном исследовании, включавшем пациентов с СД 2 типа и факторами риска ХСН ($n=336$), распространенность КМД (CFR $<2,5$ по данным доплер-ЭхоКГ) составляла 59% [12]. Еще 76 пациентам было проведено дополнительное фенотипирование с рядом маркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления и диастолической дисфункции. 17 воспалительных биомаркеров отрицательно коррелировали с CFR, а 15 — положительно с E/e'. И CFR, и E/e' коррелировали только в подгруппе пациентов с КМД и признаками повышенного давления наполнения (E/e' >10 ; $p=0,012$), что указывает на возможную связь между воспалением и КМД при СНсФВ, ассоциированной с СД 2 типа [12]. При этом средние значения ИЛ-1 β составляли 7,53 пг/мл, а ИЛ-6 — 13,49 пг/мл, что было выше медианы уровней данных биомаркеров, полученных в нашем исследовании. Вероятнее всего, это связано с наличием СД 2 типа у всех включенных пациентов, в отличие от данного наблюдения, где доля больных с СД 2 типа составляла 14,4%. Однако, несмотря на то, что значения биомаркеров не превышали референсных интервалов, выявлены различия в концентрациях вчСРБ, ИЛ-10 и 1 β в зависимости от наличия КМД. Так, концентрации вчСРБ были выше в 1,8 раз ($p=0,011$), ИЛ-10 ниже на 21,7% ($p=0,048$), а ИЛ-1 β выше в 2,7 раз ($p=0,046$) у пациентов с КМД по сравнению с пациентами без нее, а уровни ИЛ-1 β и 10, и вчСРБ коррелировали с резервом коронарного кровотока ($p<0,05$). Эти данные, вероятно, свидетельствуют о наличии хронического неактивного воспалительного процесса как одного из патогенетических паттернов КМД.

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 201 пациента с необструктивным поражением КА без ХСН, но с такими факторами риска, как СД 2 типа, ожирение и гипертония, развитие СНсФВ было зарегистрировано у 36 пациентов в течение 4 лет наблюдения, при этом КМД, выявленная по данным позитронной эмиссионной томографии (CFR <2), диагностировалась у 54% пациентов [13]. Данные результаты о нарушении резерва коронарного кровотока при сопутствующих состояниях, тесно связанных с СНсФВ еще до ее развития, согласуются с КМД, лежащей в основе различных фенотипов СНсФВ. В нашем исследовании также подтверждается вклад коморбидной патологии в патогенез КМД, так пациенты с КМД в анамнезе чаще имели СД 2 типа ($p=0,007$) и являлись курильщиками ($p=0,009$), чем пациенты без КМД. При этом частота встречае-

мости СНсФВ среди больных с КМД была значимо выше ($p < 0,001$), чем у больных без нее.

С одной стороны, развитие СНсФВ на фоне КМД возникает в результате сочетания микрососудистых структурных изменений, эндотелиальной дисфункции и/или дисфункции гладкой мускулатуры сосудов [14]. Установлено, что оксид азота играет ключевую роль для поддержания функции эндотелия и гладкой мускулатуры, тогда как нарушение функции эндотелия приводит к повышенному микрососудистому кровотоку в покое и реактивности NO-синтазы, и, как следствие, к почти максимальному вазодилаторному состоянию в покое и ослаблению реакций на стресс [15]. С другой стороны, хроническое системное воспаление запускает процессы фиброобразования, на фоне которых кровотоки в покое может повышаться из-за диффузного фиброза миокарда и компенсаторного эндотелий-зависимого увеличения периферического сосудистого сопротивления, а реакция на стресс снижаться за счет периваскулярного фиброза [10]. Данные нашего исследования не расходятся с ранее полученными результатами. Так, у пациентов с КМД значения CFR были ниже на 48,3% ($p < 0,001$), rest-MBF был выше на 30,1% ($p < 0,001$), а stress-MBF был ниже на 30,1% ($p < 0,001$), чем у больных без КМД.

Системное воспалительное состояние, вызванное такими сопутствующими заболеваниями, как СД 2, ожирение и ХОБЛ, может привести к увеличению продукции эндотелиальных активных форм кислорода. Реакция между кофакторами активных форм кислорода и eNOS снижает продукцию и биодоступность оксида азота. В результате снижение доступности оксида азота снижает уровень протеинкиназы G, которая необходима для фосфорилирования титина, цитоскелетного белка, ответственного за диастолическую функцию и растяжимость миокарда [14]. Следовательно, нарушение фосфорилирования титина из-за нарушения регуляции по оси "оксид азота — протеинкиназа G" может способствовать снижению диастолического резерва. Показано, что пациенты с СНсФВ имели большее микрососудистое разрежение и более выраженный фиброз миокарда, а также более низкую плотность микрососудов по сравнению с контрольной группой сопоставимого возраста, при этом авторы предположили, что именно микроваскулярное эндотелиальное воспаление может являться триггером развития КМД и фиброза миокарда. В нашем исследовании, несмотря на полученные различия в уровнях ИЛ-1 β и 10, вчСРБ и NT-proBNP, только уровни двух последних обладали диагностической значимостью в отношении выявления КМД у больных с необструктивным поражением

КА. В то же время, многофакторный регрессионный анализ показал, что только наличие диастолической дисфункции (ОШ 3,27; 95% ДИ: 2,26-5,64; $p < 0,001$) и гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (ОШ 2,07; 95% ДИ: 1,56-4,12; $p = 0,023$) являлись независимыми факторами, ассоциированными с КМД. Вероятно, это связано с тем, что почти у половины пациентов (49,2%) на момент включения в исследование сформировалась ХСН, а значит, процессы периваскулярного фиброза и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса вышли на первый план, поэтому хроническая воспалительная реакция уже не являлась настолько выраженной. К сожалению, мы не оценивали стаж СД 2 типа, гипертонической болезни и других сопутствующих патологий, которые могли повлиять на уровни воспалительных и провоспалительных маркеров, а в проанализированной литературе нами не была обнаружена данная информация. Однако наличие открытых в данной области вопросов подчёркивает ее актуальность и необходимость проведения дальнейших исследований с включением большего количества больных и анализом дополнительных факторов в отношении развития КМД. Изучение патогенетических механизмов формирования СНсФВ позволит открыть двери для новых методов профилактики и терапии, а значит снизить затраты на лечение данного социально значимого заболевания.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являлись: 1) относительно небольшая и неоднородная выборка больных; 2) отсутствие данных в отношении стажа СД 2 типа, гипертонической болезни и других сопутствующих патологий, которые также могли повлиять на уровни воспалительных и провоспалительных маркеров.

Заключение

Таким образом, установлено, что у пациентов с необструктивным поражением КА наличие КМД связано с более высокой экспрессией ИЛ-1 β ($p = 0,046$) и вчСРБ ($p = 0,011$), а также снижением экспрессии ИЛ-10 ($p = 0,048$), что может подтверждать тот факт, что хроническое воспаление является одним из звеньев патогенеза развития КМД. По данным ROC-анализа концентрации вчСРБ $\geq 4,8$ г/л (AUC=0,655; $p = 0,012$) и NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (AUC=0,792; $p < 0,001$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА, тогда как уровни ИЛ не показали диагностической значимости.

Отношения и деятельность. Грант Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

Литература/References

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021;128:1421-34. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:559-73. doi:10.1038/s41569-020-0363-2.
3. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Bilak JM, Alam U, Miller CA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology, Assessment, Prevalence and Prognosis. *Card Fail Rev*. 2022;8:e24. doi:10.15420/cfr.2022.12.
5. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168:721-30. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.008.
6. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, et al. Molecular and cellular mechanisms associated with microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40-51. (In Russ.) Овчинников А.Г., Арефьева Т.И., Потехина А.В. и др. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40-51. doi:10.32607/actanaturae.10990.
7. Mochula AV, Kopeva KV, Maltseva AN, et al. The myocardial flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. 2023;38(3):348-60. doi:10.1007/s00380-022-02161-5.
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
9. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40. doi:10.1161/01.cir.51.4.5.
10. Sinha A, Rahman H, Webb A, et al. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(43):4431-41. doi:10.1093/eurheartj/ehab653.
11. Gulsin GS, Swarbrick DJ, Athithan L, et al. Effects of low-energy diet or exercise on cardiovascular function in working-age adults with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, blinded end point trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1300-10. doi:10.2337/dc20-0129.
12. Suhrs HE, Schroder J, Bove KB, et al. Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function — are they linked? *PLoS One*. 2020;15:e0236035. doi:10.1371/journal.pone.0236035.
13. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:840-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
14. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
15. Rahman H, Demir OM, Khan F, et al. Physiological stratification of patients With angina due to coronary microvascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2538-49. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.051.

Возможности использования экспресс-тестов NT-proBNP и sST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда

Рябов В. В., Кручинкина Е. В., Вышлов Е. В., Гусакова А. М., Аникина Д. В., Пантелеев О. О., Марголис Н. Ю., Суслова Т. Е.

Цель. Сравнить два метода определения N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого стимулирующего фактора роста (sST2): иммунохимические экспресс-методы и стандартный иммуноферментный метод (ИФА), а также определить возможность экспресс-методов определения этих биомаркеров при остром инфаркте миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В открытое нерандомизированное одноцентровое наблюдательное исследование был включен 41 больной: 20 — с инфарктом миокарда без подъема ST и 21 — с инфарктом миокарда с подъемом ST, без кардиогенного шока и активного воспалительного процесса. Всем пациентам при госпитализации проводили определение уровня NT-proBNP с использованием иммунологического флуорометрического анализатора AQT90 FLEX (Radiometer, Германия) и sST2 иммунологическим методом оценки латерального потока на анализаторе ASPECT Reader™ T2 (Critical diagnostics, США). Позднее на замороженном биоматериале выполнялись исследования этих маркеров методом стандартного ИФА.

Результаты. Коэффициент корреляции Спирмена NT-proBNP-экспресс и NT-proBNP-ИФА составил 0,5937 ($p=0,00000087$). При этом доля пациентов с уровнем NT-proBNP >300 пг/мл при экспресс-тесте оказалась значительно выше, чем при ИФА: 90% vs 44% ($p<0,05$). При сравнительном анализе двух методов определения sST2 коэффициент корреляции Спирмена sST2-экспресс и sST2-ИФА составляет 0,9561 ($p=0,0000007$). Доли пациентов с sST2 >35 нг/мл при экспресс и ИФА методах статистически значимо не различались и составили 53% и 55%. Уровни NT-proBNP-экспресс статистически значимо различаются между Killip I и Killip III ($p=0,043$): Me =1375,00 (669,00; 3140,00) vs Me =3660,00 (1815,00; 6890,00). Статистически значимых изменений уровня sST2-экспресс в зависимости от степени ОЧН по Killip не обнаружено.

Заключение. Обнаружены корреляции между экспресс и ИФА методами у больных ОИМ: средняя по силе для NT-proBNP и сильная — для sST2. Доля пациентов с уровнем NT-proBNP >300 пг/мл при экспресс-тесте оказалась значительно выше, чем при ИФА, поэтому необходима формула пересчета, для разработки которой имеющихся данных недостаточно. Доли пациентов с sST2 >35 нг/мл при экспресс и ИФА методах статистически значимо не различались. Обнаружена прямая зависимость уровня NT-proBNP-экспресс и степени ОЧН по Killip. Зависимости уровня sST2-экспресс от степени острой сердечной недостаточности (ОЧН) по Killip не обнаружено.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, NT-proBNP, sST2, экспресс-тест.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Кручинкина Е. В.* — м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-9409-9085, Вышлов Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807, Гусакова А. М. — к.ф.н., н.с., отделение клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Аникина Д. В. — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ORCID: 0000-0002-4786-3095, Пантелеев О. О. — м.н.с., врач анестезиолог-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5152-2106, Марголис Н. Ю. — к.т.н., доцент, специалист по биомедицинской статистике, Научно-исследовательский институт кардиологии, ORCID: 0000-0001-8890-9814, Суслова Т. Е. — к.м.н., зав. отделением клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): katy990@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИФА — иммуноферментный анализ, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОЧН — острая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста.

Рукопись получена 22.02.2023

Рецензия получена 12.03.2023

Принята к публикации 05.04.2023



Для цитирования: Рябов В. В., Кручинкина Е. В., Вышлов Е. В., Гусакова А. М., Аникина Д. В., Пантелеев О. О., Марголис Н. Ю., Суслова Т. Е. Возможности использования экспресс-тестов NT-proBNP и sST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5379. doi:10.15829/1560-4071-2023-5379. EDN FVEYDB

Potential of NT-proBNP and sST2 rapid tests in patients with acute myocardial infarction

Ryabov V. V., Kruchinkina E. V., Vyshlov E. V., Gusakova A. M., Anikina D. V., Panteleev O. O., Margolis N. Yu., Suslova T. E.

Aim. To compare two methods for the determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble ST2 (sST2): rapid immunochemical methods and standard enzyme immunoassay (ELISA), as well as to determine the possibility of rapid tests for determining these biomarkers in acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. This open, non-randomized, single-center observational study included 41 patients: 20 with non-ST-elevation myocardial infarction (non-STEMI) and 21 with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), without cardiogenic shock and active inflammatory process. During hospitalization, all patients underwent the level of NT-proBNP using an immunological fluorometric analyzer AQT90 FLEX (Radiometer, Germany) and sST2 immunological method for assessing lateral flow using an ASPECT Reader™ T2 analyzer (Critical

diagnostics, USA). Then, studies of these biomarkers by standard ELISA were delayed.

Results. The Spearman correlation coefficient for rapid NT-proBNP and NT-proBNP-ELISA was 0,5937 ($p=0,00000087$). At the same time, the proportion of patients with an NT-proBNP level >300 pg/ml in the rapid test was significantly higher than in the ELISA: 90% vs 44% ($p<0,05$). In a comparative analysis of two methods for sST2, the Spearman correlation coefficient for rapid sST2 and sST2-ELISA is 0,9561 ($p=0,0000007$). The proportions of patients with sST2 >35 ng/ml with rapid and ELISA methods did not differ significantly and amounted to 53 and 55%. Rapid NT-proBNP were significantly different between Killip I and Killip III ($p=0,043$): Me =1375,00 (669,00; 3140,00) vs Me =3660,00 (1815,00; 6890,00). There were no significant changes in the rapid sST2 level depending on Killip class.

Conclusion. Correlations were found between rapid and ELISA methods in patients with AMI: medium in strength for NT-proBNP and strong for sST2. The proportion of patients with NT-proBNP levels >300 pg/mL in the rapid test was significantly higher than in the ELISA. Therefore, a conversion formula is needed, for which the available data are insufficient. The proportion of patients with sST2 >35 ng/ml in the rapid and ELISA methods did not differ significantly. A direct relationship between the level of rapid NT-proBNP and Killip class was found. No dependence of the level of rapid sST2 on Killip class was found.

Keywords: myocardial infarction, acute heart failure, NT-proBNP, sST2, rapid test.

Relationships and Activities: none.

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

Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Kruchinkina E. V.* ORCID: 0000-0002-9409-9085, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0002-3699-4807, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Anikina D. V. ORCID: 0000-0002-4786-3095, Pantelev O. O. ORCID: 0000-0001-5152-2106, Margolis N. Y. ORCID: 0000-0001-8890-9814, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720.

*Corresponding author:
katy990@mail.ru

Received: 22.02.2023 **Revision Received:** 12.03.2023 **Accepted:** 05.04.2023

For citation: Ryabov V.V., Kruchinkina E. V., Vyshlov E. V., Gusakova A. M., Anikina D. V., Pantelev O. O., Margolis N. Y., Suslova T. E. Potential of NT-proBNP and sST2 rapid tests in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5379. doi:10.15829/1560-4071-2023-5379. EDN FVEYDB

Ключевые моменты

- Обнаружена корреляция между результатами экспресс-теста AQT90 FLEX и иммуноферментного анализа N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), но экспресс метод NT-proBNP показывает значительно более высокие значения, чем иммуноферментный анализ и требует формулы перерасчета.
- Обнаружена сильная корреляция между результатами экспресс-теста Aspect-PLUS растворимого стимулирующего фактора роста (sST2) и иммуноферментного анализа sST2 у пациентов с ОИМ и предложена грубая формула перерасчета между этими методиками.
- Обнаружена прямая корреляция между экспресс-тестом NT-proBNP и степенью острой сердечной недостаточности по классификации Killip при ОИМ.

В клинике неотложной кардиологии одной из постоянно возникающих задач является дифференциальная диагностика острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острой сердечной недостаточности (ОСН) коронарной и некоронарной этиологии у пациентов с синдромом одышки и неспецифическими изменениями на электрокардиограмме, характерными для инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST). В этой ситуации одышка может быть как проявлением ОСН, так и ишемии и/или некроза миокарда, а также может быть вызвана рядом других заболеваний: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, анемия, панические атаки и др. В случаях ИМ с подъемом ST (ИМпST) алгоритм действий более определен и заключается в скорейшем выполнении чрескожного коронарного вмешательства, но в ряде случаев изменения

Key messages

- A correlation has been found between AQT90 FLEX rapid test and NT-proBNP enzyme immunoassay in patients with acute myocardial infarction, but the rapid NT-proBNP test shows significantly higher values than enzyme immunoassay and requires a recalculation formula.
- A strong correlation was found between Aspect-PLUS sST2 rapid test and sST2 enzyme immunoassay in patients with acute myocardial infarction, and a rough conversion formula between these methods was proposed.
- A direct correlation was found between the NT-proBNP rapid test and Killip class in acute myocardial infarction.

электрокардиограммы могут быть обусловлены не ИМпST, а перикардитом, хронической аневризмой левого желудочка, блокадами ножек пучка Гиса и т.д., т.е. также требуется дифференциальная диагностика, в частности, в отношении ОСН. Для лабораторной верификации ОСН рекомендуется использовать N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP): при его повышении >300 пг/мл этот диагноз считается подтвержденным [1]. Еще одним перспективным биомаркером сердечной недостаточности является растворимый стимулирующий фактор роста (sST2). Хотя он пока отсутствует в клинических рекомендациях, но интенсивно исследуется при различных кардиологических патологиях: показана его прогностическая значимость как при хронической сердечной недостаточности и ОСН [2, 3], так и при различных формах ишемической болезни сердца [4-8]. Учитывая отсутствие его в клинических рекомендациях, соответственно, отсутствуют и зарегистрированные диагностические критерии. При этом было обнаружено, что при хронической сердечной

недостаточности неблагоприятным диагностическим уровнем sST2 является >35 нг/мл [3]. Такой же уровень был успешно использован и показал прогностическую значимость при делении больных ИМ по группам риска [5]. Поэтому значение sST2 >35 нг/мл в настоящее время рассматривается как диагностический критерий неблагоприятного прогноза при этих заболеваниях. Совместное использование данных биомаркеров в составе мультимаркерной модели повышает их прогностическую значимость [9, 10].

Классическим, наиболее широко используемым методом определения и NT-proBNP и sST2 является стандартный иммуноферментный анализ (ИФА), именно с ним были разработаны вышеуказанные диагностические критерии. Но он требует много времени для выполнения и поэтому не может быть использован в порядке "скорой помощи". Для этой цели разработаны экспресс методы измерения уровня биомаркеров [11], и встает вопрос о возможности их адекватного использования и замены ими ИФА в клинике неотложной кардиологии.

Цель: сравнить два метода определения NT-proBNP и sST2: экспресс — иммунофлуоресцентный и стандартный ИФА, а также определить возможность экспресс-методов определения этих биомаркеров при ОИМ.

Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное одностороннее наблюдательное исследование на базе отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации, протокол был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование все участники дали добровольное информированное согласие.

Критериями включения были: больные с ОИМ с основной или дополнительной жалобой на одышку. Критериями исключения: кардиогенный шок (Killip IV) и активный воспалительный процесс (по клинико-лабораторным данным).

Диагноз ОИМ верифицировался на основании Четвёртого универсального определения (табл. 1) [12].

Всем пациентам при поступлении в стационар выполнялся забор венозной крови в стерильные вакутейнеры с антикоагулянт K2-ЭДТА. Один полученный образец сразу использовали для определения уровня NT-proBNP на иммунологическом флуориметрическом анализаторе AQT90 FLEX (Radiometer, Германия).

Другой вакутейнер с цельной кровью центрифугировали при скорости 3000 об./мин в течение 15 мин при комнатной температуре. Образцы полу-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных, Me (Q₁; Q₃), n (%)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62 (53,0; 71,0)
Мужчины/женщины, n (%)	21 (51)/20 (49)
Основной диагноз, n (%):	
Инфаркт миокарда без подъема ST	20 (49)
Инфаркт миокарда с подъемом ST	21 (51)
ОСН при поступлении, n (%):	
Killip I	29 (71)
Killip II	5 (12)
Killip III	3 (7)
ХСН IIA, n (%)	12 (29)
ХСН IIB, n (%)	7 (17)
Летальные исходы, n (%)	1 (2)

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ченной плазмы крови использовали для определения sST2 иммунологическим методом оценки латерального потока на анализаторе ASPECT Reader™ T2 с применением тест-системы Aspect-PLUS ST2 (Critical diagnostics, США). Также плазму крови хранили при -40° C до момента определения NT-proBNP и sST2 методом количественного ИФА.

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica V10.0 ("StatSoft Inc."). Сравнительный анализ двух методов — экспресс и ИФА — проводился попарно с использованием метода Блэнда-Альтмана, регрессионной модели и коэффициента корреляции Спирмена. Уровни биомаркеров в таблице 2 представлены медианами и межквартильными интервалами: Me (Q₁; Q₃). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включен 41 пациент, последовательно поступивший в отделение неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в апреле-мае 2020г. Средний возраст пациентов составил 62 года (53,0; 71,0), практически поровну мужчин и женщин: 21 (51%)/20 (49%) (табл. 1). Соотношение основных диагнозов ИМбпST/ИМпST также было поровну: 20 (49%)/21 (51%), соответственно. Частота ОСН по Killip 1/2/3 составила 29 (71%)/5 (12%)/3 (7%), соответственно; пациентов с Killip IV (кардиогенный шок) в исследование не включали. Летальность составила 2% (1 пациент).

Результаты сравнительного анализа двух методов определения NT-proBNP представлены на диаграмме Блэнда-Альтмана (Bland-Altman) (рис. 1). Поскольку только у одного пациента в выборке (n=41) относительная разность значений NT-proBNP, вычислен-

Таблица 2

**Экспресс-методы диагностики NT-proBNP и sST2 при разной степени ОСН
по Killip у больных ОИМ Ме (Q₁; Q₃)**

Показатели	Killip I	Killip II	Killip III	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
NT-proBNP, пг/мл	1375,00 (669,00; 3140,00)	1706,00 (372,00; 1810,00)	3660,00 (1815,00; 6890,00)	p>0,05	p>0,05	p=0,043
sST2, нг/мл	38,69 (25,96; 52,06)	71,40 (22,59; 96,38)	33,38 (22,61; 44,15)	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Сокращения: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста.

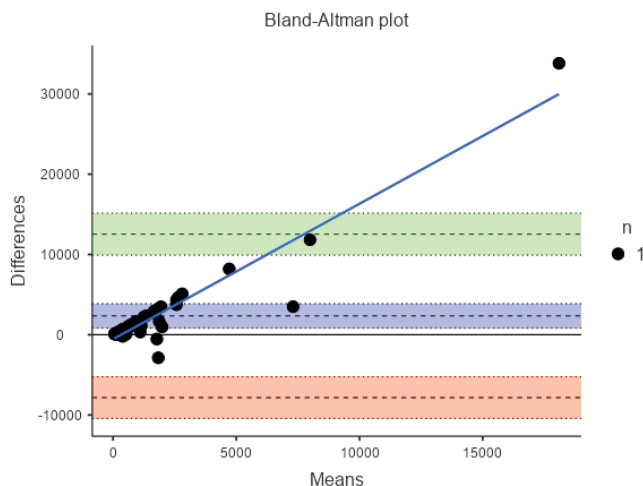


Рис. 1. Диаграмма Блэнда-Альмана результатов анализа согласованности получения значений показателя NT-proBNP экспресс-методом и методом ИФА.

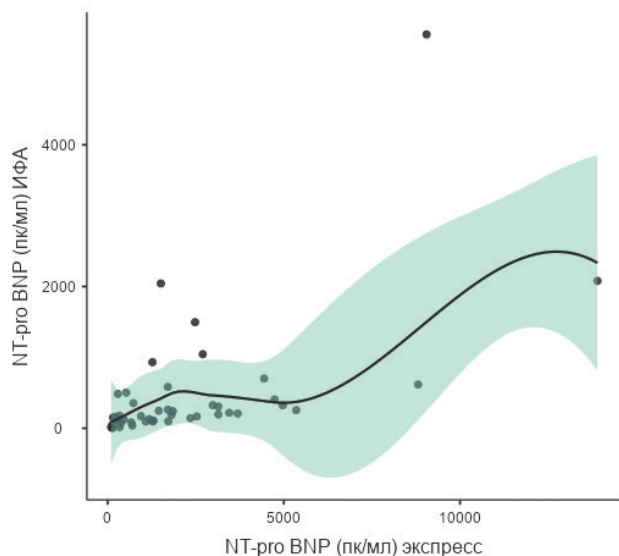


Рис. 2. Сглаженная линия регрессии значений NT-proBNP-экспресс на значения NT-proBNP-ИФА.

Сокращения: ИФА — иммуноферментный анализ, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ных экспресс-методом и методом ИФА, вышла за пределы 95% доверительного интервала, то рассматриваемые методы получения значений NT-proBNP

согласованы. Коэффициент корреляции Спирмена NT-proBNP-экспресс и NT-proBNP-ИФА составил 0,5937 (корреляция высоко статистически значима, $p=0,0000087$). Однако в построенной статистически значимой ($p=0,000002$) модели линейной регрессии NT-proBNP-ИФА = 36,2688 + 0,194 * NT-proBNP-экспресс, свободный член незначим ($p=0,80$), поэтому такую модель нельзя использовать как формулу пересчета.

Средняя по силе корреляция означает, что между значениями показателя NT-proBNP, полученными с помощью экспресс-теста и метода ИФА, нет прямой линейной связи, доля пациентов с уровнем NT-proBNP >300 пг/мл при экспресс-тесте оказалась значительно выше, чем при ИФА: 90% vs 44% ($p<0,05$). То есть экспресс-тест оказывается более "чувствительным". Фактическая регрессионная связь между выборочными значениями NT-proBNP-экспресс и NT-proBNP-ИФА имеет нелинейный характер (рис. 2). Данные экспресс-NT-proBNP и NT-proBNP-ИФА имеют очень высокий разброс, разную асимметрию и эксцесс распределения. Поэтому формулу перерасчета значений NT-proBNP-экспресс в значения NT-proBNP-ИФА найти пока не удалось, требуется увеличение числа наблюдений.

При сравнительном анализе двух методов определения sST2 коэффициент корреляции Спирмена sST2-экспресс и sST2-ИФА составляет 0,9561 (корреляция высоко статистически значима, $p=0,0000007$). Связь показателей очень близка к линейной. Статистически значимую модель линейной регрессии sST2-ИФА = 9,963 + 0,577 * sST2-экспресс можно считать приближенной формулой пересчета. Однако эта формула не гарантирует точного совпадения результатов экспресс и ИФА методов, а лишь является еще одним подтверждением согласованности методик получения значений sST2.

Доли пациентов с sST2 >35 нг/мл при экспресс и ИФА методах статистически значимо не различались и составили 53% и 55%.

С целью оценки чувствительности изучаемых экспресс-тестов к степени ОСН нами проанализированы их результаты в зависимости от степени ОСН по Killip (табл. 2). Уровень экспресс-NT-proBNP был статистически значимо выше при Killip III, чем при Killip I ($p=0,043$): Ме = 3660 (1815; 6890) vs Ме = 1375 (669; 3140). Статистически значимых изменений

уровня sST2 в зависимости от степени ОЧН по Killip при использовании экспресс-метода не обнаружено.

Обсуждение

Когда новые медицинские технологии, в т.ч. экспресс-методы диагностики различных биомаркеров, готовятся к внедрению в практику, все они проходят необходимые этапы тестирования, и только после этого получают разрешение на клиническое использование. Но в различных клинических ситуациях, особенно, при коморбидной патологии, даже прошедшие всю необходимую проверку технологии могут показывать, на первый взгляд, неожиданные результаты, что справедливо и для изучаемых биомаркеров [13]. Необходимы работы по испытанию уже одобренных технологий в реальной клинической практике. Существует несколько тест-систем по определению NT-proBNP и sST2: и стандартные ИФА, и экспресс-тесты. Некоторые из них уже сравнивались в клинической практике. В частности, показано, что результаты определения sST2 экспресс-тестом ASPECT-PLUS сильно коррелируют со стандартным ИФА [14]. Использование экспресс-системы Alere Triage analyzer для определения NT-proBNP также показало хорошие результаты по сравнению с ИФА [15]. В литературе нет данных по сравнению тест-систем, которые сравнивались в нашей работе.

При анализе результатов этого сравнения можно констатировать, что экспресс-тесты NT-proBNP и sST2 имеют хорошую корреляцию результатов с результатами стандартного ИФА этих биомаркеров. При этом экспресс-метод NT-proBNP показывает значительно более высокие значения, чем ИФА и требует формулы перерасчета. Но, учитывая большой разброс показателей NT-proBNP и нелинейную модель регрессии, имеющиеся данные не позволяют найти эту формулу, поэтому необходимо увеличение числа наблюдений. Другой путь решения проблемы — разработка своего диагностического критерия ОЧН для экспресс-теста NT-proBNP, но это также требует дальнейшего набора материала и представляется значительно более трудозатратным.

Связь показателей sST2 двумя методиками определения очень близка к линейной, поэтому предложенная формула перерасчета, хотя является грубой, может использоваться с этой целью. Но даже без перерасчета доля больных с диагностическим превышением sST2 >35 нг/мл была одинакова при обеих методиках, поэтому экспресс-тест можно использо-

вать как замену ИФА. Такой результат обусловлен, вероятно, тем, что обе эти тест-системы выпускаются одним производителем.

Экспресс-тест NT-proBNP показал хорошую чувствительность к различной степени ОЧН. Поэтому можно рассматривать его как критерий этой степени, а уровень повышения использовать для прогностических моделей. Напротив, уровень sST2-экспресс никак не коррелировал со степенью ОЧН. Проведен уже целый ряд исследований по изучению sST2 при ИМ, и во всех показана прямая связь между уровнем этого биомаркера и ухудшением прогноза [5, 10, 16, 17]. Возможно, что отсутствие такой связи в нашем исследовании обусловлено тем, что мы забирали кровь на этот биомаркер сразу при госпитализации, т.е. в первые часы от начала заболевания, тогда как его уровень достигает пика только через 12–24 ч [16, 18].

Ограничения исследования. Данное исследование было одноцентровым с включением небольшого числа пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы разработать формулу для NT-proBNP или разработать свой диагностический критерий ОЧН для экспресс-теста NT-proBNP.

Заключение

1. Обнаружена средняя по силе корреляция между результатами экспресс-теста AQT90 FLEX и ИФА NT-proBNP у пациентов с ОИМ, но экспресс-метод NT-proBNP показывает значительно более высокие значения, чем ИФА и требует формулы перерасчета. Учитывая большой разброс показателей NT-proBNP и нелинейную модель регрессии, имеющихся данных недостаточно для выведения этой формулы, поэтому необходимо увеличение числа наблюдений.

2. Обнаружена сильная корреляция между результатами экспресс-теста Aspect-PLUS sST2 и ИФА sST2 у пациентов с ОИМ. Предложена грубая формула перерасчета между этими методиками, но даже без нее доля пациентов с sST2 >35 нг/мл при использовании этих методик не различалась.

3. Уровень NT-proBNP по результату экспресс-теста повышается при усилении ОЧН по шкале Killip.

4. Влияния различной степени ОЧН по Killip у больных ОИМ на показатели sST2 по данным экспресс-теста не обнаружено.

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

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-30. doi:10.1016/j.cca.2019.10.029.

3. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):418-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
4. Richards AM, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol.* 2015;115:48B-58B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.041.
5. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem.* 2012;58(1):257-66. doi:10.1373/clinchem.2011.173369.
6. Khoroshikh LV, Khotsanyan CV, Gromova OI, Bulaeva NI. Prognostic value of myocardial injury marker (stimulating growth factor ST2) in patients with acute coronary syndrome. *Creative Cardiology.* 2021;15(4):468-81. (In Russ.) Хороших Л.В., Хоцянн Ч.В., Громова О.И., Булаева Н.И. Прогностическая значимость маркера повреждения миокарда (стимулирующего фактора роста ST2) у пациентов с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология.* 2021;15(4):468-81. doi:10.24022/1997-3187-2021-15-4-468-481.
7. Dyleva YuA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. The possibility of application of stimulant growth factor (ST2) for verifying post-infarction remodeling of myocardium. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016;61(7):412-8. (In Russ.) Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Возможность использования стимулирующего фактора роста (ST2) для верификации постинфарктного ремоделирования миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(7):412-8. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-7-412-418.
8. Kopeva KV, Teplyakov AT, Grakova EV, et al. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologiya.* 2018;58(10S):33-43. (In Russ.) Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В. и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2018;58(10S):33-43. doi:10.18087/cardio.2498.
9. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(2):183-90. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.
10. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(15):1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
11. Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD. Soluble ST2 — biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. *Kardiologiya.* 2019;59(11S):18-27. (In Russ.) Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д. sST2 — биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019;59(11S):18-27. doi:10.18087/cardio.n765.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal.* 2018;(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
13. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(7):286-9. doi:10.5830/CVJA-2013-055.
14. Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, et al. Testing for Soluble ST2 in Heart Failure Patients: Reliability of a Point of Care Method. *Clin Lab.* 2017;63(1):141-5. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160723.
15. Khezri BS, Carlsson L, Larsson A. Evaluation of the Alere NT-proBNP Test for Point of Care Testing. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(4):290-2. doi:10.1002/jcla.21853.
16. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(18):2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
17. Mechtouff L, Paccalet A, Crola Da Silva C, et al. Prognosis value of serum soluble ST2 level in acute ischemic stroke and STEMI patients in the era of mechanical reperfusion therapy. *J Neurol.* 2022;269(5):2641-8. doi:10.1007/s00415-021-10865-3.
18. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106(23):2961-6. doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.



Стресс тест с физической нагрузкой: особенности гемодинамики и кинетики сонных артерий при стенозах атеросклеротического генеза

Федорина М. А., Давыдкин И. Л., Германова О. А.

Цель. Анализ влияния физических нагрузок на гемодинамику сосудов головного мозга при пограничных стенозах устья внутренней сонной артерии (ВСА) (40-69%) у бессимптомных пациентов.

Материал и методы. 120 больных: I группа (40) — без признаков атеросклероза каротидной бифуркации; II (40) — с гемодинамически незначимыми стенозами устья ВСА (40-69%); IIA — со стенозом устья ВСА 40-59% (18); IIB — 60-69% (22); III (40) — с гемодинамически значимыми стенозами устья ВСА ($\geq 70\%$, без окклюзии). Всем пациентам выполнялись гемостазиограммы, определение липидного профиля; ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов, цифровая сфигмография (СГ) общей сонной артерии (ОСА), компьютерная томография головного мозга, транскраниальная доплерография, стресс-эхокардиография с велоэргометрией с определением гемодинамики в стенозе ВСА.

Результаты. На фоне стресс теста у большинства (29 (72,5%)) пациентов II группы возникало снижение объемного кровотока в ВСА, показателей кинетики ОСА по СГ по сравнению с I группой, прослеживалась прямая корреляционная связь между степенью стеноза и снижением объемного кровотока. Показатели приближались к данным пациентов III группы.

Заключение. При стенозе ВСА (40-69%) при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) развивается "функциональный гемодинамически значимый стеноз" ВСА. Дополнительное показание к каротидной эндартерэктомии — сочетание стеноза 40-69% и "функционального гемодинамически значимого стеноза" при достижении субмаксимальной ЧСС. Пациентам со стенозом устья ВСА (40-69%) необходимо проведение стресс теста для оценки развития "функционального гемодинамически значимого стеноза" при достижении субмаксимальной ЧСС.

Ключевые слова: функциональный гемодинамически значимый стеноз ВСА, стресс-тест, стеноз каротидной бифуркации.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Федорина М. А.* — ведущий специалист международного НОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, ORCID: 0000-0003-3472-9855, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Германова О. А. — к.м.н., доцент, директор международного НОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, ORCID: 0000-0003-4833-4563.

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

ВСА — внутренняя сонная артерия, ИИ — ишемический инсульт, КЭАЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛСК — линейная скорость кровотока, ОСА — общая сонная артерия, СГ — сфигмография, СМА — средняя мозговая артерия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧСС — частота сердечных сокращений, УЗДГ БЦС — ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий.

Рукопись получена 14.11.2022

Рецензия получена 11.01.2023

Принята к публикации 01.02.2023



Для цитирования: Федорина М. А., Давыдкин И. Л., Германова О. А. Стресс тест с физической нагрузкой: особенности гемодинамики и кинетики сонных артерий при стенозах атеросклеротического генеза. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5286. doi:10.15829/1560-4071-2023-5286. EDN MQXSBM

Stress test with physical activity: features of hemodynamics and kinetics of carotid arteries in atherosclerotic stenosis

Fedorina M. A., Davydkin I. L., Germanova O. A.

Aim. To analyze the effect of exercise on cerebral hemodynamics in borderline stenosis of internal carotid artery (ICA) (40-69%) in asymptomatic patients.

Material and methods. The study included 120 patients: group I (n=40) — without signs of carotid bifurcation atherosclerosis; II (40) — with hemodynamically insignificant stenosis of ICA (40-69%); IIA — with ICA stenosis of 40-59% (18); IIB — 60-69% (22); III (40) — with hemodynamically significant stenosis of ICA ($\geq 70\%$, without occlusion). All patients underwent following investigations: blood coagulation and lipid profile tests; doppler ultrasound of extracranial vessels, sphygmography of the common carotid artery (CCA), brain computed tomography, transcranial doppler ultrasound, cycle ergometer stress echocardiography with determination of ICA stenosis hemodynamics.

Results. In most (29 (72,5%)) patients of group II, stress test revealed a decrease in ICA flow, CCA kinetics according to sphygmography compared with group I, as well as a direct correlation between the degree of stenosis and a blood flow decrease. The indicators approached the data of group III patients.

Conclusion. With stenosis of the ICA (40-69%), when a submaximal heart rate (HR) is reached, a functional hemodynamically significant stenosis of the ICA develops. An additional indication for carotid endarterectomy is a combination of 40-69% stenosis and functional hemodynamically significant stenosis when submaximal heart rate is reached. Patients with ICA stenosis (40-69%) require

a stress test to assess functional hemodynamically significant stenosis when submaximal heart rate is reached.

Keywords: functional hemodynamically significant stenosis of ICA, stress test, carotid bifurcation stenosis.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Fedorina M. A.* ORCID: 0000-0003-3472-9855, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Germanova O. A. ORCID: 0000-0003-4833-4563.

*Corresponding author: selihovama@gmail.com

Received: 14.11.2022 **Revision Received:** 11.01.2023 **Accepted:** 01.02.2023

For citation: Fedorina M. A., Davydkin I. L., Germanova O. A. Stress test with physical activity: features of hemodynamics and kinetics of carotid arteries in atherosclerotic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5286. doi:10.15829/1560-4071-2023-5286. EDN MQXSBM

Ключевые моменты

- Асимптомным пациентам с атеросклеротическим поражением каротидной бифуркации при наличии гемодинамически не значимого стеноза устья внутренней сонной артерии (40-69%) рекомендовано проведение стресс теста для оценки наличия у них функционального гемодинамически значимого стеноза.
- Дополнительным показанием к проведению операции каротидной эндартерэктомии у асимптомных пациентов может быть сочетание гемодинамически не значимого стеноза (40-69%) и функционального гемодинамически значимого стеноза.
- Требуется продолжение исследования с увеличением выборки пациентов.

Key messages

- Asymptomatic patients with carotid bifurcation atherosclerosis in the presence of hemodynamically insignificant stenosis of internal carotid artery (40-69%) are considered a stress test to assess functional hemodynamically significant stenosis.
- An additional indication for carotid endarterectomy in asymptomatic patients may be a combination of hemodynamically insignificant stenosis (40-69%) and functional hemodynamically significant stenosis.
- Continuation of the study with an increase in sample size is required.

Инсульт является одной из основных проблем здоровья взрослого населения и занимает второе место среди причин смерти во всем мире [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования инсульта методом территориально-популяционного регистра, заболеваемость инсультом в 2010г составила 3,27 случая на 1 тыс. населения, смертность — 0,96 на 1 тыс. населения. Отношение ишемических инсультов (ИИ) к геморрагическим составило 5:1 [2].

Атеросклероз сонных артерий является одной из основных причин ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА). Чаще всего встречается атеросклеротический стеноз в бифуркации общей сонной артерии (ОСА), вовлекая дистальную часть ОСА и проксимальную часть внутренней сонной артерии (ВСА). Другими локализациями, где чаще диагностируется атеросклеротический стеноз, являются место отхождения ОСА и интракраниальный кавернозный сегмент ВСА [3]. Распространенность атеросклеротического поражения сонных артерий увеличивается с возрастом и выше у мужчин, чем у женщин [4].

Наиболее частым механизмом инсульта вследствие стеноза сонных артерий является разрыв бляшки и тромбоэмболия. Клинически это проявляется инсультом, ТИА или преходящим амаврозом. Стеноз сонной артерии, даже тяжелый, часто протекает бессимптомно. Наиболее разрушительным проявлением заболевания сонных артерий является внезапная окклюзия крупных сосудов из-за тромбоэмбола, застрявшего в крупном внутричерепном сосуде, таком как терминальный отдел ВСА или средняя мозговая артерия (СМА) [5].

Основным методом лечения стенозов сонных артерий является каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) — операция, заключающаяся в удалении

атеросклеротической бляшки, которая сужает просвет сонной артерии, с восстановлением кровотока.

По данным действующих отечественных и зарубежных рекомендаций (Европейского общества кардиологов, Американского общества сосудистой хирургии, национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий^{1,2}) показания к оперативному лечению основываются на анализе неврологической симптоматики и степени стеноза сонной артерии. Так, согласно рекомендациям, выполнение КЭАЭ показано пациентам со стенозом ВСА от 50% до 60% с учетом морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки (изъязвление, кровоизлияние в бляшку, флотация интимы, пристеночный тромб) и с учетом неврологической симптоматики — ТИА или инсульт в течение последних 6 мес. Также КЭАЭ может быть рекомендована бессимптомным пациентам со стенозами от 70% до 99%, если операционный риск составляет <3%. Таким образом, оперативное лечение не рекомендовано бессимптомным пациентам с пограничными стенозами ВСА [6-13].

В нашей клинической практике мы наблюдали случаи развития ИИ у бессимптомных больных с пограничными стенозами (40-69%) ВСА.

В литературе имеются данные о влиянии увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на риск возникновения ИИ, влияния различных функциональных тестов (пробы с дипиридамолом, нитроглицерином; стресс-тест с чреспищеводной электрической стимуляцией левого предсердия; антиортостати-

¹ Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;2(19):2-68. https://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Закупорка и стеноз сонной артерии. Клинические рекомендации. Москва. 2013. Occlusion-and-stenosis.pdf (racvs.ru).

ческая проба) на гемодинамику сосудов головного мозга при атеросклеротическом стенозе каротидной бифуркации³ [14–16]. В то же время в литературе не описано влияние физических нагрузок на гемодинамику и кинетику сосудов головного мозга при пограничном атеросклеротическом стенозе каротидной бифуркации. Понятие "функциональный гемодинамически значимый стеноз устья ВСА" не применяется. При этом многие пациенты в обычной жизни в течение дня выполняют нагрузки различной степени интенсивности, у них увеличивается ЧСС до субмаксимальных и максимальных цифр.

В связи с этим целью исследования является анализ влияния физических нагрузок на гемодинамику сосудов головного мозга при пограничных стенозах устья ВСА (40–69%) у бессимптомных пациентов.

Материал и методы

В исследование включены 120 больных.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 18 лет и старше.
2. Госпитализация на обследование или лечение в клиники СамГМУ.

3. Отсутствие признаков атеросклероза области каротидной бифуркации, гемодинамически не значимый стеноз устья ВСА (40–69%) или гемодинамически значимый стеноз устья ВСА (>70%, без окклюзии) по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦС).

4. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Устойчивая артериальная гипертензия с уровнем артериального давления, превышающим 160 и 100 мм рт.ст.
2. Наследственная гиперхолестеринемия.
3. Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <80 мл/мин.
4. Хроническая сердечная недостаточность >II функционального класса (NYHA).
5. Хронические очаги инфекции.
6. Хроническая обструктивная болезнь легких более, чем легкой степени тяжести.
7. Гематологические заболевания, ассоциированные с синдромом гиперкоагуляции.
8. Невозможность участия в исследовании по какому-либо другим причинам.
9. Беременность.
10. Возраст до 18 лет.
11. Тяжелые психические заболевания.
12. Врожденная патология сосудистой системы (аневризмы).

³ Васильцева О.Я. Функциональная оценка системного и мозгового кровообращения при атеросклерозе коронарных и сонных артерий. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Томск. 1995. <https://medical-diss.com/docreader/405508/a#?page=1>.

13. Наличие ультразвуковых критериев нестабильности атеросклеротической бляшки.

Лабораторные анализы включали гемостазиограммы, определение липидного профиля. В числе инструментальных методов диагностики использовали УЗДГ БЦС, цифровую сфигмографию (СГ) ОСА, компьютерную томографию головного мозга, транскраниальную доплерографию СМА, стресс-эхокардиографию с велоэргометрией с определением гемодинамики в стенозе ВСА. При УЗДГ БЦС рассчитывали линейную скорость кровотока (ЛСК) и объемный кровоток в ОСА, а также в зоне максимального атеросклеротического стеноза ВСА. Процент стеноза определялся с использованием критериев ECST, NASCET и St. Mary's ratio. При анализе данных УЗДГ БЦС мы обращали внимание на тип обнаруженных бляшек, особенно на признаки их нестабильности (гетерогенная структура, включение кальция, неровная поверхность бляшки и др.). Для определения типа бляшек мы использовали международную ультразвуковую классификацию Gray-Weale-Nicolaides. При цифровой СГ ОСА рассчитывали важные параметры стенки артериального сосуда, характеризующие механическое движение наружного артериального контура (скорость, ускорение, мощность, работа).

В зависимости от наличия и гемодинамической значимости выявленного стеноза устья ВСА все больные были разделены на 3 основные группы. I группа (40 человек) — пациенты без признаков атеросклероза каротидной бифуркации; II группа (40 человек) — пациенты с гемодинамически не значимыми стенозами устья ВСА (40–69%): ПА — пациенты со стенозом устья ВСА 40–59% (18 человек); ПБ — пациенты со стенозом устья ВСА 60–69% (22 человека); III группа (40 человек) — пациенты с гемодинамически значимыми стенозами устья ВСА (≥70%, без окклюзии).

Всем пациентам была проведена стресс-эхокардиография с велоэргометрией с определением исходно и при нагрузке показателей гемодинамики: ЛСК, резистивного и пульсаторного индексов в зоне стеноза, объемного кровотока за зоной стеноза; ЛСК, резистивного и пульсаторного индексов в ипсилатеральной СМА. В дальнейшем проводилось сравнение показателей исходно в покое и при нагрузке у одного и того же пациента, а также сравнение между группами.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием принципов доказательной медицины, по стандартной методике с использованием программы Statistica 6.0. Проводилось сравнение анализируемых групп (I, ПА, ПБ, III) ANOVA по основным показателям гемодинамики в области стеноза ВСА и кинетики ОСА. Статистически достоверно значимыми отличия между группами мы считали, если критерий Стьюдента $p < 0,05$.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Группа I, n=40	Подгруппа IIA, n=18	Подгруппа IIB, n=22	Группа III, n=40	p
Средний возраст, М±σ, лет	60,8±6,1	63±7,7	67±7,5	63,6±9,6	>0,05
Женщины, n (%)	5 (12,5)	5 (27,7)	4 (18,2)	9 (22,5)	>0,05
Мужчины, n (%)	35 (87,5)	13 (72,3)	18 (81,8)	31 (77,5)	
АГ 1 степени, n (%)	32 (80)	13 (72,2)	14 (63,6)	29 (72,5)	>0,05
АГ 2 степени, n (%)	8 (20)	5 (27,8)	8 (36,4)	11 (27,5)	>0,05
ХСН NYHA I, n (%)	36 (90)	16 (88,9)	16 (72,7)	30 (75)	>0,05
ХСН NYHA II, n (%)	4 (10)	2 (11,1)	6 (27,3)	10 (25)	>0,05
Сахарный диабет II типа, n (%)	6 (15)	4 (22,2)	4 (18,2)	7 (17,5)	>0,05
ФВ по Симпсону ≥50%, n (%)	38 (95)	17 (94,4)	19 (86,4)	37 (92,5)	>0,05
ФВ по Симпсону 40-49%, n (%)	2 (5)	1 (5,6)	2 (9,1)	3 (7,5)	>0,05
ФВ по Симпсону <40%, n (%)	0	0	1 (4,5)	0	>0,05
Наличие стенозов коронарных артерий по данным КАГ, гемодинамически не значимых, n (%)	33 (82,5)	15 (83,3)	22 (100)	40 (100)	>0,05
Общий холестерин ≥5,0 ммоль/л, n (%)	13 (32,5)	7 (38,9)	7 (31,8)	12 (30)	>0,05
ЛНП ≥4 ммоль/л, n (%)	19 (47,5)	7 (38,9)	11 (50)	23 (57,5)	>0,05
ЛВП <1 ммоль/л, n (%)	8 (20)	5 (27,8)	7 (31,8)	12 (30)	>0,05

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, КАГ — коронарная ангиография, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ФВ — фракция выброса, ХСН NYHA — хроническая сердечная недостаточность по Нью-Йоркской ассоциации сердца.

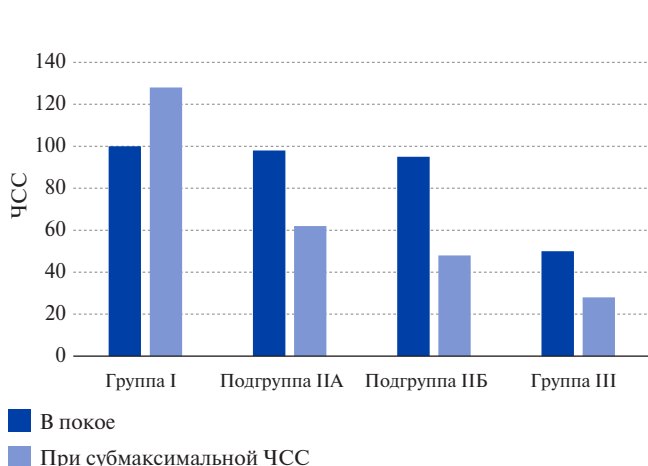


Рис. 1. Показатели объемного кровотока в группах при достижении субмаксимальной ЧСС.

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

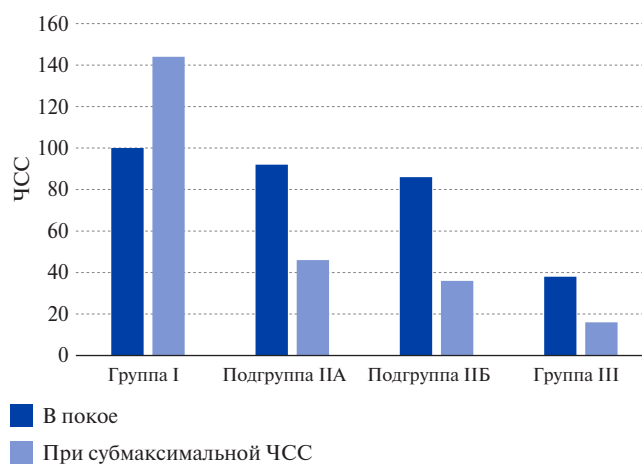


Рис. 2. Показатели параметра "работа" в группах при достижении субмаксимальной ЧСС.

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

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

Результаты

Исходно по большинству основных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследо-

вания выделенные группы пациентов были равнозначны (табл. 1).

При достижении субмаксимальной ЧСС на фоне стресс-теста с велоэргометрией у большинства (29 (72,5%)) пациентов II группы возникало снижение объемного кровотока в ВСА по сравнению с I группой, прослеживалась прямая корреляционная связь между степенью стеноза и снижением объемного кровотока. Показатели приближались к данным пациентов III группы (рис. 1).

Подобная тенденция прослеживалась и для показателей кинетики ОСА. Так, во II группе происхо-

дило снижение показателей кинетики артериальной сосудистой стенки (скорости, ускорения, мощности, работы), по данным цифровой СГ ОСА, при субмаксимальной ЧСС. На рисунке 2 представлено изменение наиболее интегрального параметра работы.

Обсуждение

Одной из приоритетных задач практического здравоохранения является предупреждение развития кардиоцеребральных осложнений, в частности, инсультов. Перед практикующим кардиологом и сосудистым хирургом каждый раз возникает вопрос наиболее рационального ведения пациента с пограничными стенозами (40-69%) устья ВСА. Если в анамнезе нет инсульта или ТИА, и стеноз не сопровождается клиническими неврологическими проявлениями, то фактически врач придерживается выжидательной тактики, назначая липидснижающие препараты (чаще всего, высокие дозы статинов), контролирует липидный профиль пациента и отслеживает рост и характеристики атеромы по УЗДГ БЦС. Так пациент может наблюдаться годами. На хирургическую коррекцию он будет направлен после развития неврологических осложнений, при появлении признаков нестабильности атеромы или при достижении стеноза ВСА гемодинамической значимости ($\geq 70\%$). Однако в повседневной жизни нередко возникают ситуации, когда пациент выполняет физические нагрузки различной степени интенсивности, достигая при этом субмаксимальной и максимальной ЧСС. Кроме того, часть пациентов имеет устойчивую синусовую тахикардию. Остается открытым вопрос — как меняется мозговое кровообращение у пациентов с пограничными стенозами устья ВСА атеросклеротического генеза при физической нагрузке? В стандарты диагностики кардиологических больных входит выполнение стресс-эхокардиографии для уточнения наличия недостаточности коронарного кровотока. При этом недостаточность мозгового кровообращения при

физической нагрузке никогда ранее не диагностировалась.

В нашей работе мы определили, что у большинства бессимптомных пациентов со стенозами устья ВСА 40-69% при достижении субмаксимальной ЧСС возникает снижение показателей объемного кровотока в бассейне ВСА, снижение показателей кинетики артериальной сосудистой стенки ОСА (скорости, ускорения, мощности, работы), что приближает их к данным параметрам при гемодинамически значимом стенозе устья ВСА. Мы охарактеризовали комплекс этих изменений термином "функциональный гемодинамически значимый стеноз", при этом подчеркивая гемодинамическое значение введенного понятия при выполнении физической нагрузки. У данной категории пациентов может быть рациональным выполнение стресс теста для определения дальнейшей тактики и рассмотрения вопроса о хирургической коррекции стеноза ВСА.

Заключение

1. У большинства пациентов (72,5%) с гемодинамически не значимым стенозом (40-69%) ВСА при достижении субмаксимальной ЧСС развивается "функциональный гемодинамически значимый стеноз" ВСА.

2. Дополнительным показанием к проведению операции КЭАЭ может быть сочетание гемодинамически не значимого стеноза (40-69%) и "функционального гемодинамически значимого стеноза" при достижении субмаксимальной ЧСС.

3. Пациентам с гемодинамически не значимым стенозом устья ВСА (40-69%) необходимо проведение стресс теста для оценки развития "функционального гемодинамически значимого стеноза" при достижении субмаксимальной ЧСС.

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

Литература/References

- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-97. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- Stakhovskaya LV, Klyuchikhina OA, Bogatyreva MD, et al. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population register (2009-2010). *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;(5):4-10. (In Russ.) Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии.* 2013;(5):4-10.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-8. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Vishnyakova AY, Berdalin AB, Golovin DA, et al. Echographic features of atherosclerotic lesions of extracranial carotid arteries in carotid ischemic stroke. *Preventive medicine.* 2020;23(4):88-93. (In Russ.) Вишнякова А.Ю., Бердалин А.Б., Головин Д.А. и др. Эхографические особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов сонных артерий при каротидном ишемическом инсульте. *Профилактическая медицина.* 2020;23(4):88-93.
- Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;65:49-54. doi:10.1016/j.pcad.2021.03.005.
- Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *European Stroke Journal.* 2021;6(2):1-47. doi:10.1177/23969873211012121.
- AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, et al. Society for Vascular surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *Journal of Vascular Surgery.* 2021;75(1):4-22. doi:10.1016/j.jvs.2021.04.073.
- Schermerhorn ML, Liang P, Dakour-Aridi H, et al. In-hospital outcomes of transcatheter artery revascularization and carotid endarterectomy in the Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. *Journal of vascular surgery.* 2020;71(1):87-95. doi:10.1016/j.jvs.2018.11.029.
- Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Carotid endarterectomy: three-year results of follow up within the framework of a single-centre register. *Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(3):101-8. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н.

- и др. Каротидная эндартерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):101-8. doi:10.33529/ANGIO2019311.
10. Bockeria LA, Bakhmet'ev AS, Kovalenko VI, et al. The choice of carotid endarterectomy method in atherosclerotic disease of internal carotid artery. *Russian Journal of Surgery = Annaly Khirurgii*. 2017;22(5):265-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Бахметьев А.С., Коваленко В.И. и др. Выбор метода каротидной эндартерэктомии при атеросклеротическом поражении внутренней сонной артерии. *Анналы хирургии*. 2017;22(5):265-71. EDN:ZRBNQH.
 11. Kazantsev AN, Khubulava GG, Kravchuk VN. Evolution of carotid endarterectomy. Literature review. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(4):22-32. (In Russ.) Казанцев А.Н., Хубулава Г.Г., Кравчук В.Н. и др. Эволюция каротидной эндартерэктомии. Обзор литературы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):22-32. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-22-32.
 12. Yarikov AV, Balyabin AV, Yashin KS. Surgical methods of treatment of carotid artery stenosis (review). *Modern technologies in medicine*. 2015;4(7):189-99. (In Russ.) Яриков А.В., Балябин А.В., Яшин К.С. и др. Хирургические методы лечения стеноза сонных артерий (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015;4(7):189-99. doi:10.17691/stm2015.7.4.25.
 13. Tvorogova TV, Bulgakova ES, Shukurov FB, et al. Endovascular treatment of carotid atherosclerosis: questions and perspectives. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(1):80-7. (In Russ.) Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б. и др. Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):80-7. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87.
 14. Perucki W, Becerra A, Blezek O, et al. The safety of carotid stenosis during vasodilator pharmacologic stress testing. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(5): doi:10.1007/s12350-022-03113-2.
 15. O'Neal TW, Qureshi TW, Judd ES. Heart rate and ischemic stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Int J Stroke*. 2015;10(8):1229-35. doi:10.1111/ijss.12620.
 16. Lette J, Tatum LJ, Fraser S, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1995;2:3-17. doi:10.1016/S1071-3581(05)80003-0.

Правожелудочковая дисфункция в качестве предиктора осложнений в кардиохирургии левых пороков сердца

Голухова Е.З.¹, Сливнева И.В.¹, Скопин И.И.¹, Фарулова И.Ю.¹, Пирушкина Ю.Д.¹, Мурысова Д.В.¹, Марапов Д.И.², Волковская И.В.¹

Цель. Анализ функциональных возможностей правого желудочка (ПЖ) в когорте гетерогенных кардиохирургических пациентов с вальвулопатией левых камер сердца и определение вклада признаков ПЖ дисфункции в осложненный послеоперационный период по данным эхокардиографии.

Материал и методы. Проводилось одноцентровое проспективное исследование пациентов с пороками левых камер сердца, оперированных в 2022г. Возраст варьировал от 20 до 81 года (медиана 58 лет). Исследование проводилось на системе PHILIPS EPIQ CVx с использованием датчика X5-1.

Результаты. Для оценки вероятности осложненного послеоперационного периода в зависимости от различных показателей оценки систолической функции ПЖ был проведен ROC-анализ. ROC-кривая показателя продольной деформации свободной стенки ПЖ (LS RV FW) характеризовалась наивысшим значением area under curve (AUC) среди других функциональных показателей ПЖ, равным $0,81 \pm 0,06$ (95% доверительный интервал (ДИ): $0,68-0,93$, $p < 0,001$). В качестве точки cut-off LS RV FW для прогнозирования осложненного послеоперационного периода было выбрано значение 20%. При LS RV FW $< 20\%$ вероятность развития осложненного течения была выше в 19,2 раза (95% ДИ: $5,64-65,50$), по сравнению с группой показателя LS RV FW $\geq 20\%$, $p < 0,05$. Шансы наличия сердечной недостаточности (СН) в группе показателя LS RV FW $< 20\%$ были выше в 22,78 раза (95% ДИ: $5,90-88,04$) по сравнению с группой показателя LS RV FW $\geq 20\%$, $p < 0,05$.

Заключение. Показатель LS RV FW $< 20\%$ можно считать независимым предиктором развития осложненного послеоперационного периода с многократным возрастанием риска осложнений — преимущественно, риска СН. Оценка LS RV FW может значительно помочь в стратификации риска, являясь причиной переклассификации ряда пациентов в группу высокого риска с возможной модификацией тактики хирургического лечения.

Ключевые слова: спекл-трекинг эхокардиография, правый желудочек, предиктор осложненного течения, правожелудочковая дисфункция, продольная деформация, кардиохирургия пороков левых камер сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия.

Голухова Е.З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Сливнева И.В.* — к.м.н., н.с. группы экстренной ультра-

звуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7935-7093, Скопин И.И. — член-корр. РАН, д.м.н., директор Института коронарной и сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7411-202X, Фарулова И.Ю. — к.м.н., старший сотрудник отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий, ORCID: 0000-0003-4060-5760, Пирушкина Ю.Д. — врач-ординатор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-8062-5187, Мурысова Д.В. — врач-кардиолог, сотрудник отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий, ORCID: 0000-0003-2885-6225, Марапов Д.И. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0003-2583-0599, Волковская И.В. — к.м.н., зав. научно-консультативным отделом института коронарной и сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-9533-5556.

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

ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — площадь под кривой, FAC — фракционное изменение площади, GLS — глобальная продольная деформация, LS RV FW — продольная деформация свободной стенки правого желудочка, PPV — рост положительной прогностической ценности, STE — спекл-трекинг эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

Рукопись получена 25.10.2022

Рецензия получена 08.12.2022

Принята к публикации 23.01.2023



Для цитирования: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Скопин И.И., Фарулова И.Ю., Пирушкина Ю.Д., Мурысова Д.В., Марапов Д.И., Волковская И.В. Правожелудочковая дисфункция в качестве предиктора осложненного течения в кардиохирургии левых пороков сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5264. doi:10.15829/1560-4071-2023-5264. EDN GTUPKR

Right ventricular dysfunction as a predictor of complicated course in left heart surgery

Golukhova E. Z.¹, Slivneva I. V.¹, Skopin I. I.¹, Farulova I. Yu.¹, Pirushkina Yu. D.¹, Murysova D. V.¹, Marapov D. I.², Volkovskaya I. V.¹

Aim. To analyze the right ventricular (RV) functionality in a cohort of heterogeneous cardiac surgical patients with left-sided valvular heart disease and determine the contribution of RV dysfunction in the complicated postoperative period according to echocardiography.

Material and methods. A single-center prospective study of patients with left heart defects operated on in 2022 was conducted. Age ranged was 20-81 years, with a median age of 58 years. The study was conducted on a PHILIPS EPIQ CVx system using an X5-1 probe.

Results. To estimate the risk of a complicated postoperative period depending on various indicators of RV systolic function assessment, ROC-analysis was performed. The ROC curve of the RV free wall longitudinal strain (RV FW LS) was characterized

by the highest AUC value among other RV functional measures, equal to $0,81 \pm 0,06$ (95% confidence interval (CI): $0,68-0,93$), $p < 0,001$. A value of 20% was selected as the cut-off point of RV FW LS for predicting a complicated postoperative period. The RV FW LS $< 20\%$ was 19.2 times more likely to develop a complicated course (95% CI: $5,64$ to $65,50$), compared with the RV FW LS group $\geq 20\%$; $p < 0,05$. The odds of heart failure (HF) in the RV FW LS $< 20\%$ group were 22.78 times higher (95% CI: $5,90$ to $88,04$), compared with the RV FW LS $\geq 20\%$ group; $p < 0,05$.

Conclusion. The RV FW LS $< 20\%$ can be considered an independent predictor of complicated postoperative period with a multiple increase in the risk of complications, mainly the risk of heart failure. The assessment of RV FW LS can significantly help in risk stratification, being the reason for the reclassification of

a number of patients in the high-risk group with a possible modification of surgical strategy.

Keywords: speckle-tracking echocardiography, right ventricle, predictor of complicated course, right ventricular dysfunction, longitudinal strain, left heart cardiac surgery.

Relationships and Activities: none.

¹A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow; ²Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Slivneva I. V.* ORCID: 0000-0001-7935-7093, Skopin I. I. ORCID: 0000-0001-7411-202X, Farulova I. Y. ORCID: 0000-

0003-4060-5760, Pirushkina Yu. D. ORCID: 0000-0002-8062-5187, Murysova D. V. ORCID: 0000-0003-2885-6225, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599, Volkovskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9533-5556.

*Corresponding author:
slivneva@mail.ru

Received: 25.10.2022 **Revision Received:** 08.12.2022 **Accepted:** 23.01.2023

For citation: Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Skopin I. I., Farulova I. Y., Pirushkina Yu. D., Murysova D. V., Marapov D. I., Volkovskaya I. V. Right ventricular dysfunction as a predictor of complicated course in left heart surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5264. doi:10.15829/1560-4071-2023-5264. EDN GTUPKR

Ключевые моменты

- Проанализированы функциональные возможности правого желудочка (ПЖ) в кардиохирургии пороков левых камер сердца с определением вклада признаков его дисфункции в осложненный послеоперационный период по данным трансторакальной эхокардиографии.
- Метод спекл-трекинг эхокардиографии (STE) является наиболее чувствительным методом визуализации, позволяющим анализировать функциональные возможности ПЖ.
- Показатель продольной деформации свободной стенки ПЖ может применяться в качестве неинвазивного прогностического маркера осложненного послеоперационного периода.

Визуализация правого желудочка (ПЖ) и верификация признаков систолической дисфункции претерпела значительные изменения за последние десятилетия. Новый метод визуализации в реальном времени — двухмерный анализ деформации миокарда с помощью спекл-трекинг эхокардиографии (STE) показал свою прогностическую валидность в оценке дисфункции ПЖ при различных патологических состояниях [1-7]. На сегодняшний день общее прогностическое влияние дисфункции ПЖ на смертность и послеоперационные осложнения в большой кардиохирургической популяции остается неопределенным. Хорошо известно, что проявлением дисфункции миокарда при клапанных пороках сердца является дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [8]. Наша гипотеза заключается в том, что более ранним предиктором осложненного периода, усугубляющим фактором для хирургического вмешательства и, соответственно, прогностическим фактором неблагоприятных исходов может являться дисфункция ПЖ [9-11].

Key messages

- The functionality of the RV in cardiac surgery for left heart defects was analyzed with the determination of the contribution of ITS dysfunction in the complicated postoperative period according to transthoracic echocardiography.
- Speckle-tracking echocardiography (STE) is the most sensitive imaging method for analyzing right ventricular functionality.
- RV free wall longitudinal strain can be used as a non-invasive prognostic marker of a complicated postoperative period.

Целью данного исследования является анализ функциональных возможностей ПЖ в когорте гетерогенных кардиохирургических пациентов с вальвулопатией левых камер сердца и определение вклада признаков ПЖ дисфункции в осложненный послеоперационный период по данным стандартной и пространственной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы

Дизайн исследования. Проспективное одноцентровое когортное исследование было проверено и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3, датирован от 7 июля 2022г). У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: клапанный порок сердца (органическое поражение аортального и/или митрального клапана), возраст пациента старше 18 лет.

Критериями не включения в исследование были наличие ишемической болезни сердца (стенозирование коронарных артерий $\geq 65\%$, перенесенные реваскуляризация и/или стентирование коронарных артерий), перенесенные операции на сердце, врожденные пороки сердца, опухоли сердца.



Рис. 1. Протокол исследования.

Сокращение: КА — коронарные артерии.

Критериями исключения являлись: неадекватная визуализация, активный инфекционный эндокардит, органические изменения клапанов правых камер сердца (трикуспидального, клапана легочной артерии), признаки стеноза выводного тракта ПЖ или клапана легочной артерии.

У всех пациентов на дооперационном этапе оценивалась функция ПЖ с применением традиционных (FAC RV, TAPSE) и современных параметров ЭхоКГ-оценки (LS RV FW (2D STE), глобальной продольной деформации (GLS) RV (2D STE), фракции выброса (ФВ) ПЖ (3D)).

Первичные конечные точки исследования представляли собой наличие жизнеугрожающих осложнений в течение 30 дней после операции или неблагоприятного исхода. К ним относились летальность от всех причин, пролонгированная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (>48 ч), явления сердечной недостаточности (СН), явления дыхательной недостаточности, синдром полиорганной недостаточности. В том числе анализировалась комбинированная первичная точка, объединяющая указанные состояния.

В качестве **вторичных конечных точек** рассматривались нарушения ритма сердца, длительное пребывание в стационаре после операции (>14 сут.), длительность кардиотонической поддержки >5 сут., потребность в консервативной терапии СН (GDMT — guideline-directed medical therapy) [12]. Применялись

препараты с доказанной эффективностью (уровень доказательности А): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов ангиотензина II, селективные β-адреноблокаторы.

Профиль исследуемых. Предварительное планирование исследования содержало 166 пациентов. Протокол исследования представлен на рисунке 1. Первичное включение в базу данных — 127 пациентов. Качество визуализации, не соответствующее адекватному анализу деформации миокарда желудочков, отмечалось у 3 (2,4%) пациентов, инфекционный эндокардит в активной фазе был выявлен у 4 (3,2%) пациентов. Таким образом, в окончательный анализ включены 120 (94,5% от количества взятых для первичного анализа) пациентов с вальвулопатией левых камер сердца, находившиеся на стационарном лечении в ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева" Минздрава России за период 2021–2022 гг.

Возраст пациентов варьировал от 20 до 81 года, медиана возраста составляла 58 лет (Q₁–Q₃: 47–65 лет). Приобретенные пороки сердца были представлены митральным стенозом (9,2%), аортальным стенозом (36,1%), митральной недостаточностью (35,2%) или аортальной недостаточностью (15,3%). Двухклапанное поражение было выявлено в 4,2% случаев (табл. 1).

ЭхоКГ анализ. ЭхоКГ исследование проводилось на ультразвуковой системе PHILIPS EPIQ CVx с ис-

Таблица 1

Характеристика кардиохирургических пациентов, включенных в исследование

Показатели	Всего (n=120)	min	max
Возраст, Ме (полных лет)	58 [47-65]	20	81
Пол:			
— мужской, абс. (%)	51 (42,5)		
— женский, абс. (%)	69 (57,5)		
ЧСС, Ме (уд./мин)	71 [65-80]	40	133
АД систолическое, Ме (мм рт.ст.)	125	85	180
АД диастолическое, Ме (мм рт.ст.)	70	40	120
Ритм при госпитализации:			
— синусовый, абс. (%)	98 (81,7)		
— ФП, абс. (%)	22 (18,3)		
ППТ, Ме (м ²)	1,90 [1,79-2,05]	1,34	2,51
ИМТ, Ме (кг/м ²)	26,1 [24,1-29,1]	16,9	45,3
Ведущая патология			
Аортальный стеноз	44 (36,7)		
Аортальная недостаточность	18 (15,0)		
Митральный стеноз	11 (9,2)		
Митральная недостаточность	42 (35,0)		
Двухклапанное поражение	5 (4,2)		
Сопутствующая патология			
ХОБЛ, абс. (%)	16 (13,3)		
Бронхиальная астма, абс. (%)	2 (1,7)		
Сахарный диабет, абс. (%)	7 (5,8)		
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	4 (3,3)		
Перенесенный ОНМК, абс. (%)	1 (0,8)		
Перенесенный COVID-19, абс. (%)	76 (63,3)		
Артериальная гипертензия			
I степени	3 (2,5)		
II степени	18 (15,0)		
III степени	49 (40,8)		
НК 1 степени, абс. (%)	6 (5)		
НК 2а степени, абс. (%)	108 (90,0)		
НК 2б степени, абс. (%)	6 (5,0)		
ФК по NYHA II, абс. (%)	31 (25,8)		
ФК по NYHA III, абс. (%)	85 (70,8)		
ФК по NYHA IV, абс. (%)	4 (3,3)		
EuroScore II, Ме (%)	2 [1-2]	1	16,4

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, НК — недостаточность кровообращения, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ППТ — площадь поверхности тела, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

пользованием датчика X5-1. Количественные измерения получали в соответствии с современными рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ASE и EACVI, 2015) [13]. ЭхоКГ анализ выполнялся двумя специалистами по кардиоторакальной визуализации.

Анализ объемных и функциональных показателей ЛЖ осуществлялся с помощью бипланового алгоритма Simpson. Количественный анализ деформаций миокарда ЛЖ (STE) выполнялся с помощью программного приложения QApp AutoStrain. Функция автоматического определения стрейна позволяет измерять общую продольную деформацию ЛЖ

(GLS LV). Набор данных осуществлялся из апикальной четырехкамерной проекции (A4C), апикальной двухкамерной проекции (A2C) и апикальной проекции по продольной оси ЛЖ (A3C) с частотой кадров >60 кадров/сек. Определяются границы эндокарда ЛЖ и выполняется корректировка толщины стенки.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью измерения пиковой скорости E, которая оценивалась с помощью импульсно-волновой доплерографии, расчета E/A, E/e'. Для оценки усредненной ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана (e') в септальной и латеральной частях клапана применялась тканевая доплеровская визуализация (табл. 2).

Таблица 2

ЭхоКГ данные,
полученные на дооперационном этапе

Показатели	Me	Q ₁ -Q ₃	min	max
Объем ЛП (биплановый), мл	69,3	50,4-95,2	16,8	354,5
КДО (биплановый Simpson), мл	135	103-178	44	411
КСО (биплановый Simpson), мл	48	36-68	14	298
ФВ ЛЖ, %	65	57-68	18	73
GLS LV (2D STE), Me %	18,0	14-21	5	36
E/A	0,8	0,6-1,2	0,3	2,0
E/e'	9,0	6,4-12,5	4,6	43,1
Объем ПП (фокусированный), мл	42,3	35,6-65,5	11,3	143,0
Базальный КДР, мм	37	34-43	25	54
Средний КДР, мм	30	26-34	15	45
Продольный диаметр ПЖ, мм	64	58-72	36	89
FAC RV (2D), %	46	37-54	10	70
TAPSE (M-режим), мм	21	19-24	9	33
КДО ПЖ (3D), мл	131	98-162	45	226
КСО ПЖ (3D), мл	67	49-62	24	71
ФВ ПЖ (3D), %	50	45-54	25	66
LS RV FW (2D STE), %	25	19-31	4	44
V TP max, см/с	275	251-311	179	425
СДЛА, мм рт.ст.	38	34-46	28	78

Сокращения: ЛЖ (LV) — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ПЖ (RV) — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальный продольный стрейн, FAC — фракционное изменение площади, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, LS RV FW — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, V TP max — максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программах IBM SPSS Statistics v. 26 (разработчик — "IBM Corporation", США) и StatTech v. 2.8.4 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

В связи с несоответствием количественных данных нормальному распределению, показатели описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

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

Сравнение процентных долей при анализе таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Анализ сократительной функции ПЖ. Количественную оценку систолической функции ПЖ из стандартных методов ЭхоКГ определяли по следующим показателям: фракционное изменение площади (FAC — Fractional Area Change); систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Фракционное изменение площади ПЖ (FAC RV) рассчитывалось из A4C позиции по формуле: (диастолическая площадь ПЖ — систолическая площадь ПЖ / диастолическая площадь ПЖ) × 100% (в норме значение FAC RV составляет 35% или выше). TAPSE рассчитывалось как амплитуда движения латеральной части трикуспидального кольца в систолу в M-модальном режиме. TAPSE <17 мм говорит в пользу систолической дисфункции ПЖ [13].

Количественный анализ деформаций миокарда (STE) выполнялся с помощью программного приложение QApp AutoStrain. Функция автоматического определения стрейна позволяет измерять как деформацию свободной стенки (LS RV FW), так и общую продольную деформацию ПЖ (GLS RV). Набор данных осуществлялся из 4-камерной апикальной позиции с частотой кадров >60 кадров/сек, определяли границы эндокарда свободной стенки ПЖ и выполняли корректировку толщины стенки. Значения стрейна выражались как абсолютные величины.

Набор 3D-данных (3D Auto RV) осуществляется из A4C позиции. Поверхность эндокарда ПЖ идентифицируется полуавтоматически после ручной инициализации по короткой оси, A4C и коронарной проекции в конце систолы и диастолы. Полученная 3D-модель поверхности ПЖ позволяет проводить количественную оценку объемных и функциональных характеристик ПЖ. В норме ФВ ПЖ составляет >45% [13].

С помощью непрерывно-волновой доплерографии и режима цветового доплеровского картирования оценивали степень трикуспидальной регургитации (ТР) из A4C позиции. Поток ТР ранжировали как незначительный, умеренно-выраженный и тяжелый.

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось путем прибавления к пиковой скорости ТР значения давления в правом предсердии (ПП). Для этого измеряли диаметр нижней полой вены (НПВ) и оценивали инспираторное спадение НПВ. Если диаметр НПВ был <21 мм и ее коллабирование ≥50%, то давление в ПП составляло 3 мм рт.ст.; при расхождении показателей применялись дополнительные параметры. Если E/e' трикуспидального клапана >6, скорость кровотока в печеночной вене D > S, то прибавлялось 8 мм рт.ст. Если диаметр НПВ был ≥21 мм и коллабирование <50%, то предполагаемое давление в ПП составляло 15 мм рт.ст. [14, 15].

Таблица 3

Анализ различных показателей в зависимости от течения послеоперационного периода

Показатель	Неосложненное течение (n=101)	Осложненное течение (n=19)	p-value
ХОБЛ, абс. (%)	15 (14,9)	1 (5,3)	0,318
Бронхиальная астма, абс. (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	1,000
Сахарный диабет, абс. (%)	6 (5,9)	1 (5,3)	1,000
НК 1 степени, абс. (%)	5 (5,0)	1 (5,3)	0,789
НК 2а степени, абс. (%)	94 (93,1)	14 (73,7)	0,123
НК 2б степени, абс. (%)	3 (3,0)	3 (15,8)	0,045*
ФК по NYHA II, абс. (%)	28 (27,7)	1 (5,3)	0,047*
ФК по NYHA III, абс. (%)	70 (69,3)	13 (68,4)	0,627
ФК по NYHA IV, абс. (%)	1 (1,0)	3 (15,8)	0,020*
EuroScore II (%), Me (Q ₁ -Q ₃)	1 (1-2)	3 (2-5)	<0,001*
Протезирование АК, абс. (%)	42 (41,6)	10 (52,6)	0,207
Операция Бенталла-де-Боно, абс. (%)	11 (10,9)	1 (5,3)	0,421
Операция Озаки, абс. (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	1,000
Пластика МК, абс. (%)	29 (28,7)	4 (21,1)	0,549
Протезирование МК, абс. (%)	18 (17,8)	8 (42,1)	0,021*
Аннулопластика ТК по Де Вега, абс. (%)	88 (87,1)	17 (89,5)	0,375
Время ИК (мин), Me (Q ₁ -Q ₃)	142 (121-166)	150 (131-201)	0,315
Время пережатия аорты (мин), Me (Q ₁ -Q ₃)	92 (78-115)	92 (80-123)	0,727
Летальность от всех причин, абс. (%)	0 (0,0)	1 (5,3)	0,158
Пролонгированная ИВЛ (>48 ч), абс. (%)	1 (1,0)	7 (36,8)	<0,001*
СН, абс. (%)	2 (2,0)	15 (78,9)	<0,001*
Дыхательная недостаточность, абс. (%)	0 (0,0)	7 (36,8)	<0,001*
Синдром полиорганной недостаточности, абс. (%)	0 (0,0)	1 (5,3)	0,158
Нарушения ритма сердца, абс. (%)	15 (14,9)	7 (36,8)	0,023*
Длительность пребывания в стационаре (сут.), Me (Q ₁ -Q ₃)	11 (8-13)	14 (10-17)	0,008*
Пребывание в стационаре (>14 сут.), абс. (%)	46 (45,5)	14 (73,7)	0,043*
Длительная КТП (>5 сут.), абс. (%)	1 (1,0)	14 (73,7)	<0,001*
Лекарственная терапия СН, абс. (%)	2 (2,0)	12 (63,2)	<0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИК — искусственное кровообращение, КТП — кардиотоническая поддержка, МК — митральный клапан, НК — недостаточность кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ТК — трикуспидальный клапан, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

Пациентам выполнялся большой спектр кардиохирургических вмешательств, без достоверных различий по длительности искусственного кровообращения, продолжительности пережатия аорты в исследуемых группах (табл. 3). Примечательно, что протезирование митрального клапана среди осложненных пациентов встречалось статистически значимо чаще 42,1% vs 17,8%, $p = 0,021$. Остальные виды

хирургических вмешательств не показали статистических различий. Сравнительный анализ клинических данных при осложненном и неосложненном течении показал отсутствие статистически значимых различий по сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

Сердечная, дыхательная недостаточность, пролонгированная ИВЛ, нарушения ритма сердца, длительность пребывания в стационаре (>14 сут.), длительная инотропная поддержка и потребность в GDMT отмечались достоверно чаще в группе пациентов с осложненным послеоперационным периодом. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 3.

Сравнительный межгрупповой анализ ЭхоКГ данных показал статистически значимую разницу ($p < 0,05$) по показателям сократительной функции ЛЖ. ФВ ЛЖ

Таблица 4

Анализ ЭхоКГ показателей в зависимости от течения послеоперационного периода

Показатели	Неосложненное течение	Осложненное течение	p-value
	Me (Q ₁ -Q ₃)	Me (Q ₁ -Q ₃)	
Объем ЛП (биплановый), мл	63,9 (46,9-89,2)	93,2 (72,2-119,1)	0,001*
КДО (биплановый Simpson), мл	133 (101-172)	178 (119-203)	0,144
КСО (биплановый Simpson), мл	46 (35-62)	68 (38-100)	0,075
ФВ ЛЖ, %	65 (58-68)	59 (45-67)	0,030*
GLS LV (2D STE), %	18 (15-21)	13 (8-19)	0,005*
E/A	0,8 (0,7-1,2)	0,7 (0,54-0,79)	0,102
E/e'	9,0 (6,7-12,3)	11,1 (9,1-19,1)	0,023*
Объем ПП, мл	40,0 (34,8-55,2)	88,6 (41,8-106,0)	0,001*
Базальный КДР, мм	37 (34-42)	44 (38-48)	0,005*
Средний КДР, мм	29 (26-34)	32 (30-37)	0,026*
Продольный диаметр ПЖ, мм	64 (58-72)	67 (58-73)	0,425
FAC RV (2D), %	46,7 (39,0-54,7)	32,7 (23,0-51,4)	0,020*
TAPSE (М-режим), мм	22 (19-25)	16 (14-21)	0,002*
КДО ПЖ (3D), мл	130 (95-154)	150 (125-189)	0,131
КСО ПЖ (3D), мл	85 (73-127)	66 (47-79)	0,003*
ФВ ПЖ (3D), %	51 (47-54)	39 (33-46)	<0,001*
LS RV FW (2D STE), %	26 (22-32)	15 (11-19)	<0,001*
V TP max, см/с	267 (250-300)	308 (278-348)	0,004*
СДЛА, мм рт.ст.	36 (33-44)	46 (41-59)	<0,001*
ТР умеренной степени, абс. (%)	34 (33,7)	8 (42,1)	0,479
ТР тяжелой степени, абс. (%)	14 (13,9)	9 (47,4)	<0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ (LV) — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ (RV) — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальный продольный стрейн, FAC — фракционное изменение площади, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидальной регургитации, LS RV FW — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, V TP max — максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

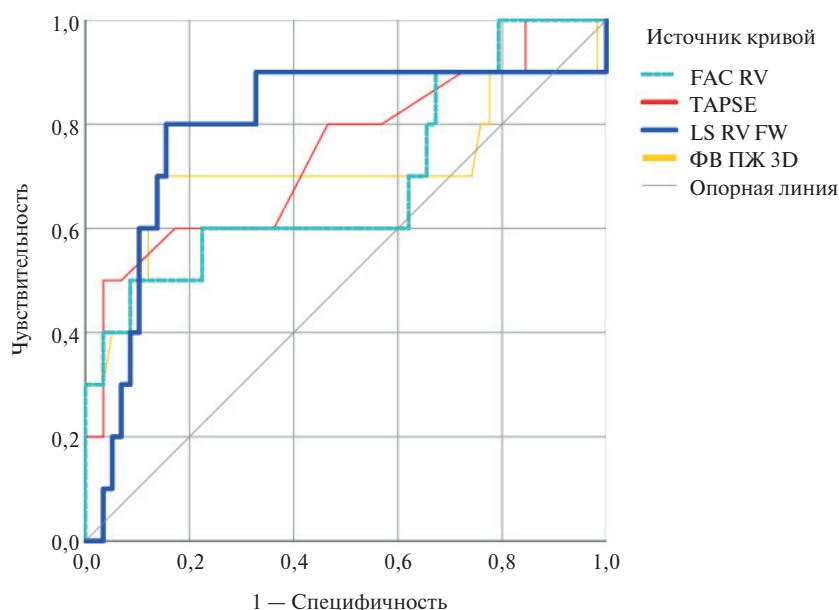


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие предсказательную значимость параметров оценки функции ПЖ при прогнозировании осложненного послеоперационного течения.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ПЖ (RV) — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, FAC — фракционное изменение площади, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидальной регургитации, LS RV FW — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка.

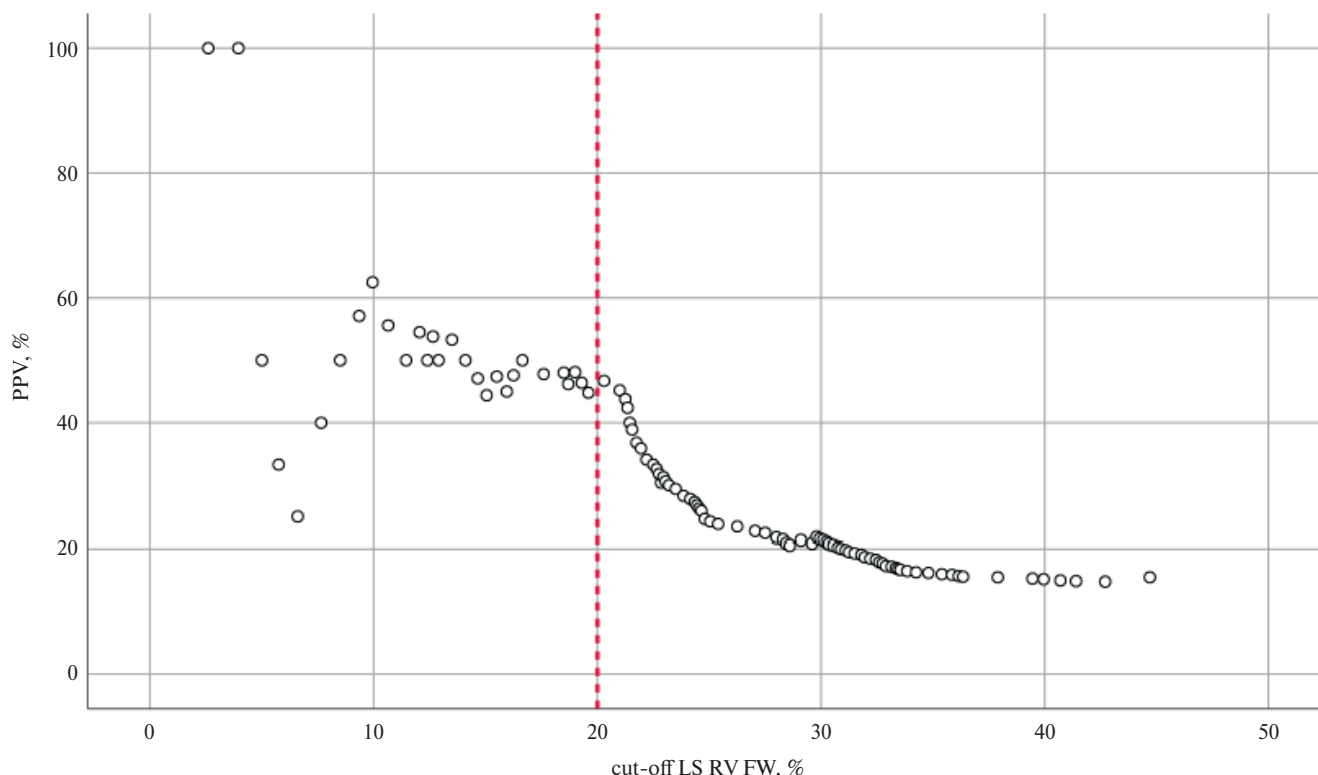


Рис. 3. Зависимость PPV для модели прогнозирования осложненного послеоперационного периода от пороговых значений LS RV FW.

Сокращения: LS RV FW — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, PPV — рост положительной прогностической ценности.

**Площадь под ROC-кривой (AUC)
различных параметров функции ПЖ**

Проверяемые переменные	AUC (95% ДИ)
LS RV FW	0,81±0,06 (0,68-0,93)
TAPSE	0,75±0,1 (0,56-0,93)
ФВ ПЖ (3D)	0,71±0,12 (0,48-0,94)
FAC RV	0,69±0,1 (0,49-0,90)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, FAC RV — фракционное изменение площади правого желудочка, LS RV FW — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

в группе неосложненного течения составила 65% (Q_1 - Q_3 : 58-68%) vs 59% (Q_1 - Q_3 : 45-67%) в группе осложненного послеоперационного периода, GLS LV 18% (Q_1 - Q_3 : 15-21%) vs 13% (Q_1 - Q_3 : 8-19%), соответственно (табл. 3). Объемные характеристики предсердий, линейные размеры ПЖ (базальный и средний) преобладали в группе осложненного течения и продемонстрировали статически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$). СДЛА в группе неосложненного послеоперационного течения составило 36 мм рт.ст. (Q_1 - Q_3 : 33-44 мм рт.ст.), при осложненном течении — 46 мм рт.ст. (Q_1 - Q_3 : 41-59 мм рт.ст.).

Таблица 5

ТР умеренной степени была диагностирована у 42 (35,0%) пациентов, тяжелой степени — у 23 (19,2%) пациентов. Среди осложненных пациентов тяжелая степень ТР статистически значимо наблюдалась чаще ($p < 0,001$).

Был выполнен сравнительный анализ показателей оценки систолической функции ПЖ в зависимости от течения послеоперационного периода. Исходя из полученных данных, по всем показателям сократительной функции ПЖ были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (табл. 4).

Для оценки вероятности осложненного послеоперационного периода в зависимости от различных показателей оценки систолической функции ПЖ был проведен ROC-анализ. В результате были получены следующие ROC-кривые (рис. 2, табл. 5).

Полученная ROC-кривая показателя LS RV FW характеризовалась наивысшим значением AUC среди других функциональных показателей ПЖ, равным $0,81 \pm 0,06$ (95% доверительный интервал (ДИ): 0,68-0,93), модель была статистически значимой ($p < 0,001$). В качестве точки cut-off для прогнозирования осложненного послеоперационного периода в зависимости от значений LS RV FW было выбрано значение 20%.

Исходя из результатов ROC-анализа была построена диаграмма соответствия различных пороговых

Таблица 6

**Осложнения в течение 30-ти дневного периода
после операции в зависимости от показателя LS RV FW**

Показатель, абс. (%)	Общая когорта, n=120	LS RV FW $\geq 20\%$, n=89	LS RV FW $< 20\%$, n=31	p-value
Неосложненный п/о период	101 (84,2)	85 (95,5)	16 (51,6)	$< 0,001^*$
Осложненный п/о период	19 (15,8)	4 (4,5)	15 (48,4)	
Летальность от всех причин	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,265
Пролонгированная ИВЛ (> 48 ч)	8 (6,7)	3 (3,4)	5 (16,1)	0,030*
СН	17 (14,2)	3 (3,4)	14 (45,2)	$< 0,001^*$
Дыхательная недостаточность	7 (5,8)	3 (3,4)	4 (12,9)	0,079
Синдром полиорганной недостаточности	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,265
Нарушения ритма сердца	22 (18,3)	16 (18,0)	6 (19,4)	0,927
Пребывание в стационаре (> 14 сут.)	10 (8,3)	4 (4,5)	6 (19,4)	0,021*
Длительная КТП (> 5 сут.)	15 (12,5)	3 (3,4)	12 (38,7)	$< 0,001^*$
Лекарственная терапия СН	14 (11,7)	3 (3,4)	11 (35,5)	$< 0,001^*$

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТП — кардиотоническая поддержка, СН — сердечная недостаточность, LS RV FW — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка.

Осложнение

Сердечная недостаточность

Дыхательная недостаточность

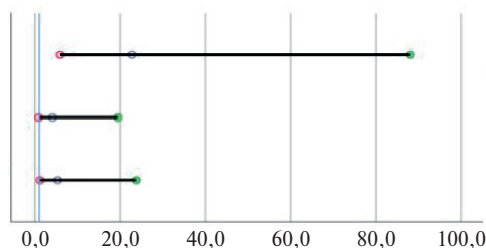
Пролонгированная ИВЛ (≥ 48 часов)

Рис. 4. ОШ с 95% ДИ для изучаемых осложнений при показателе LS RV FW $< 20\%$.

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОШ — отношение шансов.

значений LS RV FW вероятности осложненного послеоперационного периода, прогнозируемого при LS RV FW ниже точки cut-off, представленная на рисунке 3. В соответствии с полученной диаграммой, отмечался постепенный рост положительной прогностической ценности (PPV) при снижении значения LS RV FW, выбранного в качестве точки cut-off. Было отмечено, что в случае пороговых значений LS RV FW $< 20\%$ значения PPV достигали оптимального уровня для применения данного диагностического критерия в клинической практике. Параметры предсказательной ценности для данной точки были следующие: чувствительность составила 78,9%, специфичность — 83,7%, PPV — 48,4%, NPV (негативная прогностическая ценность) — 95,3%.

При вычислении отношения шансов (ОШ) вероятности осложненного послеоперационного периода в зависимости от выбранной точки cut-off было выявлено, что при LS RV FW $< 20\%$ вероятность осложненного послеоперационного течения была выше в 19,2 раза, по сравнению с группой показателя LS

RV FW $\geq 20\%$, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 5,64-65,50).

Далее были проанализированы основные события в зависимости от порогового значения LS RV FW, представленные в таблице 6.

При вычислении риска осложнений в 30-дневном послеоперационном периоде в зависимости от LS RV FW $< 20\%$, статистически значимыми факторами риска являлись СН и пролонгированная ИВЛ. На рисунке 4 сопоставлены значения ОШ для изучаемых осложнений.

Шансы наличия СН в группе показателя LS RV FW $< 20\%$ были выше в 22,78 раза (95% ДИ: 5,90-88,04), по сравнению с группой показателя LS RV FW $\geq 20\%$, различия были статистически значимыми. Дыхательная недостаточность статистически значимых различий в ОШ не продемонстрировала. Шансы пролонгированного ИВЛ (≥ 48 ч) в группе показателя LS RV FW $< 20\%$ были выше в 5,32 раза (95% ДИ: 1,19-23,79) по сравнению с группой LS RV FW $\geq 20\%$, $p = 0,014$.

Обсуждение

Вальвулопатии левых отделов сердца приводят к увеличению объема и давления в левом предсердии, вызывая ретроградное повышение посткапиллярного давления в легочной артерии (посткапиллярный гемодинамический профиль), что со временем вызывает ремоделирование легочных сосудов и повышенное легочное сосудистое сопротивление. Это увеличивает постнагрузку на ПЖ и впоследствии приводит к дисфункции ПЖ. Со временем растяжимость легочных сосудов снижается, увеличивается постнагрузка и конечно-диастолическое давление в ПЖ. Это ведет к ремоделированию ПЖ, к снижению его сократимости [11, 16]. Дилатация ПЖ и увеличение напряжения стенок приводят к повышенному потреблению кислорода миокардом, что при одновременном снижении коронарной перфузии приводит к ишемии желудочка и прогрессирующей ПЖ недостаточности [17].

Дисфункция ПЖ является патофизиологическим феноменом аномального наполнения и/или сокращения ПЖ [18], в ряде случаев без проявлений СН. Соответственно, систолическая дисфункция может привести к развитию ПЖ недостаточности, однако эти термины нельзя считать эквивалентными [19].

Функция ПЖ является независимым прогностическим фактором для краткосрочных и долгосрочных исходов у кардиохирургических пациентов [11]. Дисфункция ПЖ была связана с 4,2-кратным (95% ДИ: 2,1-8,3; $p < 0,01$) повышенным риском множественных послеоперационных неблагоприятных событий [20]. Кроме того, крупный ретроспективный анализ показал, что дисфункция ПЖ была независимо связана с двухлетней смертностью от всех причин в гетерогенной кардиохирургической когорте [21]. Несмотря на признание в последние десятилетия, роль функции ПЖ и его прогностическое влияние на сердечно-сосудистые заболевания остаются крайне недооцененными [11]. По данным Towheed A, et al. (2021) [20], предоперационная дисфункция ПЖ присутствует приблизительно у 20% пациентов, подвергающихся операции на клапанах левых камер сердца, и может быть идентифицирована с помощью комплексного ЭхоКГ-анализа.

Легочная гипертензия (ЛГ) была признана фактором риска развития дисфункции ПЖ с ее прогностическим значением [22]. Тем не менее признаки ПЖ-дисфункции у пациентов с вальвулопатией левых камер сердца не всегда отражаются степенью ЛГ и ТР [23]. Неинвазивная оценка степени ЛГ представляет собой ЭхоКГ эквивалент СДЛА и осуществляется посредством модифицированного уравнения Бернулли как производное из скорости ТР. При этом, выраженность ТР может значительно варьировать в зависимости от условий нагрузки, сокра-

тительной функции ПЖ, дыхательного цикла, принимаемой диуретической терапии, в связи с чем не всегда отражает функциональные способности ПЖ адекватно и находится под влиянием многочисленных факторов [24-26].

Несмотря на то, что функциональная ТР развивается на фоне ПЖ дисфункции, она может приводить к завышению показателей сократимости ПЖ за счет опорожнения в камеру с низким давлением — ПП [27]. Таким образом, ТР нецелесообразно считать приоритетной детерминантой снижения эффективной производительности ПЖ у пациентов с клапанной патологией левых отделов сердца [23, 28].

Современные возможности визуализации могут способствовать диагностике дезадаптивного ремоделирования ПЖ, недооценка которого, вероятно, приведет к увеличению рисков хирургического или интервенционного вмешательства, к рецидиву вторичной ТР после аннулопластики [29]. Оценка резервных функциональных возможностей ПЖ позволяет изучить вероятность его положительной трансформации после хирургического лечения клапанного порока. Более того, детекция дезадаптивного ремоделирования ПЖ или его прогрессирующей дисфункции может способствовать определению конечной стадии заболевания, при котором даже успешное вмешательство может оказаться неэффективным [29]. По данным Prihadi EA, et al. (2019), в измененных условиях нагрузки, связанных со значительной ТР, продольная деформация ПЖ, как параметр современной технологии визуализации — STE, оказывается наиболее чувствительным маркером систолической дисфункции ПЖ [27].

Несмотря на растущее число доказательств, подтверждающих независимую роль дисфункции ПЖ на негативные отдаленные результаты [21, 28, 30-32], оценка функции ПЖ до сих пор не является обязательным компонентом алгоритма предоперационной диагностики. Внедрение принципиально новых методов выявления дезадаптивного ремоделирования ПЖ, отражающих морфофункциональный характер изменений желудочка неинвазивным способом, может способствовать пересмотру тактики лечения — возможно, более раннему хирургическому лечению преобладающей патологии, а также превентивному подходу на вторично измененных клапанах.

Согласно нашим данным, систолическая дисфункция ПЖ может являться предиктором осложненного течения после кардиохирургических клапанных операций. Признаки функциональных изменений ПЖ перед планируемым кардиохирургическим вмешательством можно было отметить на основании различных параметров оценки систолической функции ПЖ. При этом наибольшую диагностическую ценность в этом аспекте продемонстрировал показатель пространственной ЭхоКГ — LS RV

FW (AUC-ROC = $0,81 \pm 0,06$, 95% ДИ: 0,68-0,93, $p < 0,001$). Выбранное пороговое значение, равное 20%, характеризовалось следующими значениями чувствительности и специфичности: 78,9% и 83,7%, соответственно. Положительная и негативная прогностическая ценность составили 48,4% и 95,3%, соответственно. Таким образом, показатель LS RV FW $< 20\%$ можно считать независимым предиктором развития осложненного послеоперационного периода с многократным возрастанием риска осложнений, преимущественно риска СН.

Таким образом, технология STE чувствительна в выявлении функциональных изменений миокарда на более раннем этапе. Предсказательная ценность продольной деформации свободной стенки ПЖ (LS RV FW) улучшает стратификацию риска пациентов, подвергающихся операции на клапанах сердца, и может иметь дополнительное значение в прогнозировании осложненного послеоперационного течения или неблагоприятного исхода.

Ограничения исследования. Во-первых, это размер выборки. Общая когорта пациентов состояла из гетерогенных кардиохирургических пациентов, в т.ч. с двухклапанным поражением. Во-вторых, исследование являлось одноцентровым.

Следующее ограничение касалось идентификации границ эндокарда как при деформационном анализе (AutoStrain), так и при использовании технологии 3D Auto RV. Известно, что неточная идентификация границ может приводить к выраженной неправильной оценке функции и характеристик ПЖ, особенно при его выраженной дилатации. С целью уменьшения влияния данного фактора, исследование выполнялось двумя опытными специалистами в области кардиовизуализации.

Одним из значимых критериев не включения пациентов в исследование являлось гемодинамически значимое поражение коронарного русла, которое само по себе оказывает влияние на сократительную способность ишемизированного миокарда ПЖ, а также может в перспективе влиять на результаты хирургического лечения. Пациенты с активным ин-

фекционным эндокардитом были исключены из исследования из-за возможного влияния инфекционно-токсического компонента на миокард. Кроме того, целью нашей работы была оценка функции ПЖ именно у пациентов с хроническим поражением клапанного аппарата левых камер сердца. Соответственно, изменение дизайна исследования приведет к получению иных результатов.

Несмотря на эти ограничения, мы считаем, что комплексный ЭхоКГ анализ с использованием современных технологий позволяет получать дополнительную ценную информацию о функциональном состоянии сердца, что подтверждает необходимость в стандартизации новых параметров оценки у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Согласно проведенному анализу, систолическая дисфункция ПЖ нередко сопутствует пороку аортального или митрального клапана, обладая прогностической ценностью в отношении осложненного послеоперационного течения.

В сравнении с традиционными способами оценки функции ПЖ, современный диагностический арсенал, представленный неинвазивной технологией — STE, является наиболее чувствительным методом визуализации, позволяющей анализировать функциональные возможности ПЖ. Оценка продольной деформации свободной стенки ПЖ может значительно помочь в стратификации риска, являясь, таким образом, причиной переклассификации ряда пациентов в группу высокого риска с возможным изменением тактики хирургического лечения. Показатель LS RV FW может применяться в качестве неинвазивного прогностического маркера осложненного послеоперационного периода, что диктует необходимость рутинной оценки функции ПЖ у клапанных пациентов на дооперационном этапе.

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

Литература/References

- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Structural and functional changes of the right ventricle in COVID-19 according to echocardiography. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):206-23. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):206-23. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologia*. 2020;60(11):16-29. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(11):16-29. doi:10.18087/cardio.2020.11n1303.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Mamalyga ML, et al. Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4417. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Мамалыга М.Л. и др. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным
- спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и мета-анализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4417. doi:10.15829/1560-4071-2021-4417.
- Lu KJ, Chen JX, Profitis K, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32(6):966-74. doi:10.1111/echo.12783.
- Werther Evaldsson A, Ingvarsson A, Smith JG, et al. Echocardiographic right ventricular strain from multiple apical views is superior for assessment of right ventricular systolic function. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(2):168-76. doi:10.1111/cpf.12552.
- Li Y, Xie M, Wang X, et al. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(3):545-51. doi:10.1007/s10554-012-0114-5.

7. Werther Evaldsson A, Ingvarsson A, Waktare J, et al. Right ventricular speckle tracking assessment for differentiation of pressure- versus volume-overloaded right ventricle. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(5):763-71. doi:10.1111/cpf.12477.
8. Estep JD, Jacob MS. Right Heart Failure: Underlying Pathophysiology, Causes, Diagnostic, and Treatment Considerations. *Cardiol Clin*. 2020;38(2):ix-x. doi:10.1016/j.ccl.2020.03.001.
9. Karam N, Stolz L, Orban M, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(4):768-78. doi:10.1016/j.jcmg.2020.12.015.
10. Del Rio JM, Grecu L, Nicoara A. Right Ventricular Function in Left Heart Disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;23(1):88-107. doi:10.1177/1089253218799345.
11. Iacuzio L, Essayagh B, Civaia F, et al. Right-Sided Heart Structural and Functional Remodeling in Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol*. 2018;122(12):2095-103. doi:10.1016/j.amjcard.2018.08.062.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
14. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018;5(3):G11-G24. doi:10.1530/ERP-17-0071.
15. Otto CM. Practice of clinical echocardiography 5th ed. Elsevier, 2016. p. 1024. ISBN: 0323401252.
16. Galli E, Guirette Y, Feneon D, et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(5):531-8. doi:10.1093/ehjci/jeu290.
17. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv512.
18. Bakar SN, Jia S, Smith SJ. Right ventricular failure management. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(2):213-7. doi:10.1097/HCO.0000000000000595.
19. Mehra MR, Park MH, Landzberg MJ, et al.; International Right Heart Failure Foundation Scientific Working Group. Right heart failure: toward a common language. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(2):123-6. doi:10.1016/j.healun.2013.10.015.
20. Towheed A, Sabbagh E, Gupta R, et al. Right Ventricular Dysfunction and Short-Term Outcomes Following Left-Sided Valvular Surgery: An Echocardiographic Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e016283. doi:10.1161/JAHA.120.016283.
21. Bootsma IT, de Lange F, Koopmans M, et al. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1656-62. doi:10.1053/j.jvca.2017.02.008.
22. Thenappan T, Gomberg-Maitland M. Epidemiology of pulmonary hypertension and right ventricular failure in left heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):428-35. doi:10.1007/s11897-014-0216-6.
23. Le Tourneau T, Deswarte G, Lamblin N, et al. Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation*. 2013;127(15):1597-608. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000999.
24. Slivneva IV, Sokolskaya NO, Latyshev MS, et al. A modern approach to assessing functional tricuspid insufficiency in aortic stenosis by means of 3D-echocardiography. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(2):123-31. (In Russ.) Сливнева И.В., Сокольская Н.О., Латышев М.С. и др. Современный подход к оценке функциональной трикуспидальной недостаточности при аортальном стенозе посредством 3D-эхокардиографии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(2):123-31. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-2-123-131.
25. Skopin II, Latyshev MS, Slivneva IV, et al. Surgical management of functional tricuspid insufficiency with leading aortic stenosis — analysis of the results of our studies. *Bakoulev Journal for Cardiovascular Diseases*. 2019;20(1):61-70. (In Russ.) Скопин И.И., Латышев М.С., Сливнева И.В. и др. Коррекция сопутствующей трикуспидальной недостаточности при основном аортальном стенозе — анализ результатов собственных исследований. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2019;20(1):61-70. doi:10.24022/1810-0694-2019-20-1-61-70.
26. Dreyfus GD. Functional tricuspid pathology: To treat or not to treat? That is the question. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(1):123-4. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.03.015.
27. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):e008666. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.008666.
28. Hyllén S, Nozohoor S, Ingvarsson A, et al. Right ventricular performance after valve repair for chronic degenerative mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(6):2023-30. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.07.075.
29. Grapsa J, Taramasso M, Enriquez-Sarano M. Right Ventricular Adaptation, Tricuspid Regurgitation, and Clinical Outcomes: A Close Bond. *JACC Case Rep*. 2022;4(3):178-80. doi:10.1016/j.jaccas.2021.12.020.
30. Kukulski T, She L, Racine N, et al. Implication of right ventricular dysfunction on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1312-21. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.117.
31. Di Mauro M, Foschi M, Tancredi F, et al. Additive and independent prognostic role of abnormal right ventricle and pulmonary hypertension in mitral-tricuspid surgery. *Int J Cardiol*. 2018;252:39-43. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.031.
32. Ye Y, Desai R, Vargas Abello LM, et al. Effects of right ventricular morphology and function on outcomes of patients with degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2012-20.e8. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.082.

Влияние синдрома старческой астении на риск развития инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий

Турушева А. В.¹, Котовская Ю. В.², Фролова Е. В.¹

Цель. Оценить влияние синдрома старческой астении (ССА) на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и фибрилляции предсердий (ФП) у лиц в возрасте от 65 лет и старше.

Материал и методы. Проспективное когортное исследование случайной выборки из свободно живущей популяции пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше (n=611). Измерение артериального давления, анализ медикаментозной терапии, сопутствующих хронических заболеваний, лабораторные тесты, комплексная гериатрическая оценка.

Результаты. ССА ассоциирован с увеличением риска развития ИМ и ФП в течение 2,5 лет наблюдения с отношением шансов (ОШ) (95% доверительным интервалом (ДИ)) для ИМ (ОШ 3,195, 95% ДИ: 1,129-9,042) и ОШ 1,609 (95% ДИ: 1,013-2,555) для ФП. Дополнительными факторами риска развития ИМ и ФП были высокий уровень С-реактивного белка, сахарный диабет 2 типа и величина артериального давления.

Заключение. ССА являлся одним из факторов риска развития ИМ и ФП в течение 2,5 лет наблюдения. Общие патогенетические механизмы развития ССА и сердечно-сосудистых заболеваний, такие как хроническое воспаление и инсулинорезистентность, могут объяснять увеличение риска возникновения ИМ и ФП у больных с ССА. Артериальная гипертензия сохраняет свою значимость в увеличении риска развития ИМ у пациентов с ССА, что необходимо учитывать при назначении им гипотензивной терапии. Скрининг ССА может быть использован для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: старческая астения, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Обособленное структурное подразделение "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, Россия.

Турушева А. В.* — доцент, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины, ORCID: 0000-0003-3347-0984, Котовская Ю. В. — профессор, д.м.н., зам. директора по научной работе ОСП, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Фролова Е. В. — профессор, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины, ORCID: 0000-0002-5569-5175.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, БТФФ — Краткая батарея тестов физического функционирования, КШОПС — Краткая шкала оценки психического статуса, ОШ — отношение шансов, ССА — синдром старческой астении, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 15.11.2022

Рецензия получена 14.01.2023

Принята к публикации 20.02.2023



Для цитирования: Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В. Влияние синдрома старческой астении на риск развития инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5290. doi:10.15829/1560-4071-2023-5290. EDN BYHWMD

Effect of frailty syndrome on the risk of myocardial infarction and atrial fibrillation

Turusheva A. V.¹, Kotovskaya Yu. V.², Frolova E. V.¹

Aim. To assess the impact of frailty syndrome (FS) on the risk of myocardial infarction (MI) and atrial fibrillation (AF) in people aged ≥65 years.

Material and methods. A prospective cohort study of a random sample of a free-living population aged ≥65 years (n=611). Measurement of blood pressure, analysis of therapy, chronic comorbidities, laboratory tests, comprehensive geriatric assessment were performed.

Results. FS is associated with an increased risk of MI and AF at 2,5 years of follow-up (odds ratio (OR), 3,195, 95% confidence interval (CI), 1,129-9,042; OR, 1,609, 95% CI, 1,013-2,555, respectively). Additional risk factors for MI and AF were high levels of C-reactive protein, type 2 diabetes, and blood pressure.

Conclusion. FS was one of the risk factors for MI and AF during 2,5-year follow-up. Common pathogenetic mechanisms for FS and cardiovascular disease, such as chronic inflammation and insulin resistance, may explain the increased risk of MI and AF in patients with FS. Hypertension retains significance in increasing the risk of MI in patients with FS, which must be taken into account when prescribing antihypertensive therapy. FS screening can be used to assess the risk of cardiovascular events in the elderly and senile age.

Keywords: frailty, myocardial infarction, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. Moscow, Russia.

Turusheva A. V.* ORCID: 0000-0003-3347-0984, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Frolova E. V. ORCID: 0000-0002-5569-5175.

*Corresponding author:
anna.turusheva@gmail.com

Received: 15.11.2022 **Revision Received:** 14.01.2023 **Accepted:** 20.02.2023

For citation: Turusheva A. V., Kotovskaya Yu. V., Frolova E. V. Effect of frailty syndrome on the risk of myocardial infarction and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5290. doi:10.15829/1560-4071-2023-5290. EDN BYHWMD

Ключевые моменты

- Синдром старческой астении (ССА) и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие патогенетические механизмы развития, такие как хроническое воспаление и инсулинорезистентность.
- Наличие ССА повышает риск развития инфаркта миокарда в пожилом и старческом возрасте.
- Артериальная гипертензия сохраняет свою значимость в увеличении риска развития инфаркта миокарда у пациентов с ССА.

Key messages

- The frailty syndrome (FS) and cardiovascular diseases have common pathogenetic mechanisms, such as chronic inflammation and insulin resistance.
- FS increases the risk of myocardial infarction in the elderly and senile age.
- Hypertension remains significant in increasing the risk of myocardial infarction in patients with FS.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти в пожилом и старческом возрасте [1]. Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти в пожилом возрасте обычно используются такие параметры, как возраст, пол, дислипидемии, сахарный диабет (СД) 2 типа, уровень артериального давления (АД), курение, но не принимается во внимание гериатрический статус, в т.ч. наличие синдрома старческой астении (ССА). ССА — это ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, обуславливающий высокий риск потери самостоятельности, смерти от всех причин и развития других гериатрических синдромов. По-видимому, ССА также влияет на развитие и исходы ССЗ. Однако эта связь все еще обсуждается [2-5]. Часть исследований выявила повышение риска развития ССА у больных с ССЗ, в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и при фибрилляции предсердий (ФП) [3-5]. Однако лишь единичные исследования продемонстрировали увеличение риска развития ИМ у больных с ССА даже в отсутствие классических факторов риска (ФР) ССЗ, таких как высокое АД, высокий уровень липопротеинов низкой плотности и избыточная масса тела [6]. Другие исследования, напротив, продемонстрировали отсутствие связи между ССЗ и риском развития ССА [2].

Таким образом, целью нашего исследования стало оценить влияние ССА на риск развития ИМ и ФП у лиц в возрасте от 65 лет и старше.

Материал и методы

Дизайн исследования. Данная работа была выполнена в рамках проспективного когортного исследования Хрусталь. В исследование случайным образом было отобрано 611 человек в возрасте от

65 лет и старше. Критерием включения был возраст старше 65 лет. Критерии исключения не применялись. Первое обследование было выполнено в 2009г. В первом обследовании 3 человека не ответили на все вопросы опросника "Возраст не помеха" и были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в исследовании приняло участие 608 человек. Второе обследование было проведено в 2011-2012гг. Во втором обследовании приняло участие 379 человек (101 человек умер до его начала и 128 человек отказались от дальнейшего участия) (рис. 1).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование Хрусталь было проведено при поддержке гранта Президента РФ (192-RP).

Основные методы обследования

1. Измерение АД проводилось в день исследования с помощью механического или полуавтоматического тонометров согласно рекомендациям Российского кардиологического общества. Значения измерений с обеих рук усреднялись, и для анализа выбиралось наибольшее значение.

2. Анализ принимаемой гипотензивной терапии проводился на основании опроса участников и анализа медицинской документации.

3. Анализ сопутствующих хронических заболеваний, в т.ч. данных о перенесенных в прошлом и новых случаях острого нарушения мозгового кровообращения, ИМ и ФП за 2,5 года наблюдения проводился на основании опроса и анализа медицинских карт.

4. Комплексная гериатрическая оценка включала оценку уровня когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса, КШОПС), эмоционального статуса (Гериатрическая шкала депрессии), нутритивного статуса (Мини-опросник питания), наличия сенсорных дефицитов, уровня физического

функционирования (Краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ), кистевой динамометрии). Участники исследования, набравшие по КШОПС 30-28 баллов, были отнесены в группу имеющих нормальный уровень когнитивных функций, 27-24 — предметные нарушения, <24 — деменция разной степени тяжести. Количество баллов по Мини-опроснику питания <23,5 расценивалось как наличие недостаточности питания или риска развития недостаточности питания. Количество баллов >5, набранных по Гериатрической шкале депрессии, расценивалось как наличие депрессии. Низкий уровень физического функционирования диагностировался при значении КБТФФ ≤8.

5. Для диагностики ССА использовался опросник "Возраст не помеха" и КБТФФ.

6. Лабораторные тесты: клинический анализ крови, содержание холестерина в крови, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ) и креатинин.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc 11.5.00 (Medcalc Software, Бельгия). Для оценки межгрупповых различий использовались многофакторный анализ (логистическая и линейная регрессии), тест сравнения пропорций, критерий хи-квадрат, U-критерий Манна-Уитни. Критической границей значимости результатов была принята величина $p < 0,05$.

Результаты

При использовании опросника "Возраст не помеха" и дополнительного теста КБТФФ ССА был выявлен у 26,8% ($n=163$) участников исследования, преаения — у 8,2% ($n=50$) и в группу без астении были определены 65,0% ($n=395$). Частота ССА увеличивалась с возрастом и была выше у женщин по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$).

У участников исследования с диагностированным ССА чаще выявляли ФП, артериальную гипертензию (АГ) 3 степени, изолированную систолическую АГ, СД 2 типа и хроническую обструктивную болезнь легких ($p < 0,05$). Выявленные ассоциации оставались статистически значимыми и после поправки на пол и возраст участников исследования ($p < 0,05$).

ССА был ассоциирован с увеличением доли основных гериатрических синдромов: недержанием мочи, снижением слуха и зрения, сопровождающихся появлением трудностей при выполнении повседневных задач, снижением уровня физического функционирования, синдромом мальнутриции, саркопенией, низкими показателями кистевой динамометрии, снижением когнитивных функций, депрессией и потерей автономности ($p < 0,05$) (табл. 1).

При первичном обследовании ИМ в анамнезе был выявлен у 12,6% ($n=77$) участников исследования. Через 2,5 года новые случаи ИМ были выявля-

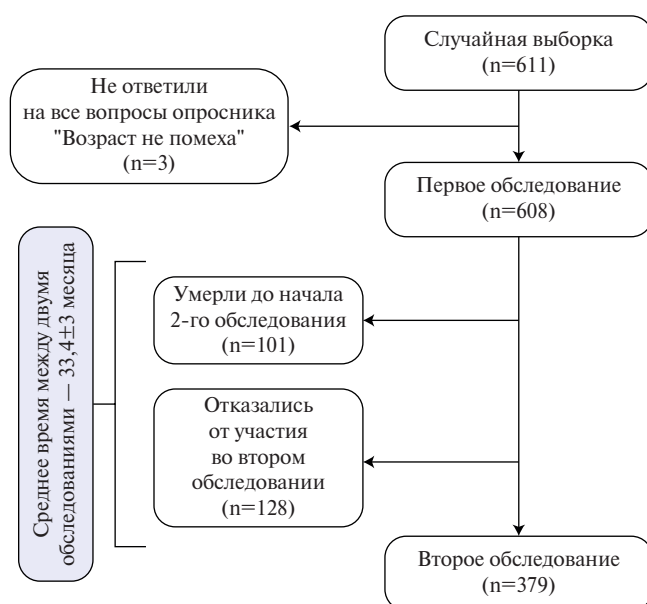


Рис. 1. Дизайн и этапы исследования.

ны еще у 4,2% ($n=16$), при этом их частота у мужчин была на 5,70% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,25-13,43; $p=0,0367$) выше, чем у женщин. Новые случаи ИМ в течение 2,5 лет наблюдения чаще регистрировались у больных АГ, изолированной систолической АГ, СД, а также у людей со сниженным уровнем физического функционирования, ССА и сенсорными дефицитами, вызывающими трудности при выполнении повседневных задач ($p < 0,05$) (табл. 2).

Частота новых случаев ИМ, зарегистрированных через 2,5 года наблюдения, у участников исследования с ССА была на 5,3% (95% ДИ: 0,13-13,4) ($p < 0,05$) выше, чем в группе без ССА. ССА также был ассоциирован с более высоким риском развития новых случаев ФП. Риск развития ФП у участников исследования с ССА был выше на 7,6% (95% ДИ: 0,16-17,31) ($p < 0,05$). Эти ассоциации оставались статистически значимыми и после поправки на пол, возраст, наличие в анамнезе АГ, СД 2 типа, прием гипотензивных препаратов (β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), уровень общего холестерина: для ИМ отношение шансов (ОШ) 3,195, 95% ДИ: 1,129-9,042 и для ФП ОШ 1,609, 95% ДИ: 1,013-2,555, но исчезали после поправки на уровень СРБ и величину АД. Величина АД и уровень СРБ оказывали более значимое влияние на риск развития ИМ.

При анализе критериев, используемых для скрининга ССА по опроснику "Возраст не помеха" (7 вопросов, балльная оценка), было выявлено, что наибольшее влияние на риск развития ИМ оказывало наличие травм, связанных с падениями в течение последнего года (ОШ 7,385, 95% ДИ: 1,837-29,691). При дополнительном использовании для скрининга ССА

Таблица 1

**Клинико-демографические показатели участников исследования с ССА и без него
(по данным исследования Хрусталь), n=608**

Параметры	ССА (n=163)	Преастения (n=50)	Без астении (n=395)	p
Возраст (лет), С±СО	78,1±6,1	74,6±5,2	73,9±5,6	<0,05
Мужчины, n (%)	28 (17,2)	13 (26,0)	125 (31,6)	<0,05
Частота выявления ХНИЗ				
ИМ, n (%)	23 (14,1)	5 (10,0)	48 (12,2)	>0,05
Новые случаи ИМ за время наблюдения, n (%)	7 (8,4)	1 (2,7)	8 (3,1)	<0,05
Изолированная систолическая АГ, n (%)	31 (48,4)	15 (44,1)	73 (39,7)	<0,05
АГ, n (%)				<0,05
1 степени	19(29,7)	9 (26,5)	69 (37,5)	
2 степени	3 (4,7)	–	5 (2,7)	
3 степени	32 (50,0)	18 (52,9)	77 (41,8)	
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	70 (42,9)	17 (44,0)	153 (38,7)	>0,05
СД, n (%)	34 (20,9)	16 (32,0)	45 (11,4)	>0,05
ФП, n (%)	59 (36,2)	20 (40,0)	105 (26,6)	<0,05
Новые случаи ФП, n (%)	13 (15,7)	5 (13,5)	21 (8,1)	>0,05
ОНМК, n (%)	30 (18,4)	7 (14,0)	52 (13,2)	>0,05
Новые случаи ОНМК	5 (6,0)	1 (8,1)	15 (5,8)	>0,05
ХОБЛ, n (%)	50 (30,7)	17 (34,0)	74 (18,7)	<0,05
Частота выявления гериатрических синдромов				
Зависимые от посторонней помощи, n (%)	90 (55,2)	15 (30,0)	40 (10,1)	<0,05
Недержание мочи, n (%)	124 (76,1)	35 (70,0)	92 (23,3)	<0,05
Трудности при выполнении повседневных задач, связанные со снижением слуха, n (%)	70 (42,9)	19 (38,0)	73 (18,5)	<0,05
Трудности при выполнении повседневных задач, связанные со снижением зрения, n (%)	90 (55,2)	30 (60,0)	106 (26,8)	<0,05
Травмы, связанные с падениями в течение последнего года, n (%)	6 (1,5)	8 (4,0)	8 (4,9)	<0,05
Недостаточность питания/риск развития недостаточности питания, n (%)	67 (41,1)	10 (20,0)	39 (9,9)	<0,05
Нормальный уровень когнитивных функций, n (%)	34 (20,9)	8 (16,0)	137 (34,7)	<0,05
Преддементные нарушения, n (%)	54 (33,1)	24 (48,0)	191 (48,4)	
Деменция, n (%)	75 (46,0)	18 (36,0)	67 (17,0)	
Низкий уровень физического функционирования, n (%)	154 (94,5)	–	132 (33,4)	<0,05
Саркопения, n (%)	27 (16,7)	1 (2,0)	21 (5,3)	<0,05
Депрессия, n (%)	129 (79,1)		121 (30,6)	<0,05
Показатели кистевой динамометрии до 10-го центиля, n (%)	63 (39,1)	5 (10,0)	43 (10,9)	<0,05
Результаты лабораторных тестов				
Анемия, n (%)	38 (23,6)	6 (12,2)	73 (18,5)	>0,05
СРБ >5, n (%)	36 (24,5)	3 (6,8)	43 (13,7)	<0,05

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, С±СО — среднее ± стандартное отклонение, ССА — синдром старческой астении, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

КБТФФ сильнее всего на риск развития ИМ влияло снижение скорости ходьбы (ОШ 0,542, 95% ДИ: 0,337–0,871). Выявленные ассоциации оставались статистически значимыми и после поправки на пол, возраст, уровень АД, холестерина, прием гипотензивных препаратов, наличие СД, но пропадали после коррекции на уровень СРБ.

Обсуждение

При анализе данных нами была выявлена связь между ССА и риском развития ССО. Через 2,5 года наблюдения риск развития ИМ у участников с ССА был в 3,2 раза выше, ФП — в 1,6 раз.

Выявленные в исследовании ассоциации могут быть объяснены общими ФР, лежащими в основе развития как ССА, так и ССЗ и их осложнений: хроническое воспаление, инсулинорезистентность. Оксидативный стресс и повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, СРБ, фибриногена, D-димера и лейкоцитов), влияющих на скорость пролиферации стволовых и сателлитных мышечных клеток, повышают риск развития саркопении и остеопении, и являются основными ФР развития ССА и саркопении [7, 8]. Факторами развития системного воспаления также являются избыточная масса тела и ожирение, хронический

Таблица 2

Клинико-демографические показатели участников исследования с ИМ и без ИМ, n=379

Параметры	Новые случаи ИМ (n=16)	Без новых ИМ (n=363)	p
Возраст (лет), С±СО	75,0±5,3	74,3±5,3	>0,05
Мужчины, n (%)	8 (50,0)	85 (23,4)	<0,05
Частота выявления ХНИЗ			
Изолированная систолическая АГ, n (%)	4 (57,2)	75 (41,7)	<0,05
АГ, n (%)			<0,05
1 степени	–	62 (34,4)	
2 степени	–	6 (3,3)	
3 степени	7 (100)	85 (47,2)	
СД, n (%)	7 (43,8)	66 (18,2)	<0,05
ФП, n (%)	3 (18,8)	92 (25,3)	>0,05
Новые случаи ФП, n (%)	6 (37,3)	33 (9,1)	<0,05
ОНМК, n (%)	4 (25,5)	51 (14,0)	>0,05
Новые случаи ОНМК, n (%)	2 (12,5)	21 (5,8)	>0,05
ХОБЛ, n (%)	3 (18,8)	92 (25,3)	>0,05
Частота выявления гериатрических синдромов			
Зависимые от посторонней помощи, n (%)	5 (31,3)	66 (18,2)	>0,05
Недержание мочи, n (%)	8 (50,0)	149 (41,0)	>0,05
Трудности при выполнении повседневных задач, связанные со снижением слуха, n (%)	8 (50,0)	92 (25,3)	<0,05
Трудности при выполнении повседневных задач, связанные со снижением зрения, n (%)	7 (43,8)	137 (37,7)	<0,05
Травмы, связанные с падениями в течение последнего года, n (%)	3 (18,8)	11 (3,0)	<0,05
Недостаточность питания/риск развития недостаточности питания, n (%)	2 (12,5)	57 (15,7)	>0,05
Нормальный уровень когнитивных функций, n (%)	4 (25,0)	124 (34,2)	>0,05
Преддементные нарушения, n (%)	6 (37,5)	169 (46,6)	
Деменция, n (%)	6 (37,5)	70 (19,3)	
Низкий уровень физического функционирования, n (%)	10 (62,5)	138 (38,0)	<0,05
Преагения, n (%)	1 (6,3)	36 (9,9)	<0,05
ССА, n (%)	7 (43,8)	76 (21,0)	
Депрессия, n (%)	8 (50,0)	157 (43,3)	>0,05
Показатели кистевой динамометрии до 10-го центиля, n (%)	4 (25,0)	54 (14,9)	>0,05
Результаты лабораторных тестов			
Анемия, n (%)	1 (6,7)	63 (17,4)	>0,05
СРБ >5, n (%)	3 (27,3)	37 (12,3)	<0,05
Общий холестерин (ммоль/л), С±СО	5,7±1,7	5,9±1,3	>0,05

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, С±СО — среднее ± стандартное отклонение, ССА — синдром старческой астении, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

стресс, в т.ч. психосоциальный, малоактивный образ жизни, хронические бактериальные и вирусные инфекции, изменения в составе кишечной микрофлоры, сопутствующие хроническим неинфекционным заболеваниям, в т.ч. ССЗ [9]. Хронический стресс также приводит к развитию каскада нейрогормональных процессов, в т.ч. к хроническому повышению в крови уровня кортизола, усилению процесса катаболизма, потери мышечной массы, перераспределению жира в организме, избыточному отложению висцерального жира, увеличению риска развития СД 2 типа и хронического воспаления [10]. Все описанные выше механизмы также ассоциированы и с более высоким риском развития ССЗ и их осложнений, что может объяснять исчезновение ассоциации меж-

ду риском развития ИМ и ССА после коррекции на уровень СРБ [11].

Инсулинорезистентность и СД 2 типа являются ФР развития ССА и ССЗ. Инсулин участвует в сокращении мышечных волокон I типа (которые наиболее широко представлены в мышечных клетках пожилых людей), активирует поступление глюкозы и аминокислот в мышцы, способствуя наращиванию мышечной массы, участвует в энергообеспечении нейронов головного мозга, выполняет нейротрансмиссерную функцию. Инсулинорезистентность и СД 2 типа также ассоциированы с хроническим системным воспалением, дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и атеросклерозом и, следовательно, по крайней мере, частично, может объяснять

выявленную нами связь ССА с высоким риском развития ССО, высоким уровнем СРБ и СД 2 типа [10].

В нашем исследовании величина АД оказывала более сильное влияние на риск развития ИМ, чем наличие ССА. Это можно объяснить тем, что АД является одним из основных ФР развития ССО, в т.ч. ИМ и ФП, а его коррекция, напротив, позволяет существенно снизить этот риск [3]. Однако АГ является также одним из ФР развития ССА, снижения уровня физического функционирования, что было показано в предыдущих наших работах [12-14].

В нашем исследовании была выявлена связь между травмами, обусловленными падениями, в частности, переломами, и более высоким риском развития ИМ в течение 2,5 лет наблюдения. Этот факт подтвержден и в других исследованиях [11]. Выявленная ассоциация может быть объяснена общими патогенетическими механизмами развития ИМ и более высокого риска падений и травм, связанных с падениями. В пожилом возрасте существует четкая взаимосвязь между степенью жесткости сосудов, ФП, острым нарушением мозгового кровообращения, СД, АГ, систолической АГ, сенсорными дефицитами, уровнем физического функционирования, скоростью ходьбы, остеопорозом, риском падений и травмами, связанными с падениями. Эта связь описана в предшествующих публикациях [12-14]. Ее существованием можно объяснить и более высокий риск развития ИМ у этой категории участников исследования.

Ограничения исследования. К ограничениям нашего исследования можно отнести отсутствие информа-

ции о повторных случаях ИМ в исследуемой популяции и о причинах смерти участников исследования, которые умерли между первым и вторым обследованием, т.к. часть этих смертей могла быть связана с перенесенными ИМ и другими ССО. В текущем исследовании ФП выявляли лишь путем опроса и анализа амбулаторных карт, что могло привести к недооценке частоты ФП в исследуемой популяции.

Сильной стороной нашей работы является то, что нами была обследована случайная выборка лиц в возрасте от 65 лет и старше, проспективный дизайн исследования, а также широкий спектр выполненных диагностических исследований.

Заключение

1. ССА в проспективном исследовании Хрусталь являлся одним из ФР развития ИМ и ФП в течение 2,5 лет наблюдения, что можно объяснить общими патогенетическими механизмами развития ССА и ССЗ, такими как хроническое воспаление и инсулинорезистентность.

2. АГ сохраняет свою значимость в увеличении риска развития ИМ у пациентов с ССА, что требует своевременного назначения им гипотензивной терапии.

3. Скрининг ССА может быть использован для оценки риска развития ССО в пожилом и старческом возрасте.

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

Литература/References

1. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runihina NK, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiologiya*. 2021;61(5):71-8. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации Геронтологов и Гериатров. *Кардиология*. 2021;61(5):71-8. doi:10.18087/cardio.2021.5.n13492.
2. Coelho-Junior HJ, Uchida MC, Picca A, et al. Frailty is not associated with hypertension, blood pressure or antihypertensive medication in community-dwelling older adults: A cross-sectional comparison across 3 frailty instruments. *Exp Gerontol*. 2021;146:111245. doi:10.1016/j.exger.2021.111245.
3. Lipatova TE, Tyulyaeva LA, Denisova TP, Shulpina NYu. Frailty and arterial hypertension (lecture). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(3):757-63. (In Russ.) Липатова Т.Е., Тюльяева Л.А., Денисова Т.П., Шульпина Н.Ю. Старческая астения и артериальная гипертензия (лекция). Саратовский научно-медицинский журнал. 2019;15(3):757-63.
4. Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, et al. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024406. doi:10.1136/bmjopen-2018-024406.
5. Zarudskij AA, Proshchayev KI. Senile asthenia and cardiovascular diseases as factors of mutual complication. Modern problems of science and education. 2014;1. (In Russ.) Зарудский А.А., Прошчаев К.И. Старческая астения и сердечно-сосудистые болезни как факторы взаимоотношения. Современные проблемы науки и образования. 2014;1.
6. Hao Q, Song X, Yang M, et al. Understanding Risk in the Oldest Old: Frailty and the Metabolic Syndrome in a Chinese Community Sample Aged 90+ Years. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(1):82-8. doi:10.1007/s12603-016-0680-7.
7. Kuzminov OM, Polev AV, Hammad EV, Petrishche TL. Frailty as a heterogeneous clinical condition. *Clin. Gerontol*. 2019;25(7-8):25-32. (In Russ.) Кузьминов О.М., Полев А.В., Хаммад Е.В., Петрище Т.Л. Синдром старческой астении как гетерогенное клиническое состояние. Клиническая геронтология. 2019;25(7-8):25-32. doi:10.26347/1607-2499201907-08025-032.
8. Il'inskiy AN, Prashchayev KI, Varavina LYu, Krivetskiy VV. Frailty in the elderly: oxidative and neuroimmunoenocrine alterations. *Meditina i zdravookhranenie*. 2013;(3):37-9. (In Russ.) Ильинский А.Н., Прошчаев К.И., Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения. Медицина и здравоохранение. 2013;(3):37-9.
9. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
10. Mazurina NV, Leskova IV, Troshina EA, et al. Obesity and stress: endocrine and social aspects of the problem in the modern Russian society. Obesity and metabolism. 2019;16(4):18-24. (In Russ.) Мазурина Н.В., Лескова И.В., Трошина Е.А. и др. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе. Ожирение и метаболизм. 2019;16(4):18-24. doi:10.14341/omet9975.
11. Gerber Y, Melton LJ 3rd, Weston SA, et al. Association between myocardial infarction and fractures: an emerging phenomenon. *Circulation*. 2011;124(3):297-303. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007195.
12. Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, et al. Validation of cardio-ankle vascular index as a marker of risk of stroke in older adults in St Petersburg and Bashkortostan. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(3):258-66. (In Russ.) Турушева А.В., Котовская Ю.В., Фролова Е.В. и др. Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):258-66. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266.
13. Turusheva AV, Frolova EV, Petrosyan YuM, et al. Silent atrial fibrillation as a risk factor for falls in the elderly. *Adv Gerontol*. 2021;34(1):117-21. (In Russ.) Турушева А.В., Фролова Е.В., Петросян Ю.М. Скрытая фибрилляция предсердий как фактор риска падений в пожилом и старческом возрасте. Успехи геронтологии. 2021(1):117-21.
14. Turusheva A, Frolova E, Kotovskaya Y, et al. Association Between Arterial Stiffness, Frailty and Fall-Related Injuries in Older Adults. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:307-16. doi:10.2147/VHRM.S251900.

Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Чистякова М. В., Говорин А. В., Мудров В. А., Калинкина Т. В., Медведева Н. А., Кудрявцева Я. В.

Цель. Изучить кардиогемодинамические нарушения у пациентов через 3, 6 и 12 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. 66 больным с двухсторонней пневмонией, средний возраст 36,1 лет, пролеченным по поводу COVID-19, через 3, 6, 12 мес. провели эхокардиографию, доплерографию сосудов гепатопортальной системы. Пациентов разделили на группы с учетом данных компьютерной томографии (КТ): 1-я — 21 пациент с КТ1, 2-я — 25 больных с КТ2, 3-я — 20 больных с КТ 3-4, в 3-й группе 60% больных имели избыточный вес. Статистика: "IBM SPSS Statistics Version 25.0".

Результаты. Через 3 мес. после заболевания во всех группах отмечалось нарушение диастолических показателей, изученных на трикуспидальном клапане. У пациентов 3 группы установлена легочная гипертензия, увеличение диаметра селезеночной вены, площади селезенки. Через 6 и 12 мес. во всех группах отмечалось улучшение параметров диастолического наполнения правого желудочка. В 3 группе систолическое давление в легочной артерии через 6 мес. снизилось на 6,0 (3,7; 6,5)% ($p=0,03$), через 1 год еще на 8,6 (5,4; 9,1)% ($p=0,017$). Диаметр нижней полой вены через 6 мес. уменьшился на 4,8 (2,0; 10,2)%, а через год еще на 5,0 (4,4; 6,1)% ($p=0,001$); диаметр селезеночной вены уменьшился через 6 мес. на 7,3 (3,2; 10,4)% ($p=0,005$). Глобальный систолический стрейн левого желудочка (ЛЖ) был снижен через 3, 6 и 12 мес.

Заключение. У всех пациентов через 3 мес. после COVID-19 сохраняются кардиогемодинамические нарушения, которые в дальнейшем к 6 и 12 мес. имеют тенденцию к нормализации показателей, характеризующих диастолическое наполнение правого желудочка. У больных с "КТ 3-4" к 12 мес. после заболевания также отмечена нормализация систолического давления в легочной артерии, уменьшение диаметра нижней полой и селезеночной вен, сохранялось снижение глобального систолического стрейна ЛЖ.

Ключевые слова: кардиогемодинамика, COVID-19, правый желудочек.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия.

Чистякова М. В.* — д.м.н., профессор кафедры функциональной и УЗ диагностики, ORCID: 0000-0001-6280-0757, Говорин А. В. — д.м.н., профессор, почетный ректор, ORCID: 0000-0003-1340-9190, Мудров В. А. — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-5961-5400, Калинкина Т. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-7927-7368, Медведева Н. А. — аспирант кафедры функциональной и УЗ диагностики, ORCID: 0000-0002-3602-4034, Кудрявцева Я. В. — аспирант кафедры функциональной и УЗ диагностики, ORCID: 0000-0002-9082-1114.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m.44444@yandex.ru

КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, AVG — глобальный систолический стрейн, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 27.11.2022

Рецензия получена 18.01.2023

Принята к публикации 08.02.2023



Для цитирования: Чистякова М. В., Говорин А. В., Мудров В. А., Калинкина Т. В., Медведева Н. А., Кудрявцева Я. В. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5300. doi:10.15829/1560-4071-2023-5300. EDN IAKPXX

Changes in cardiac hemodynamic parameters in patients after COVID-19

Chistyakova M. V., Govorin A. V., Mudrov V. A., Kalinkina T. V., Medvedeva N. A., Kudryavtseva Ya. V.

Aim. To study cardiac hemodynamic disorders in patients 3, 6 and 12 months after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. Sixty-six patients with bilateral pneumonia (mean age, 36.1 years), treated for COVID-19, underwent echocardiography, Doppler ultrasound of hepatopulmonary blood flow vessels after 3, 6, 12 months. Patients were divided into groups based on computed tomography (CT) data: group 1 — 21 patients with CT1, group 2 — 25 patients with CT2, group 3 — 20 patients with CT 3-4. In the 3rd group, 60% of patients had excessive weight. IBM SPSS Statistics Version 25.0 was used.

Results. Three months after the disease in all groups, there was an impairment of diastolic parameters studied on the tricuspid valve. Patients of the 3rd group had pulmonary hypertension, an increase in splenic vein diameter, and the spleen area. After 6 and 12 months. in all groups, there was an improvement in right ventricular diastolic filling. In group 3, pulmonary artery systolic pressure after 6 months decreased by 6.0 (3.7; 6.5)% ($p=0,03$), after 1 year by another 8.6 (5.4; 9.1)% ($p=0,017$). The diameter of the inferior vena cava after 6 months decreased by 4.8 (2.0; 10.2)%, and a year later by another 5.0 (4.4; 6.1)% ($p=0,001$); the splenic vein diameter decreased after 6 months by 7.3 (3.2; 10.4)% ($p=0,005$). The left ventricular (LV) global systolic strain reduced after 3, 6 and 12 months.

Conclusion. All patients 3 months after COVID-19 had cardiac hemodynamic disorders, which further by 6 and 12 months tend to normalize right ventricular diastolic filling. In patients with CT 3-4, by 12 months after the disease, normalization of pulmonary artery systolic pressure was also noted, a decrease in the diameter of the inferior vena cava and splenic veins, and a decrease in the global LV systolic strain persisted.

Keywords: cardiac hemodynamics, COVID-19, right ventricle.

Relationships and Activities: none.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Chistyakova M. V.* ORCID: 0000-0001-6280-0757, Govorin A. V. ORCID: 0000-0003-1340-9190, Mudrov V. A. ORCID: 0000-0002-5961-5400, Kalinkina T. V. ORCID: 0000-0001-7927-7368, Medvedeva N. A. ORCID: 0000-0002-3602-4034, Kudryavtseva Ya. V. ORCID: 0000-0002-9082-1114.

*Corresponding author:
m.44444@yandex.ru

Received: 27.11.2022 Revision Received: 18.01.2023 Accepted: 08.02.2023

parameters in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5300. doi:10.15829/1560-4071-2023-5300. EDN IAKPUX

For citation: Chistyakova M. V., Govorin A. V., Mudrov V. A., Kalinkina T. V., Medvedeva N. A., Kudryavtseva Ya. V. Changes in cardiac hemodynamic

Ключевые моменты

- При динамическом обследовании пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) установлены кардиогемодинамические нарушения: через 3 мес. сохранялось нарушение диастолической функции правого желудочка, у пациентов с КТЗ-4 также повышено систолическое давление в легочной артерии, увеличен диаметр селезеночной вены, снижен глобальный систолический стрейн левого желудочка.
- Через 6 и 12 мес. после COVID-19 большинство изучаемых показателей пришло к норме, у больных КТЗ-4 сохранялось снижение глобального систолического стрейна левого желудочка.

Key messages

- During the dynamic examination of patients after COVID-19, cardiac hemodynamic disorders were established: after 3 months, the diastolic function of the right ventricle remained; in patients with CT 3-4, pulmonary artery systolic pressure was also increased, the splenic vein diameter was increased, and the left ventricular global systolic strain was reduced.
- Six and twelve months after COVID-19, most of the studied parameters returned to normal, while in patients with CT 3-4, a decrease in the left ventricular global systolic strain remained.

По данным многочисленных исследований известно, что у перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID 19) больных нередко развивается "постковидный синдром", характеризующийся симптоматикой со стороны многих органов и систем, ухудшающий качество жизни [1-10]. Постковидному синдрому подвержены как перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, так и пациенты с легкими формами заболевания [3]. Патогенетические механизмы развития постковидного синдрома до конца не ясны и требуют детального изучения. Известно, что у больных, перенесших COVID-19, достаточно часто выявляется поражение сердечно-сосудистой системы [1-6]. Особое внимание уделено анализу частоты встречаемости миокардитов спустя 3 мес. и более от постановки диагноза COVID-19, а также развитию тромботических осложнений, в генезе которых основная роль может принадлежать формированию эндотелиальной дисфункции, являющейся результатом взаимодействия коронавируса с эндотелиальными клетками сосудов [3, 4]. Так, при наблюдении за 1 тыс. пациентов после COVID-19, выписанных из стационара, в течение 12 мес. в 3 раза чаще развивались новые случаи сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта и аритмий [4, 7].

В другом исследовании также показано, что у перенесших пневмонию и COVID-19 через год после выписки из стационара отмечается увеличение частоты развития артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности [1, 2]. По данным эхокардиографического исследования через год у них

впервые выявлялись изменения геометрии желудочков сердца, сопровождающиеся ухудшением диастолической и систолической функций левого желудочка (ЛЖ), снижением глобальной продольной деформации ЛЖ, нарушением деформации апикальных и средних сегментов миокарда ЛЖ [1].

Между тем до конца не понятны длительность и закономерности кардиогемодинамических расстройств со стороны и левых, и правых отделов сердца у перенесших COVID-19 пациентов.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение кардиогемодинамических нарушений у пациентов через 3, 6 и 12 мес. после перенесенной COVID-19.

Материал и методы

66 пациентам, пролеченным в моногоспитале по поводу COVID-19, через 3 мес. (медиана составила 98 (92; 103) дней), тем же пациентам через 6 мес. (189 (174; 207) дней) и 12 мес. (364 (336; 361) дней) после постановки диагноза провели исследования: эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию гепатолиенального кровотока на аппарате Vivid E95. Размер выборки является ограничением исследования, изначально была набрана группа 96 человек, но через 1 год изъявили желание пройти обследование сердечно-сосудистой системы только 66 пациентов. Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (носоглоточный тест полимеразной цепной реакции, РНК коронавируса положительный). Все переболевшие COVID-19 до болезни были практически здоровыми, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали. У всех пациентов была двухсторонняя,

Таблица 1

Эхокардиографические показатели у пациентов через 3, 6 и 12 мес.

Исследуемые параметры	Исследуемые группы			Тестовая статистика, df=2
	1 группа, n=21	2 группа, n=25	3 группа, n=19	
Е/А ТК — 3	1,10 (1,06; 1,30)	1,39 (1,29; 1,46)	1,20 (1,08; 1,28)	H=3,91, p=0,14
Е/А ТК — 6	1,50 (1,35; 1,59)	1,30 (1,15; 1,39)	1,20 (1,06; 1,35)	H=3,68, p=0,16
Е/А ТК — 12	1,50 (1,42; 1,64)	1,30 (1,15; 1,38)	1,20 (1,17; 1,45)	H=4,46, p=0,11
Оценка значимости динамических изменений Е/А ТК, df=2	$\chi^2=1,2$, p=0,004	$\chi^2=3,18$, p=0,2	$\chi^2=2,15$, p=0,34	
ТДТК Em, см/с — 3	0,09 (0,09; 0,12)	0,11 (0,12; 0,13)	0,11 (0,10; 0,13)	H=2,1, p=0,35
ТДТК Em, см/с — 6	0,09 (0,09; 0,12)	0,12 (0,10; 0,12)	0,12 (0,12; 0,15)	H=2,79, p=0,25
ТДТК Em, см/с — 12	0,14 (0,11; 0,14)	0,12 (0,10; 0,12)	0,13 (0,12; 0,15)	H=3,25, p=0,2
Оценка значимости динамических изменений ТДТК Em, см/с, df=2	$\chi^2=9,33$, p=0,009	$\chi^2=8,4$, p=0,015	$\chi^2=8,07$, p=0,02	
TK Em/Am — 3	0,75 (0,71; 0,79)	0,80 (0,71; 0,80)	0,78 (0,76; 1,10)	H=0,23, p=0,89
TK Em/Am — 6	0,85 (0,81; 0,92)	0,70 (0,65; 0,75)	1,00 (0,81; 1,16)	H=5,52, p=0,06
TK Em/Am — 12	0,90 (0,68; 0,91)	0,70 (0,64; 0,76)	0,90 (0,86; 1,25)	H=7,56, p=0,02
Оценка значимости динамических изменений TK Em/Am, df=2	$\chi^2=6,56$, p=0,05	$\chi^2=3,27$, p=0,2	$\chi^2=4,11$, p=0,13	
СДЛА, мм рт.ст. — 3	30,0 (29,6; 32,4)	30,0 (29,8; 31,3)	37,0 (34,7; 38,7)	H=9,36, p=0,009
СДЛА, мм рт.ст. — 6	30,0 (29,6; 32,2)	31,0 (30,6; 32,5)	35,0 (33,4; 36,2)	H=7,19, p=0,03
СДЛА, мм рт.ст. — 12	30,5 (29,7; 32,3)	31,0 (30,6; 32,3)	32,0 (31,6; 34,0)	H=2,0, p=0,37
Оценка значимости динамических изменений P(sis), df=2	$\chi^2=1,0$, p=0,61	$\chi^2=0,26$, p=0,88	$\chi^2=8,17$, p=0,017	
AVG — 3	20,8 (20,3; 21,9)	21,0 (20,0; 21,8)	17,0 (15,6; 17,9)	H=11,95, p=0,003
AVG — 6	21,0 (20,3; 21,9)	21,0 (20,2; 21,8)	16,8 (16,4; 18,7)	H=8,19, p=0,017
AVG — 12	21,0 (20,4; 22,0)	21,0 (20,0; 21,7)	17,0 (16,2; 18,6)	H=8,41, p=0,015
Оценка значимости динамических изменений AVG, df=2	$\chi^2=0,35$, p=0,84	$\chi^2=0,38$, p=0,83	$\chi^2=4,0$, p=0,14	

Сокращения: СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТДТК Em — диастолическая скорость на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана, TK Em/Am — отношение диастолических скоростей на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана, AVG — глобальный систолический стрейн ЛЖ, Е/А ТК — отношение пиковых диастолических скоростей транстрикуспидального потока.

полисегментарная, вирусно-бактериальная пневмония по данным компьютерной томографии (КТ), все пациенты были пролечены в моногоспитале. Набор больных осуществляли с августа по декабрь 2020г. Всех разделили на 3 группы: 1-я — 21 пациент с КТ1; 2-я группа с КТ 2 — 25 пациентов; 3-я — 20 больных с тяжелым течением КТ3 (11 человек) и КТ4 (9 пациентов). Средний возраст больных 1 группы составил 35,5 (23,0; 46,0) лет, 2-й — 35,9 (26,3; 45,0) лет, 3-й — 36,9 (35,2; 48,0) лет. В 3 группе большинство больных 12 (60%) имели избыточный вес, индекс массы тела составил 25,2 (22,8; 27,3) кг/м², тогда как в 1 группе — 22,5 (21,7; 23,4) кг/м² (p=0,001), во 2-й — 23,4 (21,6; 24,8) кг/м² (p=0,04).

Больные получали антибиотики из группы макролидов, цефалоспорины III поколения, антикоагулянты, отхаркивающие и противовирусные препараты. Кроме того, 6 (29%) и 8 (32%) пациентам 1 и 2 групп, соответственно, всем больным 3 группы был назначен гидроксихлорохин по схеме. Необходимо отметить, что в настоящий момент препарат гидроксихлорохин исключен из перечня рекомендуемой терапии на всех стадиях заболевания. В исследование не включали: пациентов старше 48 лет, лиц с заболеваниями сердца и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли доплер-ЭхоКГ по стандартной методике на аппарате "VIVID E95". Тканевую миокардиальную доплер-ЭхоКГ проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от латерального фиброзного кольца трикуспидального клапана, рассчитывали скорость первого негативного пика Em (см/с), скорость второго пика Am (см/с), отношение Em/Am.

Глобальную продольную деформацию ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации из верхушечного доступа, регистрировали миокард с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации электрокардиографии. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа рассчитывала смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента. Для изучения диаметра селезеночной и нижней полой вен, площади селезенки датчик располагался перпендикулярно реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и в противоположном направлении до ворот селезенки.

Таблица 2

Параметры гепатолиенального кровотока у пациентов через 3, 6 и 12 мес.

Исследуемые параметры	Исследуемые группы			Тестовая статистика, df=2
	1 группа, n=21	2 группа, n=25	3 группа, n=19	
D НПВ, мм — 3	18,0 (17,7; 19,7)	18,0 (17,7; 19,1)	21,0 (20,4; 22,7)	H=7,19, p=0,03
D НПВ, мм — 6	17,5 (17,2; 19,4)	18,0 (17,7; 18,8)	20,0 (18,0; 20,4)	H=1,07, p=0,59
D НПВ, мм — 12	17,5 (17,2; 19,4)	18,0 (17,7; 18,7)	19,0 (16,9; 19,3)	H=0,17, p=0,92
Оценка значимости динамических изменений диаметра НПВ, мм, df=2	$\chi^2=2,0$, p=0,37	$\chi^2=0,33$, p=0,85	$\chi^2=14,0$, p=0,001	
VCB, см/с — 3	17,5 (16,4; 17,8)	20,0 (17,4; 20,4)	20,0 (16,3; 20,4)	H=3,58, p=0,17
VCB, см/с — 6	17,5 (16,7; 18,9)	19,0 (17,4; 20,3)	20,0 (17,3; 21,0)	H=1,08, p=0,58
VCB, см/с — 12	17,5 (16,7; 18,7)	19,0 (17,8; 21,1)	21,0 (18,5; 22,4)	H=2,12, p=0,35
Оценка значимости динамических изменений VCB см/с, df=2	$\chi^2=5,6$, p=0,06	$\chi^2=3,31$, p=0,19	$\chi^2=14,25$, p=0,001	
DCB, мм — 3	6,0 (5,4; 6,2)	6,0 (5,9; 6,3)	6,5 (6,2; 6,8)	H=3,55, p=0,17
DCB, мм — 6	6,0 (5,5; 6,2)	6,0 (5,6; 6,1)	6,0 (6,0; 6,7)	H=1,52, p=0,47
DCB, мм — 12	6,0 (5,4; 6,2)	6,0 (5,6; 6,1)	6,0 (5,8; 6,3)	H=0,47, p=0,79
Оценка значимости динамических изменений DCV, см/с df=2	$\chi^2=0,4$, p=0,82	$\chi^2=0,4$, p=0,82	$\chi^2=10,46$, p=0,005	
S селезенки, см ² — 3	31,0 (31,0; 34,6)	40,0 (38,6; 46,3)	47,0 (42,4; 48,1)	H=10,18, p=0,006
S селезенки, см ² — 6	31,5 (31,3; 34,7)	39,0 (36,6; 42,8)	42,0 (36,1; 44,3)	H=5,36, p=0,07
S селезенки, см ² — 12	31,5 (31,3; 35,1)	39,0 (36,3; 42,7)	42,0 (39,7; 45,2)	H=7,41, p=0,025
Оценка значимости динамических изменений S селезенки, см ² , df=2	$\chi^2=4,67$, p=0,1	$\chi^2=0,78$, p=0,68	$\chi^2=10,24$, p=0,006	

Сокращения: D НПВ — диаметр нижней полой вены, DCB — диаметр селезеночной вены, S селезенки — площадь селезенки, VCB — скорость в селезеночной вене.

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

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ "IBM SPSS Statistics Version 25.0". Анализ нормальности распределения признаков проводился путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q₁; Q₃). Для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Для оценки значимости динамических изменений применялся критерий Фридмана (χ^2). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. При выявлении статистически значимых различий при сравнении с помощью критерия Фридмана для более точного описания наблюдаемых тенденций использовали критерий Уилкоксона при сравнении групп попарно [11].

Результаты

При анализе кардиогемодинамических показателей через 3 мес. после перенесенной COVID-19 во

всех группах отношение диастолических скоростей по данным тканевого доплеровского исследования на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана было < 1 и составило у больных с КТ1 — 0,75 (0,71; 0,79), КТ2 — 0,8 (0,71; 0,80), КТ3-4 — 0,78 (0,76; 1,10), что характеризует скрытое нарушение диастолической функции правого желудочка (ПЖ). У пациентов с КТ3-4 также отмечалось снижение глобального систолического стрейна (AVG) ЛЖ, повышение систолического давления в легочной артерии, увеличение диаметра селезеночной вены, площади селезенки (табл. 1).

При изучении показателей, характеризующих диастолическую функцию ПЖ, у пациентов после COVID-19 через 6 мес. установлено увеличение отношения пиковых диастолических скоростей транстрикуспидального потока E/A у больных 1 группы на 26,7 (18,2; 27,5)%; сохранялось на таком же уровне и через год (табл. 1). Также увеличивалось отношение пиковых диастолических скоростей, изученных на фиброзном кольце трикуспидального клапана Em/Am, через 6 мес. данный показатель повышался на 11,8 (11,3; 14,1)%, а за 12 мес. увеличение составило 16,7 (4,2; 21,2)% (0,90 см/с). Кроме того, через 12 мес. после заболевания нарастала максимальная диастолическая скорость Em движения латерального фиброзного кольца трикуспидального клапана на 35,7 (18,2; 35,7)%. Во 2 группе пиковая скорость Em увеличивалась через 6 мес. после заболевания на 8,3 (6,7; 8,7)%, оставаясь через год на том же уровне. В 3 группе этот показатель также увеличивался на 8,3 (6,7; 13,3)% через 6 мес. и через 1 год составил 15,4

(13,3; 16,7)%. Таким образом, в динамике через 6 и 12 мес. после заболевания во всех исследуемых группах отмечалось улучшение показателей, характеризующих диастолическое наполнение ПЖ.

Наибольшее повышение систолического давления в легочной артерии у больных с КТЗ-4 через 3 мес. после заболевания составило 37 (34,7; 38,7) мм рт.ст. Через 6 мес. у больных в 3 группе давление в легочной артерии снизилось на 6,0 (3,7; 6,5)% и составило 35 мм рт.ст., но оставалось выше, чем в 1 и 2 группах на 14,3 (12,1; 14,4)% и 11,4 (8,4; 12,2)%, соответственно. Через 1 год у пациентов с КТЗ-4 давление в легочной артерии снизилось еще на 8,6 (5,4; 9,1)% и составило 32 мм рт.ст., что соответствует нормальной величине.

У пациентов 3 группы было установлено снижение AVG ЛЖ (табл. 1). Так, показатели AVG через 3 мес. после выписки из стационара в 3 группе были ниже таковых 1 группы в 1,22 (1,13; 1,41) раза, 2-й — в 1,24 (1,12; 1,4) раза. Подобные закономерности снижения AVG ЛЖ сохранялись через 6 и 12 мес. после перенесенного заболевания (табл. 1).

При изучении гепатолиенального кровотока было установлено, что размер нижней полой вены был наибольшим в 3 группе в сравнении с пациентами 1 и 2 групп и составил 21 (20,4; 22,7) мм; через 6 мес. данный параметр уменьшился на 4,8 (2,0; 10,2)% и через год еще на 5,0 (4,4; 6,1)% (табл. 2). В динамике через 12 мес. отмечалось небольшое увеличение скорости кровотока в селезеночной вене у больных с КТЗ-4 на 4,8 (3,0; 11,9)%, при этом ее диаметр уменьшился через 6 мес. после заболевания на 7,3 (3,2; 10,4)% и сохранялся на этом уровне через 1 год. Площадь селезенки через 12 мес. после заболевания у больных 3 группы была наибольшей и составила 42,0 (39,7; 45,2) см² (табл. 2).

Обсуждение

Таким образом, у всех больных, перенесших COVID-19, через 3 мес. сохранялись нарушения диастолической функции ПЖ, в группе пациентов с КТЗ-4 было выявлено повышение систолического давления в легочной артерии, увеличение диаметра селезеночной вены, а также снижение AVG ЛЖ. Через 6 мес. большинство изучаемых показателей практически пришло к норме, однако в 3 группе сохранялось повышение систолического давления в легочной артерии и снижение AVG ЛЖ, которое сохранялось пониженным и через 12 мес. после заболевания.

Учитывая полученные нами данные, можно предположить, что у пациентов, перенесших COVID-19, возможно, сохраняется воспаление и повреждение

эндотелия сосудистого русла [3, 4, 6, 9], в основе которого, как известно, лежит развитие "цитокинового шторма", вследствие выраженного иммунного ответа [2, 4, 9]. Не исключается и персистенция вируса в миокарде и влияние его непосредственно на кардиомиоциты с развитием микроангиопатий и тромбозов микроциркуляторного русла [2, 8] с формированием фиброза миокарда [5], что проявляется повышенной жесткостью и возникновением нарушения диастолической функции ПЖ. У пациентов с тяжелым течением, вероятно, в основе легочной гипертензии и изменений в системе гепатолиенального кровообращения лежит длительно сохраняющийся эндотелиит сосудов малого круга и венозного русла большого круга кровообращения вследствие активности факторов воспаления, цитокинов и иммунных комплексов [2, 8]. Кроме того, возможно и развитие постковидных изменений в легких с формированием фиброза, что способствует сохранению легочной гипертензии после "выздоровления", следовательно, и дисфункции правых отделов сердца, и стойких проявлений в гепатолиенальной системе. Показано также поражение внутрипеченочной сети кровеносных сосудов у пациентов с COVID-19 [8]. При биопсии установлено массивное расширение ветвей воротной вены, тромбоз просвета, эндотелиит в синусоидах и некроз гепатоцитов [8, 9], изменение мембранного белка межклеточной адгезии CD34, указывающего на нарушение кровообращения в печени и развитие диффузной сети синусоид [9]. Применение для лечения больных с COVID-19 токсичных препаратов, таких как гидроксихлорохин, противовирусных средств, антибиотиков, а также наличие избыточного веса у большинства тяжелых пациентов может усугублять кардиогемодинамические нарушения [8].

Заключение

Таким образом, у всех пациентов через 3 мес. после перенесенной COVID-19 сохраняются существенные кардиогемодинамические нарушения, которые в дальнейшем к 6 и 12 мес. имеют тенденцию к нормализации показателей, характеризующих диастолическое наполнение ПЖ. У больных с КТЗ-4 к 12 мес. после заболевания также отмечена нормализация систолического давления в легочной артерии, уменьшение диаметра нижней полой и селезеночной вен, однако сохранялось снижение AVG ЛЖ.

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

Литература/References

1. Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiia*. 2022;62(1):13-23. (In Russ.) Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*. 2022;62(1):13-23. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1859.
2. Idrisova GB, Galikeeva AS, Sharafutdinov MA, et al. Peculiarities of manifestations of chronic diseases after a COVID-19 coronavirus infection. *Ural Medical Journal*. 2022;21(3):15-20. (In Russ.) Идрисова Г.Б., Галикеева А.Ш., Шарафутдинов М.А. и др. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(3):15-20. doi:10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20.
3. Vakhnenko YV, Dorovskikh IE, Domke AP. Cardiovascular component of post-COVID-19-syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;(1):56-64. (In Russ.) Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(1):56-64. doi:10.34215/1609-1175-2022-1-56-64.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors"). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4855. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2"). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4855. doi:10.15829/1560-4071-2022-4855.
5. Mirzoev NT, Kutelev GG, Pugachev MI, Kireeva EB. Cardiovascular complications in patients after coronavirus DISEASE-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):199-208. (In Russ.) Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2022;24(1):199-208. doi:10.17816/bmra90733.
6. Levy J, Léotard A, Lawrence C, et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(4):376-8. doi:10.1016/j.rehab.2020.04.002.
7. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Amitava Banerjee Epidemiology of Post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi:10.1101/2021.01.15.21249885.
8. Plotnikova EYu, Baranova EN, Karyagina MS, et al. Case of severe liver damage in COVID-19. *Meditsinskiy sovet Medical Council*. 2021;(5):84-91. (In Russ.) Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Карягина М.С. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(5):84-91. doi:10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
10. Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4485. (In Russ.) Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В. и др. "Постковидный" синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4485. doi:10.15829/1560-4071-2021-4485.
11. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of quantitative traits in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;(1):140-50. (In Russ.) Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1):140-50. doi:10.52485/19986173_2020_1_140.

Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией

Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А.

Цель. Оценка тяжести коронарного атеросклероза (КАС) и его ассоциации с биохимическими маркерами фиброза при ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне резистентной артериальной гипертензии (РАГ).

Материал и методы. В исследование включено 39 пациентов с ИБС на фоне РАГ. Всем пациентам проводилось 24-часовое мониторирование артериального давления (АД), измерялись офисные цифры АД. Лабораторная диагностика включала рутинные тесты, а также определение в сыворотке крови липокалина, плазменной концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММП-2, ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа. Наличие у пациентов КАС оценивалось ретроспективно по данным медицинской документации с оценкой протоколов инвазивных коронароангиографий и данных мультиспиральной компьютерной томографии, проведенных не более года назад от момента включения в исследование при условии отсутствия клинических признаков прогрессирования ИБС. Обструктивным атеросклерозом считали сужение коронарных артерий (КА) >50%.

Результаты. Учитывая результаты проведенных ранее коронарографий, пациенты были разделены на две группы. В 1 группе (n=20) стеноз КА составил <50%, во 2 группе (n=19) >50% (p<0,05). Сравниваемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности гипертензии, уровню АД, количеству постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов. Не выявлено отличий в показателях липидного спектра крови, уровню базальной гликемии, мочевой кислоты и частоте перенесенных ранее мозговых катастроф. Однако частота встречаемости сахарного диабета (СД) во 2 группе была значительно выше (p<0,05). Дополнительно выявлено значимое различие в уровнях липокалина и ММП-2 сыворотки крови с более высокими значениями этих показателей у пациентов со стенозирующим КАС (p=0,02).

Заключение. У больных с РАГ с симптомами и признаками ишемии миокарда частота выявления обструктивного КАС по данным коронароангиографий составляет 50%. Наличие у данной категории пациентов СД свидетельствует о более частом обструктивном поражении коронарного русла. Повышение уровня ММП-2 и липокалина у этой категории больных ассоциируется с более тяжелым поражением КА и может рассматриваться в качестве косвенного показателя обструктивного КАС.

Ключевые слова: обструктивный коронарный атеросклероз, фиброз миокарда, резистентная гипертензия, артериальное давление, липокалин, матриксные металлопротеиназы.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Личикаки В.А.* — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Мордовин В.Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А.Ю. — д.м.н., руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Зюбанова И.В. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Манукян М.А. — м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Солонская Е.И. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Вторушина А.А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С.А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И.А. — ординатор отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАС — коронарный атеросклероз, ММП-2 — матриксные металлопротеиназы 2 типа, ММП-9 — матриксные металлопротеиназы 9 типа, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 09.03.2023

Рецензия получена 21.04.2023

Принята к публикации 30.04.2023



Для цитирования: Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А. Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5394. doi:10.15829/1560-4071-2023-5394. EDN OPUXND

Features of coronary pathology and its relationship with myocardial fibrosis markers in patients with resistant hypertension

Lichikaki V.A., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A.

Aim. To evaluate the severity of coronary atherosclerosis and its association with biochemical markers of fibrosis in patients with coronary artery disease (CAD) and resistant hypertension (RHT).

Material and methods. The study included 39 patients with CAD and RHT. All patients underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, office BP numbers were measured. Laboratory diagnostics included routine tests, as well as determination of serum lipocalin, plasma concentration of matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP 1). Coronary atherosclerosis in patients was assessed retrospectively according to medical

records with an assessment of the protocols of invasive coronary angiography and multislice computed tomography, performed no more than a year ago from the moment of inclusion in the study with no clinical signs of CAD progression. Obstructive atherosclerosis was considered a coronary artery narrowing by more than 50%.

Results. Considering the results of previous coronary angiography, the patients were divided into two groups. In the first group (n=20), coronary artery stenosis was <50%, in the second (n=19) >50% (p<0,05). The compared groups of patients were comparable in sex, age, duration of hypertension, blood pressure level, and the number of antihypertensive drugs taken. There were no differences in blood lipid profile, basal

glycemia, uric acid levels, and the frequency of previous cerebral accidents. However, the incidence of diabetes in group 2 was significantly higher ($p<0,05$). Additionally, there was a significant difference in serum levels of lipocalin and MMP-2 with higher values of these indicators in patients with coronary atherosclerosis stenosis ($p=0,02$).

Conclusion. In patients with RHT with symptoms and signs of myocardial ischemia, the incidence of obstructive coronary atherosclerosis according to coronary angiography is 50%. Diabetes in this category of patients indicates a more frequent obstruction of coronary bed. An increase in the level of MMP-2 and lipocalin in this category of patients is associated with more severe coronary damage and can be considered as an indirect indicator of obstructive coronary atherosclerosis.

Keywords: obstructive coronary atherosclerosis, myocardial fibrosis, resistant hypertension, blood pressure, lipocalin, matrix metalloproteinases.

Relationships and Activities: none.

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

Lichikaki V.A.* ORCID: 0000-0003-4066-869X, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Solonskaya E. I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Vtorushina A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I. A. ORCID: 0000-0002-5954-1640.

*Corresponding author:
manankovalera@mail.ru

Received: 09.03.2023 **Revision Received:** 21.04.2023 **Accepted:** 30.04.2023

For citation: Lichikaki V. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A. Features of coronary pathology and its relationship with myocardial fibrosis markers in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5394. doi:10.15829/1560-4071-2023-5394. EDN OPUXND

Ключевые моменты

- Длительная артериальная гипертензия приводит к развитию фиброза миокарда, следствием чего является возникновение клинических состояний, проявляющихся симптомами и признаками ишемии миокарда.
- Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий при резистентной артериальной гипертензии (РАГ) диагностируется в 50% случаев.
- Повышенный уровень матриксных металлопротеиназ, липокалина в сыворотке крови ассоциируются с наиболее высокой частотой выявления обструктивного поражения коронарного русла у больных с РАГ.

Key messages

- Long-term hypertension leads to myocardial fibrosis, resulting in the occurrence of clinical conditions, manifested by symptoms and signs of myocardial ischemia.
- Coronary stenosis in resistant hypertension (RHT) is diagnosed in 50% of cases.
- Elevated serum levels of matrix metalloproteinases and lipocalin are associated with the highest incidence of obstructive coronary disease in patients with RHT.

Артериальной гипертензии (АГ) придается существенное значение в развитии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Это заболевание приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции, замедлению коронарного кровотока, а также появлению структурных васкулярных изменений, таких как капиллярное разрежение, гипертрофия меди, фиброз артериоларных сосудов сердца, следствием чего являются возникновения клинических состояний, проявляющихся симптомами и признаками ишемии миокарда без обструктивной коронарной болезни сердца [1, 2].

Ишемия миокарда у пациентов с необструктивными коронарными изменениями клинически проявляется микроваскулярной стенокардией и имеет неблагоприятное прогностическое значение, увеличивая вероятность возникновения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, а также развитие различных сердечно-сосудистых событий и рост показателей смертности [3].

Вместе с тем с клинической точки зрения особого внимания заслуживают результаты обширного

исследования CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter), включившего 5632 пациента, наблюдаемых в течение 5 лет. Наличие и степень выраженности ИБС определяли с помощью коронарной компьютерной томографической ангиографии миокарда. Всего за время наблюдения было зарегистрировано 798 случаев возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования подтвердили, что риск их появления был повышен уже при необструктивной ИБС (отношение рисков 2,16 для женщин, 2,56 для мужчин, $p<0,001$ для обоих), однако не менее важно, что он прогрессивно возрастал при обструктивной однососудистой (3,69 и 2,66, $p<0,001$), двухсосудистой (3,92 и 3,55, $p<0,001$) и трехсосудистой формах ИБС (5,94 и 4,44, $p<0,001$) [4].

Определение дополнительного влияния гипертензии на особенности течения АГ показало, что по сравнению с лицами с нормотонией, пациенты с АГ имели большую распространенность обструктивных поражений в 1, 2 или 3 сосудах ($p<0,001$). Кроме того, у них $\geq 50\%$ стенозов локализовались в проксимальных и средних отделах коронарных артерий (КА).

Протяженность стенозов и количество атеросклеротических бляшек также были более высокими у больных АГ по сравнению с пациентами с нормотензией [5].

Аналогичные результаты были получены при изучении корреляции между ангиографическими особенностями поражения КА с использованием показателей SYNTAX. С этой целью 462 пациента с ИБС с подтвержденным стенозом ($\geq 50\%$) хотя бы одной крупной КА по данным коронароангиографии были разделены на группу больных с ИБС и АГ ($n=306$), и группу пациентов с ИБС и нормотензией ($n=156$). В результате исследования показано, что средние баллы SYNTAX были выше в группе ИБС и АГ ($p<0,05$). Доля сложных, кальцинированных и протяженных диффузных сосудистых поражений, а также общая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений также были выше у данной категории больных ($p<0,05$) [6].

Наиболее неблагоприятным является прогноз у пациентов с резистентной АГ (РАГ). Последнее обширное исследование, посвященное изучению этой проблемы, включило 9612 участников. Было показано, что по результатам 19-летнего наблюдения в когорте людей с РАГ без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе повышен риск возникновения общей смертности и госпитализаций по поводу инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности, вне зависимости от достижения целевых уровней артериального давления (АД) на фоне лечения. Таким образом, независимо от критериев диагностики, наличие РАГ значительно повышало долгосрочный риск возникновения кардиоцеребральных осложнений заболевания [7].

В механизмах формирования коронарного атеросклероза (КАС) наряду с традиционными факторами риска существенное значение придается иммуновоспалительным и нейрогуморальным нарушениям, возникающим в ответ на повреждение эндотелия на фоне длительного стойкого повышения АД. Процесс воспаления сопровождается выделением значительного количества цитокинов, матриксных металлопротеиназ, способствующих формированию фиброза и повышению сосудистой жесткости. Также немаловажная роль в патогенезе атеросклеротического поражения придается транспортному белку липокаину, который, согласно некоторым данным, считается значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пожилых людей. Однако остается недостаточно изученной роль этих биохимических маркеров в прогрессировании атеросклероза у больных с РАГ в условиях высокой гемодинамической нагрузки на КА.

В связи с этим целью данной работы была оценка тяжести КАС у пациентов с ИБС в сочетании с РАГ и определение биохимических маркеров фиброза у данной категории больных.

Материал и методы

В ретроспективное исследование, проводимое на базе НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, включено 39 пациентов с РАГ и сохранением высоких цифр АД на фоне комбинированной терапии. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом, у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критериями исключения были симптоматический характер гипертензии, возраст пациентов старше 80 и моложе 40 лет, уровень АД $<150/90$ мм рт.ст. при условии постоянного приема ≥ 3 антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, хроническая болезнь почек IV-V стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин). Сбор данных осуществлялся в отделении артериальных гипертензий с 2011 по 2021 гг.

Всем пациентам проводилось суточное 24-часовое мониторирование АД с использованием осцилометрического метода аппаратом АВРМ-05, измерялись офисные цифры АД. Лабораторная диагностика включала рутинные тесты с измерением уровня глюкозы крови, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, оценку уровня мочевой кислоты, липидного спектра крови ферментативным методом с использованием наборов Bioscon (Германия). Определение липокалина в сыворотке крови, плазменной концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММП-2, ММП-9), а также тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа осуществлялось иммуноферментным анализом (наборы R&D Systems и Affymetrix eBioscience, США).

Наличие у пациентов КАС оценивалось ретроспективно по данным медицинской документации с оценкой протоколов инвазивных коронароангиографий и данных компьютерно-томографических исследований, проведенных не более года назад от момента включения в исследование при условии отсутствия клинических признаков прогрессирования ИБС. Обструктивным атеросклерозом считали сужение КА $>50\%$, основываясь на результатах различных многоцентровых международных исследований [8].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение и $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, LQ и UQ — нижний и верхний квартили. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для проверки равенства средних значений в двух выборках среди параметрических переменных применялся t -критерий Стьюдента. При получении ненормального распределения использовались непараметри-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Стеноз КА <50%, (n=20)	Стеноз КА ≥50%, (n=19)	p
Мужчины, n (%)	10 (43,8%)	9 (47,3%)	0,62
Женщины, n (%)	13 (56,5%)	10 (52,6%)	0,51
Возраст, годы (M±SD)	59,57±8,3	62,79±7,6	0,20
Стаж АГ, годы (M±SD)	22,9±13,7	22,3±13,8	0,88
СД 2 типа, n (%)	10 (43,8%)	14 (64,2%)	0,04
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,8±1,1	7,2±2,0	0,51
HbA _{1c} , % (M±SD)	6,3±1,2	7,3±1,0	0,05
Мочевая кислота, ммоль/л (M±SD)	376,0±159,5	316,5±136,5	0,29
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	4,9±1,5	4,7±1,3	0,82
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	2,4±0,9	2,8±1,3	0,60
ЛВП, ммоль/л (M±SD)	0,9±0,3	0,9±0,2	0,88
ГЛЖ, n (%)	20 (86,9%)	16 (84,2%)	0,36
рСКФ (формула CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	71,36±17,8	71,4±20,5	0,99
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (8,6%)	1 (5,2%)	0,66
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,1±1,3	3,8±1,8	0,65
24-САД, мм рт.ст.	159,4 [151,0; 167,0]	153,5 [144,0; 164,0]	0,15
24-ДАД, мм рт.ст.	86,9 [83,0; 93,0]	82,0 [74,0; 100,0]	0,16

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КА — коронарная артерия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Оценка системы матриксных протеиназ, липокалина в исследуемых группах больных

Показатель	Стеноз КА <50%, (n=20)	Стеноз КА ≥50%, (n=19)	p
Липокалин, нг/мл	21,6±6,1	43,6±16,7	0,02
ММП-2, нг/мл	252,0±51,7	305,6±67,2	0,04
ММП-9, нг/мл	349,2±289,5	441,1±396,9	0,52
ТИМП-1, нг/мл	420,08±210,2	456,7±234,7	0,70

Сокращения: КА — коронарная артерия, ММП2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

ческие критерии, сравнение данных в этих выборках осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни. С учетом ограничений сравнительного метода использовался метод расчета коэффициентов парных корреляций Пирсона, а при ненормальном распределении переменных — по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование выполнено за счет средств гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ, госрегистрации: № 122020300043-1 от 03.02.2022.

Результаты

Учитывая результаты проведенных ранее коронарографий, пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В 1 группе (n=20) стеноз КА составил <50%, во 2 группе (n=19) стеноз КА был ≥50% ($p > 0,05$).

Сравниваемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стажу гипертонии, количеству постоянно принимаемых антигипертензивных пре-

паратов (табл. 1). Также не выявлено отличий в показателях липидного спектра крови, уровню базальной гликемии, мочевой кислоты и частоте перенесенных ранее мозговых катастроф. Однако частота встречаемости сахарного диабета (СД) во 2 группе была значительно выше ($p < 0,05$). По результатам суточного мониторингирования уровни систолического и диастолического АД в целом за сутки и по циркадным ритмам существенно не отличались.

Проведена оценка биохимических маркеров фиброза в двух полученных группах. Отмечается значимое различие в уровнях липокалина сыворотки крови с более высокими его значениями у пациентов со стенозирующим КАС ($p = 0,02$). Показатели ММП-9, а также тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа существенно не отличались по группам (табл. 2). При этом у больных с обструктивным атеросклерозом уровень липокалина был >27 нг/мл, а значения ММП-2 в среднем превышали 300 нг/мл.

Нами получено значимое различие в группах по уровню ММП-2, также с повышением данного маркера у пациентов с обструктивной формой ИБС ($p=0,04$). При сравнении лиц с СД и без в этой группе больных значимого различия по уровню АД, показателям биохимических маркеров фиброза выявлено не было.

Обсуждение

Оценка роли гипертензии в развитии коронарной патологии, несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению этого вопроса, остается актуальной проблемой клинической кардиологии. Значительный прогресс достигнут в последние годы при сопоставлении показателей селективной и компьютерной коронарографии у пациентов с нормотензией и у больных с АГ, причем тяжелые формы этого заболевания, в т.ч. резистентная к медикаментозной терапии АГ, ассоциируются с наиболее высокой частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее характер ангиографических изменений коронарного русла у пациентов с РАГ до настоящего времени остается недостаточно изученным. В нашей работе впервые представлены данные о частоте выявления обструктивных и необструктивных форм атеросклеротических поражений КА у больных с резистентной гипертензией. Важной особенностью исследования стало сопоставление степени выраженности ангиографических изменений у пациентов, не различающихся по основным клиническим показателям, в т.ч. длительности заболевания, показателям липидного обмена и уровню систолического АД, по данным его суточного мониторинга.

Документированная нами более высокая частота встречаемости СД у лиц с обструктивным атеросклерозом была вполне ожидаемой, подтверждая отягощающее влияние этого заболевания на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и повышения вероятности обструкции КА [9].

Вместе с тем анализ биохимических показателей выявил достаточно существенные различия между сравниваемыми группами больных.

Согласно современным представлениям липокалин это биоактивный гормон, экспрессируемый в жировой ткани, нейтрофилах и макрофагах, повышающий уровень воспалительных цитокинов и являющийся ранним биомаркером диагностики острого повреждения почек и прогнозирования риска развития острой почечной недостаточности. Однако в настоящее время все больше появляется данных о его способности оказывать также проатеросклеротическое действие. В нашем исследовании обнаружено, в частности, достоверное возрастание уровня липокалина у пациентов с обструктивным поражением коронарных сосудов. Возрастание уровней ММП

играет существенную роль в механизмах формирования сосудистой патологии. Их активация при повреждении эндотелия кровеносных сосудов приводит к пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, васкулярной дисфункции и нарушению обмена эластина и коллагена, следствием чего является сосудистое ремоделирование [10].

Особенно большое значение придается АГ, поскольку в ответ на гемодинамическую нагрузку артериальные сосуды изменяют свою толщину, состав и эластические свойства. Жесткость магистральных артерий, развивающаяся при этом заболевании, обусловлена изменением состава и физических свойств структурных белков сосудистой стенки, особенно, коллагена и эластина, отвечающих за структурную устойчивость и эластичность сосудов [11]. Повышение уровней ММП-2, обладающей наиболее выраженной протеолитической активностью, приводит к деградации эластина с последующей потерей эластичности сосудов и возрастанием их жесткости, что предрасполагает к развитию атеросклеротических процессов [12, 13]. Более того, согласно современным представлениям, ММП играют значимую патогенетическую роль на всех стадиях атеросклероза вследствие воспаления сосудов, эндотелиальной дисфункции, миграции гладкомышечных клеток, кальцификации бляшек, деградации внеклеточного матрикса, с последующей активацией и дестабилизацией атеросклеротических бляшек [14]. В данном контексте обнаружение повышенных уровней ММП-2 и липокалина у пациентов с РАГ и признаками коронарной патологии повышает вероятность обструктивного КАС, что можно рассматривать в качестве возможных терапевтических мишеней.

С клинической точки зрения важно отметить, что результаты выполненного исследования впервые позволяют аргументированно обсуждать возможное диагностическое значение определения уровней ММП-2 и липокалина крови. Однако наше исследование было ограничено малым объемом выборки, а также отсутствием группы сравнения, представленной пациентами с ИБС в сочетании с контролируемой АГ. Полученные данные позволили бы более наглядно показать роль РАГ в тяжести прогрессирования КАС, а также выявить возможную зависимость повышенного уровня выбранных маркеров фиброза от количества стенозирующих КА у больных с резистентной гипертензией, что обосновывает необходимость дальнейших исследований по данной тематике.

Трудности определения оптимальной диагностической тактики у пациентов с АГ, особенно при выраженных формах заболевания, хорошо известны. Клинически значимым результатом является обнаружение макрососудистой формы ИБС, с наличием обструктивных атеросклеротических бляшек, поскольку это предоставляет возможность проведения эффек-

тивной реваскуляризации. Вместе с тем известно, что при проведении ангиографии у значительного числа пациентов с симптомами и признаками ишемии миокарда не определяют наличие стенозирующего изменения КА [15]. В нашем исследовании доля таких больных составила 50%. Наиболее частой причиной этого является АГ, при этом ангиографическое подтверждение микрососудистой формы коронарной патологии не оказывает существенного влияния на тактику последующего терапевтического лечения. В связи с этим клиническая значимость выявления повышенного уровня липокалина и ММП-2 при РАГ с симптомами и признаками ишемии миокарда заключается в возможности прогнозирования обструктивного характера поражения КА.

Литература/References

1. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880. doi:10.3390/jcm9092880.
2. Zhou W, Brown J, Bajaj N, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a sub-clinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2366-75. doi:10.1093/eurheartj/ehaa191.
3. Mehta PK, Quesada O, Al-Badri A, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2022;348:1-8. doi:10.1016/j.ijcard.2021.12.013.
4. Schulman-Marcus J, Hartaigh B, Gransar H, et al. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):364-72. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.010.
5. Nakanishi R, Baskaran L, Gransar H, et al. The relationship of hypertension to coronary atherosclerosis and cardiac events in patients with coronary CT angiography. *Hypertension*. 2017;70(2):293-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09402.
6. Zhang JX, Dong HZ, Chen BW, et al. Characteristics of coronary arterial lesions in patients with coronary heart disease and hypertension. *Springerplus*. 2016;5(1):1208. doi:10.1186/s40064-016-2828-7.
7. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J*. 2018;39(11):934-41. doi:10.1093/eurheartj/ehx774.
8. Berge CA, Eskerud I, Almeland EB, et al. Relationship between hypertension and non-obstructive coronary artery disease in chronic coronary syndrome (the NORIC registry). *PLoS One*. 2022;17(1):e0262290. doi:10.1371/journal.pone.0262290.
9. Falkovskaya AY, Zyubanova IV, Manukyan MA, et al. Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):14-22. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Манукян М.А. и др. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):14-22. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22.
10. Pakhtusov NN, Yusupova AO, Zhananov KA, et al. Evaluation of fibrosis markers as a potential method for diagnosing non-obstructive coronary artery disease in patients with stable coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;8(6):630-7. (In Russ.) Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Жбанов К.А. и др. Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;8(6):630-7. doi:10.20996/1819-6446-2022-11-01.
11. Cai Z, Gong Z, Li L, et al. Vascular extracellular matrix remodeling and hypertension. *Antioxid. Redox Signal*. 2020;34(10):765-83. doi:10.1089/ars.2020.8110.
12. Wang X, Khalil R. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002.
13. Gritsenko OV, Chumakova GA, Ponasenko AV, et al. Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (Literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):56-64. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Понасенко А.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):56-64. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64.
14. Kremastiotis G, Ishita Handa I, Jackson C, et al. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):23081. doi:10.1038/s41598-021-02508-4.
15. Fu B, Wei X, Lin Y, et al. Pathophysiologic Basis and Diagnostic Approaches for Ischemia With Non-obstructive Coronary Arteries: A Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:731059. doi:10.3389/fcvm.2022.731059.

Заключение

У больных с РАГ с симптомами и признаками ишемии миокарда частота выявления обструктивного КАС по данным коронароангиографии составляет 50%. Наличие у данной категории пациентов СД свидетельствует о более частом обструктивном поражении коронарного русла. Повышение уровня ММП-2 и липокалина у этой категории больных ассоциируется с более тяжелым поражением КА и может рассматриваться в качестве косвенного показателя обструктивного КАС.

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



Выбор сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени при метастазах в печени. Место искусственного кровообращения. Обзор литературы

Унгурян В. М.¹, Казанцев А. Н.^{1,2,3}, Белов Ю. В.³

Применение аппарата искусственного кровообращения и эндоваскулярных технологий в лечении метастазов увеальной меланомы в печень является высокоактуальным направлением. Увеальная меланома — редкое злокачественное новообразование, возникающее из увеального тракта глаза. Печень — является наиболее распространенным местом метастазирования и поражается в 70-90% случаев, являясь единственным местом метастазирования примерно в 50% случаев. Выживаемость колеблется от 2 до 3 мес. Данный обзор литературы описывает следующие способы лечения метастазов в печень увеальной меланомы с применением аппарата искусственного кровообращения: артериальный (артерио-кавальный), порталный (порто-кавальный), артерио-порто-кавальный, ретроградный артерио-портальный. Отдельное внимание уделяется эндоваскулярному способу лечения.

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net.

Ключевые слова: сосудистый доступ, сердечно-легочное шунтирование, изолированная химиоперфузия печени.

Отношения и деятельность: нет.

¹ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; ²Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева, Кострома; ³ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Унгурян В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596, Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, зав. отделением кардиохирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Белов Ю. В. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-9280-8845.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, УМ — увеальная меланома.

Рукопись получена 08.03.2023

Рецензия получена 06.04.2023

Принята к публикации 07.04.2023



Для цитирования: Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В. Выбор сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени при метастазах в печени. Место искусственного кровообращения. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5393. doi:10.15829/1560-4071-2023-5393. EDN YADTSI

Vascular access for isolated hepatic perfusion in liver metastases. Place of artificial circulation. Literature review

Unguryan V. M.¹, Kazantsev A. N.^{1,2,3}, Belov Y. V.³

The use of an artificial circulation and endovascular technologies in the treatment of liver metastases of uveal melanoma is a highly relevant area. Uveal melanoma is a rare cancer from the uveal tract of the eye. The liver is the most common site of metastasis and is affected in 70-90% of cases, being the only site of metastasis in about 50% of cases. Survival ranges from two to three months. This literature review describes the following methods of treatment of liver metastases of uveal melanoma using a heart-lung machine: arterial (arterio-caval), portal (porto-caval), arterio-portal-caval, retrograde arterio-portal. Special attention is paid to the endovascular method of treatment.

Literature sources were searched in the following electronic libraries: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net.

Keywords: vascular access, cardiopulmonary bypass, isolated hepatic perfusion.

Relationships and Activities: none.

¹Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma; ²E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; ³B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Belov Y. V. ORCID: 0000-0002-9280-8845.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 08.03.2023 **Revision Received:** 06.04.2023 **Accepted:** 07.04.2023

For citation: Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Y. V. Vascular access for isolated hepatic perfusion in liver metastases. Place of artificial circulation. Literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5393. doi:10.15829/1560-4071-2023-5393. EDN YADTSI

Увеальная меланома (УМ) — редкое злокачественное новообразование, которое развивается из увеального тракта глаза. Она биологически отличается от кожной меланомы с различиями в клинической картине, реакции на лечение и профиле мутации [1].

УМ является наиболее распространенным первичным внутриглазным злокачественным новообразованием у взрослых, при этом ежегодная заболеваемость составляет 5,2 случая на 1 млн населения. У мужчин заболеваемость выше по сравнению с жен-

Ключевые моменты

- Методы изолированного лечения метастазов печени с применением аппарата искусственного кровообращения продлевают продолжительность жизни более чем на 12 мес.
- Гибридные технологии лечения метастазов печени отличаются низкой травматичностью, возможностью повторного применения.
- Гибридные технологии лечения метастазов печени не получают широкого распространения из-за своей дороговизны.

Key messages

- Isolated treatment of liver metastases using a heart-lung machine prolong life expectancy by more than 12 months.
- Hybrid technologies for the treatment of liver metastases are characterized by low invasiveness and the possibility of repeated use.
- Hybrid technologies for the treatment of liver metastases are not widely used because of their high cost.

щинами: 6,0 на 1 млн населения против 4,5, соответственно [2, 3]. Средний возраст при постановке диагноза составляет 62 года с пиковым возрастом от 70 до 79 лет [2, 4]. Большинство опухолей УМ встречается в европеоидной популяции (98%), причем редкие случаи встречаются среди других рас и этнических групп [2, 5].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно лечения метастазов в печень УМ [6]. Однако регионарный метод лечения в объеме изолированной химиоперфузии печени с применением аппарата искусственного кровообращения или эндоваскулярных технологий является многообещающим, поскольку позволяет целенаправленно воздействовать на пораженную ткань печени без системного распределения химиотерапевтического препарата [7-11]. Но из-за технической сложности и высокой ресурсоемкости изолированная химиоперфузия печени для лечения метастазов в печень УМ проводится в единичных клиниках с глобальным кумулятивным опытом не более 300 процедур [12, 13]. Сущность способа заключается в обеспечении в тканях, ограниченных печенью, локальной концентрации химического агента, кратной допустимой для системной химиотерапии. При этом исключается характерная для такой концентрации системная токсичность. Кроме того, благодаря возможности проведения операции в условиях регионарной гипертермии и гипероксии усиливается цитотоксическое действие на опухолевые клетки, что недостижимо при других вариантах локальной терапии. Применение данного метода позволяет добиться увеличения медианной общей выживаемости у пациентов с нерезектабельными опухолями печени, в то время как в некоторых случаях описана полная регрессия опухоли и стабильная ремиссия [12, 14].

В настоящее время существует несколько способов подключения аппарата искусственного кровообращения к сосудам печени для выполнения изолированной химиоперфузии. В обзоре литературы

описываются существующие сосудистые доступы для осуществления изолированной химиоперфузии печени.

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net.

Обзор сосудистых доступов подключения аппарата искусственного кровообращения для осуществления изолированной химиоперфузии печени

1. Артериальный (артерио-кавальный) сосудистый доступ, при котором цитостатический перфузионный раствор поступает в собственную печеночную артерию, а сток забирается из нижней полой вены печени, при этом перекрывается кровоток через воротную вену. Фактически, этот способ был использован для проведения наибольшего количества изолированных химиоперфузий печени, которые известны из доступной литературы [13, 15, 16]. Этот вариант основан на исследованиях, которые показали, что метастазы колоректального рака в печень снабжаются кровью в основном из артериального ложа печени, а гепатоциты промываются в основном портальной кровью [16, 17]. Таким образом, предполагается, что при артериальной перфузии реализуется противоопухолевый эффект изолированной химиоперфузии печени и снижается тяжесть токсического воздействия на гепатоциты (рис. 1).

2. Портальный (порто-кавальный) сосудистый доступ, при котором цитостатический перфузионный раствор подается только в воротную вену, сток забирается из печеночного участка нижней полой вены и кровоток через печеночную артерию блокируется [18]. Его использование может быть недостаточно эффективным, учитывая, что, по мнению большинства исследователей, метастазы в печень поставляются в основном из артериального ложа [16, 17]. Кроме того, метод ограничен его нефизиологическим характером, т.к. желчная сеть печени снабжается главным образом артериальной кровью и есть риск ее ишемического повреждения, однако метод

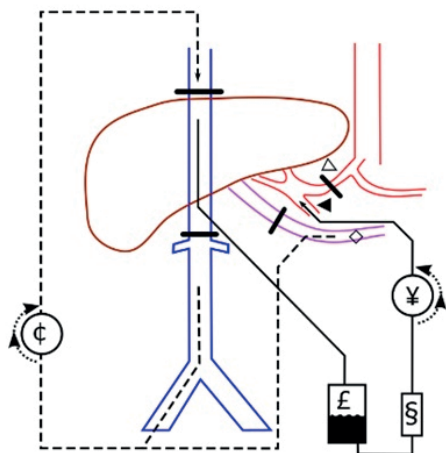


Рис. 1. Схема артерио-кавальной изолированной химиоперфузии печени.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, ф — центробежный насос круговой циркуляции, £ — кардиотом, § — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, Δ — чревная культя гастродуоденальной артерии, Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

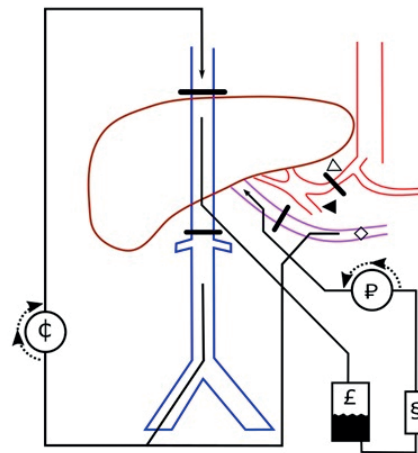


Рис. 2. Схема портальной изолированной химиоперфузии печени.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, ф — центробежный насос круговой циркуляции, Р — роликовая помпа для доставки в воротную вену, £ — кардиотом, § — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, Δ — гастродуоденальная артерия (перевязана или пережата), Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

может использоваться, когда артериальное кровоснабжение к печени уменьшено [18–20] (рис. 2).

3. Артерио-порто-кавальный сосудистый доступ, при котором цитостатический перфузионный раствор поступает в печеночную артерию и воротную вену, сток забирается из печеночной нижней полый вены [18, 21, 22] (рис. 3).

Медленно в печеночную артерию доставляли концентрированный цитостатический агент с помощью дозатора, который принимал участие в кава-портальной циркуляции перфузионного раствора. Попадая в сток, цитостатическое средство забирали из печеночного отдела нижней полый вены и подавали для перфузии в печень через воротную вену, смешивая в печеночных ацинусах новую порцию цитостатиков, вводимых в печеночную артерию [22, 23]. Авторы утверждают, что этот метод уменьшает вызванное гипоксией повреждение печени и сообщают о более высокой максимальной переносимой дозе цитостатика по сравнению с другими доступами [22, 23]. Это показало значительную разницу в частоте ответа опухоли (62% vs 33%), времени до прогрессирования (7,7 мес. (95% доверительный интервал (ДИ): 6,1–9,4) vs 3,6 мес. (95% ДИ: 2,9–4,3) и выживаемости (32,7 мес. (95% ДИ: 22,9–35,8) vs 8,6 мес. (95% ДИ: 7,7–9,5) между пациентами, перфузируемыми через артерию и воротную вену, и пациентами, перфузируемыми только через воротную вену (перфузия через артерию у этих пациентов планировалась, но не проводилась по ряду причин, не указанных авторами публикации) [24].

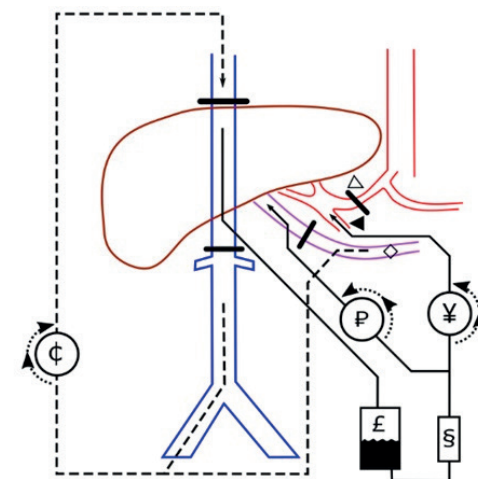


Рис. 3. Схема артерио-порто-кавальной изолированной химиоперфузии печени.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, ф — центробежный насос круговой циркуляции, Р — роликовая помпа для доставки в воротную вену, £ — кардиотом, § — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, Δ — чревная культя гастродуоденальной артерии, Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

4. Ретроградный артерио-портальный сосудистый доступ, при котором цитостатический раствор поступает в печеночную артерию, а сток забирается из воротной вены, кровоток через печеночный участок нижней полый вены прекращается, а есте-

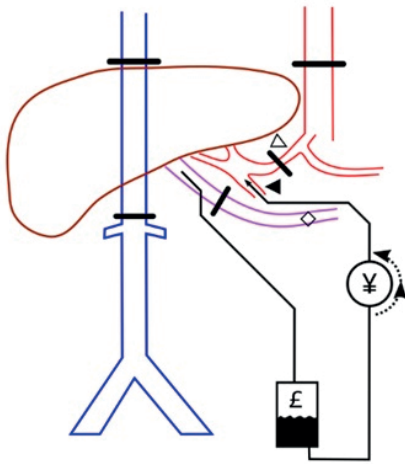


Рис. 4. Схема артерио-портальной ретроградной изолированной химиоперфузии печени в гипоксическом варианте. Оксигенатор не используется.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, Ф — центробежный насос круговой циркуляции, Р — роликовая помпа для доставки в воротную вену, У — роликовая помпа питает гастродуоденальную артерию, Е — кардиотом, З — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, Δ — чревная культя гастродуоденальной артерии, Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

ственный венозный дренаж печени заменяется портальным дренажем. Этот вариант доступа к сосудам для изолированной химиоперфузии печени изучали в режиме однопроводной перфузии у крыс и свиней. Рациональность этого метода основана на данных о том, что опухоли печени преимущественно снабжаются кровью из артериального ложа печени, а печеночные артериолы сливаются с венулами воротной вены в пределах 1-й зоны печеночных синусоид [16, 25-27]. Таким образом, реверсирование кровотока через синусоиды из 3-й в 1-ю зону позволяет сохранить действие цитостатика на опухолевую ткань, значительно уменьшив воздействие на паренхиму печени [24, 28]. Для этого в нижнюю полую вену подавали основной перфузионный раствор (гелофузин, кристаллоиды и промытые эритроциты человека), в печеночную артерию подавали смесь основного раствора с цитостатическим агентом (мелфаланом), а из воротной вены брали сток; после чего он не использовался повторно, а был утилизирован [24, 28]. Этот способ значительно отличается от перфузии с рециркуляцией перфузионного раствора и требует большого количества раствора для постоянной подачи в нижнюю полую вену в течение всего периода перфузии, что в клинической практике может быть трудно осуществимо. Эти исследования показали одинаковую концентрацию цитостатика в опухоли при ретроградной и обычной артериальной изолированной химиоперфузии печени с рециркуляцией, в то же

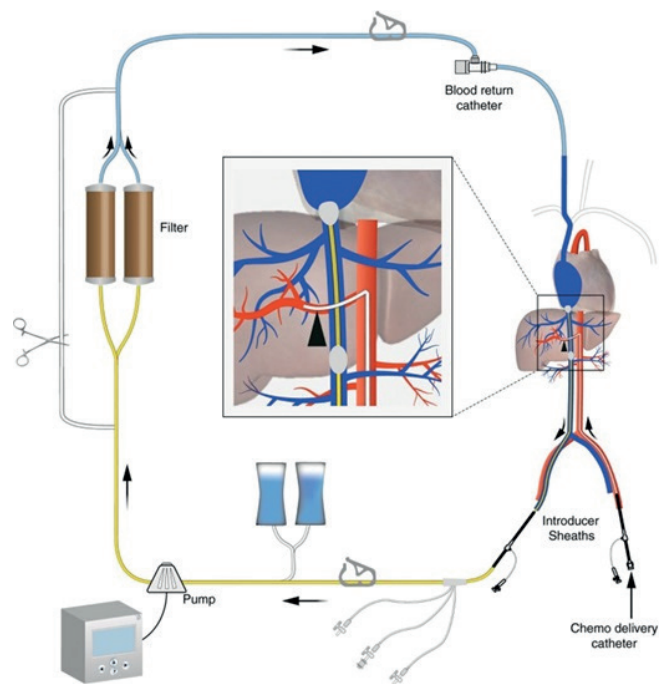


Рис. 5. Схематическое изображение чрескожной техники изолированной химиоперфузии.

Примечание: химиотерапия вводится через катетер, вставленный в печеночную артерию. Возврат венозной крови осуществляется через отверстие катетера между двумя баллонами. Экстракорпоральная система с углеводными фильтрами перфузирует и очищает кровь от химиопрепаратов для дальнейшего возврата в яремную вену.

время при ретроградной изолированной химиоперфузии печени концентрация цитостатика в ткани печени снижалась на 80% [24, 28].

Возможно, терминологически было бы правильнее назвать этот метод лечения "массивной артериопортальной ретроградной инфузией в собственную печеночную артерию". Другой ретроградный артериопортальный метод перфузии применялся у 24 пациентов в варианте гипоксической ретроградной артериопортальной изолированной химиоперфузии печени, при этом процедура не сопровождалась шунтированием кавал-кавального кровообращения, а производилась на пережатой аорте непосредственно под диафрагмой. Процедура длилась 25 мин [20, 29]. Авторы сообщают об отсутствии отличий от общепринятой методики по основным параметрам, а также о снижении кровопотери, заболеваемости и нулевой смертности в сериях [20, 29] (рис. 4).

Эндоваскулярный чрескожный доступ

Процедуру проводят под общим наркозом командой, состоящей из интервенционного рентгенолога, анестезиолога и перфузиолога. Канюлю помещают в лучевую артерию для непрерывного контроля артериального давления. Проводят катетеризацию левой

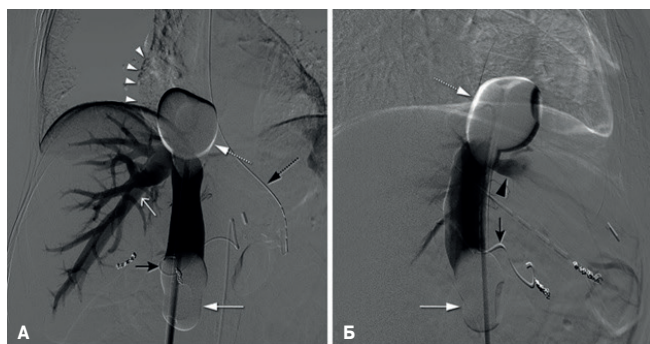


Рис. 6. Венография в задне-переднем (А) и боковом (Б) положениях при ретроградном введении контрастного вещества в боковое отверстие между баллонами.

Примечание: верхний баллон препятствует попаданию венозной крови в правое предсердие. Нижний баллон препятствует ретроградному току крови в инфраренальную нижнюю полую вену.

яремой вены для контроля центрального венозного давления и инфузии симпатомиметиков. Доступ к правой яремной вене осуществляется с помощью 10 Fr катюли, правой общей бедренной вены 18 Fr и правой общей бедренной артерии 5 Fr (рис. 5).

Затем гепарин вводят в дозе 300 МЕ/кг. После ангиографии кончик катетера помещают в место предполагаемой инфузии, в правую и левую печеночные артерии раздельно. У большинства пациентов калибр этих сосудов таков, что 60% дозы должно быть доставлено в правую и 40% в левую печеночные артерии. Однако недостатком этого подхода является задержка в продолжительности процедуры. После размещения инфузионного катетера в печеночной артерии в правую бедренную вену помещают двойной баллонный катетер 16 Fr (Isfuse Isolation Aspiration Catheter, Delcath Systems Inc, США) так, чтобы его кончик находился при входе в правое предсердие. Затем катетер подключают к экстракорпоральной циркуляционной системе, состоящей из центробежного насоса и двух фильтров. Венозный возврат осуществляется в правую яремную вену. Затем баллон надувают в правом предсердии и в нижней полой вене ниже печеночных вен и выше почечных вен (рис. 6). Центробежный насос используется для достижения скорости потока от 0,4 до 0,7 л/мин. Расход не должен превышать 0,8 л/мин. Давление на насос не должно превышать 250 мм рт.ст. Далее к цепи подключаются гемофильтры. После стабилизации гемодинамики целевая скорость перфузии — 0,4 л/мин. До и во время инфузии химиотерапевтического препарата проводят ангиографию и при спазме печеночной артерии вводят 100–200 мкг нитроглицерина. После инфузии химиотерапевтического препарата проводят экстракорпоральную фильтрацию в течение 30 мин. В конце процедуры действие гепарина нейтрализуют введением про-

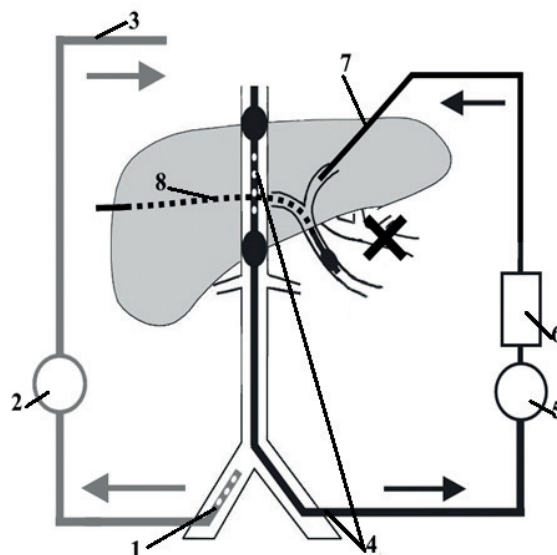


Рис. 7. Схема изолированной гипертермической эндоваскулярной химиоперфузии печени при редукции артериального кровотока печени.

Примечание: 1 — канюля в правой бедренной вене; 2 — насос обходного контура; 3 — магистраль к канюле в правой яремной вене; 4 — баллонные катетеры в нижней полой вене, один из которых с перфорированным участком; 5 — насос перфузионного контура; 6 — оксигенатор с теплообменником; 7 — катетер для подачи перфузата, проведенный чрескожно-чреспеченочно в долевую ветвь воротной вены; 8 — чрескожный-чреспеченочный катетер с баллоном для окклюзии воротной вены в ее устье.

таминсульфата. Все катетеры остаются на месте до тех пор, пока система свертывания крови не придет в норму.

Основным преимуществом чрескожной перфузии печени является то, что она может повторяться у пациентов с частичным ответом или стабильным заболеванием после терапии [30–32]. Этот тип лечения часто обеспечивает контроль опухоли, но эта сложная процедура имеет присущие и специфические риски, и выживаемость аналогична другим методам лечения печени [30–32]. Кроме того, стоимость и наличие расходных материалов не позволяют использовать их в обычной практике.

Новый эндоваскулярный доступ для лечения метастазов печени

Мы разработали новый эндоваскулярный способ для лечения метастазов УМ в печени. Особенность его заключается в том, что в правую яремную вену и в правую бедренную вену пункционно чрескожно устанавливают канюлю, затем также через левую бедренную вену устанавливают "заборный" баллонный катетер, который располагают в супраренальном отделе нижней полой вены, таким образом, чтобы баллон находился непосредственно над почечными венами, а перфорированный участок катетера — над баллоном и, соответственно, на уровне печеночных

вен. Через левую яремную вену устанавливают второй баллонный катетер, который располагают выше печеночных вен и ниже правого предсердия. Затем чрескожно пункционно устанавливают катетер в левую бедренную артерию и проводят ангиографию ветвей чревного ствола. Оценивают кровоснабжение печени, наличие непеченочных ветвей собственной печеночной артерии. Последние — эмболизируются, в собственную печеночную артерию устанавливают "подающий" баллонный катетер, ограничивают отток крови по печеночным артериям, проводят катетеризацию ветвей воротной вены: через правую или левую долевую ветвь воротной вены, в которую устанавливают "подающий" катетер. Далее для окклюзии воротного притока крови к печени чрескожно-чреспеченочно устанавливают через левую или правую долевую ветвь воротной вены окклюдированный баллонный катетер в устье воротной вены. Затем системно вводят гепарин натрия с расчётом 100 МЕ/кг массы тела, бедренную и яремную канюли соединяют магистральями с центрифужным насосом, формируют обходной контур — из инфраренального отдела нижней полой вены в бассейн верхней полой вены — яремную вену с объемной скоростью в пределах 1-2 л/мин. Далее выполняют сосудистую изоляцию печени путем раздувания "подающего" баллона катетера собственной печеночной артерии, баллона окклюдированного катетера в воротной вене, баллонов нижней полой вены, формируют перфузионный контур — кровь из позадипеченочного отдела нижней полой вены по каналу "заборного" катетера направляют последовательно в кардиотом, оксигенатор с теплообменником, центрифужный насос и затем в "подающий" катетер — в сосудистое русло печени с объемной скоростью потока в перфузионном контуре 0,5-1,2 л/мин (рис. 7). Длительность изолированной перфузии печени составляет 30 мин, далее печень отмывают от химиоперфузата физиологическим

раствором хлорида натрия 1500 мл и 300 мл донорской эритроцитарной массы, сосудистую изоляцию печени снимают, параллельное кровообращение по обходному контуру останавливают, производят нейтрализацию гепарина натрия раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина натрия и после достижения нормокоагуляции по данным активированного времени свертывания крови производят деканюляцию и удаление эндоваскулярных катетеров.

Разработанный способ позволяет эффективно увеличивать общую выживаемость у больных с нерезектабельными метастазами и первичными опухолями печени и является безопасным — за счет уменьшения количества хирургических манипуляций в брюшинном пространстве и замены этой группы оперативных приемов на пункционное чрескожное введение эндоваскулярного двухбаллонного катетера через бедренную вену в нижнюю полую вену.

Заключение

Применение искусственного кровообращения и эндоваскулярных технологий для изолированной химиоперфузии печени имеет высокую актуальность. Наиболее оптимальным сосудистым доступом для изолированной химиоперфузии печени является классический артериальный (артерио-кавальный) подход, имеющий минимальное количество технических трудностей, высокую эффективность и физиологию процесса. Однако чрескожный доступ к сосудам для химиоперфузии печени имеет высокую перспективу, но высокая стоимость расходных материалов и обучение специальным эндоваскулярным навыкам не позволяют его рутинное использование.

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

Литература/References

1. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):109-40. doi:10.1007/s10555-017-9663-3.
2. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(3):145-51. doi:10.1159/000480640.
3. Zherko IYu, Naumenko LV, Zhilyaeva EP, et al. Treatment outcomes in patients with metastatic uveal melanoma: a retrospective monocenter study. *Issues of oncology.* 2022;68(2):224-31. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-2-224-231.
4. Ben-Shabat I, Belgrano V, Ny L, et al. Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1327-34. doi:10.1245/s10434-015-4982-5.
5. Ben-Shabat I, Belgrano V, Hansson C, Olofsson Bagge R. The effect of perfusate buffering on toxicity and response in isolated hepatic perfusion for uveal melanoma liver metastases. *Int J Hyperth.* 2017:1-17.
6. Nathan P, Cohen V, Coupland S, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2404-12. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.013.
7. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2020;22(4):497-505. doi:10.1016/j.hpb.2019.11.002.
8. Yang XY, Xie F, Tao R, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):602-6. doi:10.1016/s1499-3872(13)60095-8.
9. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):706-12. doi:10.1016/j.ejso.2016.02.019.
10. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1192-7. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.016.
11. Gonsalves CF, Eschelman DJ, Adamo RD, et al. A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis. *Radiology.* 2019;293(1):223-31. doi:10.1148/radiol.2019190199.
12. Bethlehem MS, Katsarelis D, Olofsson Bagge R. Meta-Analysis of Isolated Hepatic Perfusion and Percutaneous Hepatic Perfusion as a Treatment for Uveal Melanoma Liver Metastases. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4726. doi:10.3390/cancers13184726.
13. Reddy SK, Kesmodel SB, Alexander HR Jr. Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(4):180-94. doi:10.1177/1758834014529175.

14. Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):466-72. doi:10.1245/s10434-013-3304-z.
15. Oldhafer KJ, Lang H, Freker M, et al. First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis. *Surgery*. 1998;123(6):622-31.
16. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol*. 1987;5(11):1836-40. doi:10.1200/JCO.1987.5.11.1836.
17. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969-77.
18. Facy O, Doussot A, Zinzindohoué F, et al. Isolated hepatic perfusion: principles and results. *J Visc Surg*. 2014;151(Suppl 1):S25-32. doi:10.1016/j.jvisurg.2013.12.006.
19. Shaji Mathew J, Kumar KYS, Nair K, et al. Antegrade Hepatic Artery and Portal Vein Perfusion Versus Portal Vein Perfusion Alone in Living Donor Liver Transplantation: A Randomized Trial. *Liver Transpl*. 2019;25(9):1353-62. doi:10.1002/lt.25455.
20. Verhoef C, de Wilt JH, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with retrograde outflow in patients with irresectable liver metastases; a new simplified technique in isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1367-74. doi:10.1245/s10434-007-9714-z.
21. Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg*. 2003;90(11):1391-7. doi:10.1002/bjs.4308.
22. van Iersel LB, Hoekman EJ, Gelderblom H, et al. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1891-8. doi:10.1245/s10434-008-9881-6.
23. van Iersel LB, Verlaan MR, Vahrmeijer AL, et al. Hepatic artery infusion of high-dose melphalan at reduced flow during isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: a clinical and pharmacologic evaluation. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(7):874-81. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.022.
24. Rothbarth J, Tollenaar RA, Schellens JH, et al. Isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: recent trends and perspectives. *Eur J Cancer*. 2004;40(12):1812-24. doi:10.1016/j.ejca.2004.04.009.
25. Wang LQ, Persson BG, Stenram U, Bengmark S. Influence of portal branch ligation on the outcome of repeat dearterializations of an experimental liver tumor in the rat. *J Surg Oncol*. 1994;55(4):229-34. doi:10.1002/jso.2930550406.
26. Watanabe Y, Püschel GP, Gardemann A, Jungermann K. Presinusoidal and proximal intrasinusoidal confluence of hepatic artery and portal vein in rat liver: functional evidence by orthograde and retrograde bivascular perfusion. *Hepatology*. 1994;19(5):1198-207.
27. Fu X, Sluka JP, Clendenon SG, et al. Modeling of xenobiotic transport and metabolism in virtual hepatic lobule models. *PLoS One*. 2018;13(9):e0198060. doi:10.1371/journal.pone.0198060.
28. Rothbarth J, Sparidans RW, Beijnen JH, et al. Reduced liver uptake of arterially infused melphalan during retrograde rat liver perfusion with unaffected liver tumor uptake. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):736-40. doi:10.1124/jpet.102.037895.
29. van Etten B, de Wilt JH, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):539-45. doi:10.1016/j.ejso.2008.07.004.
30. Karydis I, Gangi A, Wheeler MJ, et al. Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: A safe and effective treatment modality in an orphan disease. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1170-8. doi:10.1002/jso.24956.
31. Artzner C, Mossakowski O, Heffernan G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):31. doi:10.1186/s40644-019-0218-4.
32. Vogl TJ, Koch SA, Lotz G, et al. Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion as a Treatment for Isolated Hepatic Metastases of Uveal Melanoma: Patient Outcome and Safety in a Multi-centre Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(6):864-72. doi:10.1007/s00270-017-1588-2.

Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса

Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Лутова В. О., Попова Е. А.

Цель. Оценить экономическую эффективность применения эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по всему спектру фракции выброса (ФВ) в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен анализ стоимости ведения ХСН, и построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет оценить затраты с позиции государства при ведении пациентов с ХСН по всему спектру ФВ при применении эмпаглифлозина.

Результаты. Учитывая прямые затраты на купирование неблагоприятных событий, а также непрямые затраты, потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 766 028 пациентам ХСН с низкой ФВ может составить 7,6-7,8 млрд руб. за год терапии, 5 790 280 пациентам с ХСН умеренно сниженной и сохранной ФВ — 27,6-29,6 млрд руб. за год терапии. Потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 664 960 пациентам с ХСН сразу после госпитализации по поводу обострения ХСН может составить 1,4-1,6 млрд руб. за год терапии, позволив предотвратить 69 438 смертельных исходов и 60 822 повторных обострений ХСН.

Заключение. Применение эмпаглифлозина является оптимальной схемой лечения пациентов с ХСН по всему спектру ФВ как в сочетании, так и без сахарного диабета 2 типа, как с точки зрения клинической эффективности лечения, так и с позиции экономической целесообразности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эмпаглифлозин, анализ влияния на бюджет, клинико-экономический анализ, стоимость болезней.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке ООО "Берингер Ингельхайм".

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Саласюк А. С.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Барыкина И. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-7061-6164, Лутова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
solarheart7@gmail.com

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВВП — внутренний валовый продукт, ДИ — доверительный интервал, ДС — дневной стационар, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, КД — коэффициент дифференциации, КЗ — коэффициент затратоемкости, КС — круглосуточный стационар, КСГ — клинико-статистическая группа, КСксг — коэффициент специфичности клинико-статистической группы, к которой отнесен данный случай госпитализации, КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента, КУСмо — коэффициент уровня медицинской организации, ЛЖ — левый желудочек, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ОМС — обязательное медицинское страхование, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российская Федерация, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, β -АБ — бета-адреноблокаторы.

Рукопись получена 29.05.2023

Рецензия получена 09.06.2023

Принята к публикации 23.06.2023



Для цитирования: Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Лутова В. О., Попова Е. А. Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5475. doi:10.15829/1560-4071-2023-5475. EDN PDHWAX

Clinical and economic analysis of empagliflozin therapy in patients with heart failure across the ejection fraction range

Nedogoda S. V., Salasyuk A. S., Barykina I. N., Lutova V. O., Popova E. A.

Aim. To evaluate the cost-effectiveness of empagliflozin therapy in patients with heart failure (HF) across the ejection fraction (EF) range in the Russian Federation.

Material and methods. An analysis of the cost of HF management was carried out and an analytical decision-making model was built in MS Excel, which makes it possible estimating the costs of HF management with empagliflozin from the state position.

Results. Taking into account the direct costs of adverse events, as well as indirect costs, the potential economic benefit of empagliflozin use for 766028 HF patients with low EF could be RUB 7.6-7.8 billion per year of therapy, while for 5790280 patients with HF with moderately reduced and preserved EF — RUB 27.6-29.6 billion per year of therapy. The potential economic benefit of empagliflozin for 664960 patients with HF immediately after hospitalization for an HF exacerbation

could be RUB 1.4-1.6 billion per year of therapy, allowing to prevent 69438 deaths and 60822 repeated exacerbations of HF.

Conclusion. Empagliflozin is the optimal regimen for the treatment of patients with HF across the entire EF range, both with and without type 2 diabetes, both in terms of clinical efficacy of treatment and economic feasibility.

Keywords: heart failure, empagliflozin, budget impact analysis, clinical economic analysis, cost of illness.

Relationships and Activities. The study was supported by ООО Boehringer Ingelheim.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Salasyuk A. S.* ORCID: 0000-0002-6611-9165, Barykina I. N. ORCID: 0000-0002-7061-6164, Lutova V. O. ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E. A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Corresponding author:
solarheart7@gmail.com

Received: 29.05.2023 Revision Received: 09.06.2023 Accepted: 23.06.2023

For citation: Nedogoda S. V., Salasyuk A. S., Barykina I. N., Lutova V. O., Popova E. A. Clinical and economic analysis of empagliflozin therapy in patients with heart failure across the ejection fraction range. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5475. doi:10.15829/1560-4071-2023-5475. EDN PDHWAX

Сердечная недостаточность (СН) — это серьезное сердечно-сосудистое осложнение. Данная патология не только ухудшает качество жизни, но и является прогрессирующим заболеванием, которое требует последующих госпитализаций и сопровождается снижением функции почек. Актуальность проблемы профилактики и лечения хронической СН (ХСН) обусловлена быстрым увеличением числа пациентов, а также распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к развитию ХСН [1].

Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации (РФ) варьирует в пределах 7–10% [2], при этом за 16 лет число пациентов с любым функциональным классом (ФК) ХСН увеличилось в 2 раза, а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК — в 3,4 раза [2]. После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50% и 10%, соответственно [3]. Смертность при ХСН остается достаточно высокой — среди пациентов с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [4].

Приоритетными задачами лечения ХСН считаются замедление прогрессирования ХСН и улучшение качества жизни пациентов, а также влияние на частоту госпитализаций и прогноз. Для выполнения поставленных задач в национальных и европейских рекомендациях указаны группы лекарственных препаратов, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН [4].

Выделяют 3 основных типа ХСН по величине фракции выброса (ФВ): со сниженной ФВ (ХСНнФВ), с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) (ХСНунФВ) и с сохраненной ФВ (ХСНсФВ).

Однако большая доказательная база по влиянию на прогноз пациентов и снижение частоты госпитализаций до недавнего времени была получена только для ХСНнФВ. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, базовая терапия ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторы (β-АБ) и альдостерона антагонисты (антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АМКР), которые рекомендуются для лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) и сниженной ФВ ЛЖ <40% для снижения госпитализации из-за СН и смерти. Сакубитрил/валсартан (АРНИ) рекомендуется применять вместо иАПФ/БРА у пациентов

с симптоматической СН со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную терапию иАПФ/БРА, β-АБ и АМКР для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [4]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) рекомендованы пациентам с ХСНнФВ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению ХСН [4].

Для лечения ХСНсФВ с классом ЕОК IB (УУР А, УДД 1) сегодня рекомендованы только петлевые диуретики для пациентов с застойными явлениями [4]. БРА, иАПФ, β-АБ и АМКР при ХСНсФВ представлены с классом ЕОК IIbV (УУР В, УДД 2) с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением СН [4]. Для пациентов с ХСНунФВ также нет лечения с уровнем рекомендаций I, т.к. они основаны на данных субанализов ранее выполненных исследований. Клинические рекомендации 2020г указывают, что при лечении пациентов с ХСНунФВ следует рассмотреть возможность использования терапевтических подходов, рекомендованных для пациентов с ХСНнФВ (УУР А, УДД 2) [4].

Однако, с учетом появившейся в последнее время доказательной базы, стало понятно, что применение иНГЛТ-2 открывает большие перспективы не только в плане улучшения гликемического контроля и в профилактике микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Они продемонстрировали положительные эффекты как при лечении пациентов с ХСНнФВ в исследованиях DAPA-HF [5], EMPEROR-Reduced [6], SOLOIST-WHF [7], так и при лечении пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ в исследованиях EMPEROR-Preserved [8] и DELIVER [9].

Стоит отметить, что впервые за многие годы удалось достичь результатов в лечении данной когорты пациентов.

Эмпаглифлозин — это пероральный сахароснижающий препарат из класса высокоселективных иНГЛТ-2, первым доказавший свои кардиопротективные свойства.

Применение эмпаглифлозина является инновационным подходом к управлению СД 2 типа. Кроме того, эмпаглифлозин имеет дополнительные преимущества в плане влияния на некоторые сердечно-со-

судистые факторы риска: артериальную гипертонию, ожирение и сосудистую эластичность [10].

Исследования серии EMPEROR последовательно продемонстрировали улучшение исходов ХСН при применении эмпаглифлозина.

Результаты исследования III фазы EMPEROR-Reduced с участием взрослых пациентов с ХСН и ФВ при наличии СД и без данного заболевания продемонстрировали, что прием эмпаглифлозина ассоциирован со значимым 25% снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, составляющих первичную конечную точку [6]. Результаты первичной конечной точки в подгруппах пациентов не зависели от наличия или отсутствия СД 2 типа. Анализ ключевых вторичных конечных точек исследования показал, что эмпаглифлозин снизил относительный риск первой и повторной госпитализаций по причине СН на 30%. Кроме того, скорость снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), показателя функции почек при приеме эмпаглифлозина была более медленной, чем в случае применения плацебо.

Абсолютное снижение риска, наблюдаемое в рамках поискового анализа первичной конечной точки EMPEROR-Reduced, соответствовало показателю NNT по лечению 19 пациентов в течение 16 мес. для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН. Дополнительный поисковый анализ показал, что эмпаглифлозин на 50% снизил относительный риск совокупной ренальной конечной точки, включая терминальную стадию поражения почек и значительное снижение почечной функции.

В EMPEROR-Reduced результаты по изучению эффективности были достигнуты в условиях простого режима дозирования приема препарата 1 раз в сут. без необходимости в титровании. Профиль безопасности был аналогичен ранее установленному профилю безопасности эмпаглифлозина.

Основным результатом исследования EMPEROR-Preserved является снижение риска подтвержденного случая сердечно-сосудистой катастрофы или подтвержденной госпитализации по причине ХСН на 21% на фоне лечения эмпаглифлозином (отношение рисков (ОР) 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,69-0,90), $p < 0,001$), показатель NNT для данной конечной точки составил 30 пациентов, пролеченных в течение 26,2 мес. [8]. Причем наблюдалась однородность полученного результата в анализе по подгруппам пациентов. Эмпаглифлозин на 27% снижал риск первой или повторных госпитализаций по причине ХСН (ОР 0,73 (95% ДИ: 0,61-0,88), $p < 0,001$). По вторичной конечной точке — угловой коэффициент изменения pСКФ по сравнению с исходным уровнем — получен также подтверждающий результат: +1,36 мл/мин/1,73 м² в год на эмпаглифлозине по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Таким образом,

исследование EMPEROR-Preserved является первым в мировой практике положительным исследованием у пациентов с ХСН и ФВ >40%. Подходы к лечению этой категории пациентов ранее были ограничены подбором диуретической терапии и влиянием на коморбидные состояния. Данные результаты подтверждают, что изученная популяция пациентов имеет высокий риск сердечно-сосудистых катастроф и госпитализаций по причине ХСН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. способно кардинально изменить траекторию течения заболевания. Нефропротективный эффект препарата эмпаглифлозин у пациентов с ХСН, полученный в исследовании EMPEROR-Reduced, успешно подтвержден в популяции пациентов с ХСН и ФВ и ХСН с ФВ. Результаты исследования EMPEROR-Preserved дополняют программу исследований эмпаглифлозина и вместе с результатами EMPEROR-Reduced свидетельствуют о положительном влиянии препарата при ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved являлись родственными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) с почти идентичными протоколами, исследователями и конечными точками, разделенными критерием ФВ 40%, вследствие этого стало возможным проведение совмещенного анализа. EMPEROR-Pooled представляет собой проспективно спланированный объединенный анализ EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved на уровне отдельных пациентов с оценкой влияния эмпаглифлозина на исходы почечной и СН по всему спектру ФВ. Статистический план EMPEROR-Pooled был заранее определен до включения пациентов в оба РКИ. Общее количество пациентов, включенных в объединенный анализ, составило 9718 человек.

EMPEROR-Pooled продемонстрировал согласованное влияние эмпаглифлозина на снижение числа исходов СН в группах EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced [11]. Снижение риска примерно на 30% сохранялось до ФВ 65%, кроме того, продемонстрировано значительное сокращение времени до первой госпитализации по поводу ХСН и общего числа госпитализаций (первой и повторной) по поводу ХСН среди пациентов с ФВ <65%. Примечательно, что пациенты с ФВ ≥65% имели некоторые необычные клинические особенности. В группе преобладали пожилые женщины с гипертензией без ишемической болезни сердца, у которых был низкий уровень натрийуретических пептидов даже несмотря на то, что часто присутствовала мерцательная аритмия.

Что касается почечных исходов, EMPEROR-Reduced, но не EMPEROR-Preserved продемонстрировал более низкую предполагаемую кумулятивную частоту основных почечных исходов при применении эмпаглифлозина, что свидетельствует о различиях в почечных эффектах препарата при ФВ

Таблица 1

Основные сердечно-сосудистые и почечные исходы в РКИ эмпаглифлозина при ХСН

	EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved		EMPULSE	
	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо
Госпитализации по поводу ХСН	19,40%	24,70%	8,80%	11,80%	10,60%	14,70%
Общее число (первичных и повторных) госпитализаций по поводу ХСН	20,83%	29,62%	13,58%	18,09%	НД	НД
Композитная почечная точка	1,60%	3,10%	РНД	РНД	НД	НД
Количество госпитализаций по любой причине	73,22%	84,10%	85,62%	92,58%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства	6,22%	9,96%	1,50%	2,40%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей терапии в ОРИТ	6,33%	9,16%	2,90%	3,90%	НД	НД
Общее количество (первичных и повторных) экстренных посещений при обострении ХСН, требующем в/в терапии	9,88%	13,98%	5,00%	9,50%	НД	НД
Смерть по любой причине	РНД	РНД	РНД	РНД	4,20%	8,30%

Сокращения: НД — нет данных, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РНД — разница не достоверна, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

<40% и ≥40% [12]. После этих результатов исследователи пересмотрели определение, используемое для основных почечных событий в исследованиях EMPEROR. Случаи почечной смерти не учитывались, а устойчивое снижение рСКФ определялось при пороговом значении 40%. Более традиционное определение серьезных почечных событий включает почечную смерть и устойчивое снижение рСКФ на 50% или более. С этим новым определением влияние эмпаглифлозина на почечные исходы в исследовании EMPEROR-Preserved оставалось незначительным, но теперь выяснилось, что ФВ влияет на эффект эмпаглифлозина на почечные исходы (Р для тренда = 0,02).

Отдельный интерес представляют результаты РКИ EMPULSE [13], в котором 530 пациентов с первичным диагнозом острой *de novo* или декомпенсированной ХСН независимо от ФВ (среднее время от госпитализации до рандомизации — 3 дня) были рандомизированы для приема эмпаглифлозина 10 мг 1 раз в сут. или плацебо. Первичной конечной точкой была клиническая польза, определяемая как иерархическая комбинация смерти от любой причины, количества эпизодов ХСН и времени до первого эпизода ХСН, или 5-балльная или более разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в опроснике KCCQ-TSS. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, было клиническое преимущество по сравнению с плацебо (стратифицированный коэффициент выигрыша 1,36; 95% ДИ: 1,09-1,68; Р=0,0054), что соответствовало первичной конечной точке. Клиническая польза наблюдалась как при острой *de novo*, так и при декомпенсированной ХСН независимо от ФВ или наличия или отсутствия СД. Эти результаты показывают, что начало лечения эмпаглифлозином у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, хорошо переносится и приводит

к значительному клиническому улучшению в течение 90 дней после начала лечения.

Учитывая вышеизложенное, проведение оценки клинико-экономической эффективности применения эмпаглифлозина в условиях реальной клинической практики в РФ для лечения ХСН по всему спектру ФВ является актуальным, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет оценить затраты при ведении пациентов с ХСН по всему спектру ФВ при применении эмпаглифлозина.

В ходе исследования было определено количество больных ХСН. Распространенность клинически выраженной ХСН в общей популяции РФ составляет в среднем 4,5% [4]. С учетом общей численности населения на 2022г количество пациентов с ХСН в РФ составляет ~6,6 млн человек. При этом процент пациентов с ХСНнФВ (ФВ <40%), по данным фармакоэпидемиологического исследования "Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ", включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) в 10 регионах РФ [14], составляет 11,6%. С учетом этого, количество пациентов с ХСНнФВ (ФВ <40%) составит ~766 028 человек, количество пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ — 5 790 280 человек.

Отдельно рассчитали количество госпитализаций ХСН в течение года (на основании численности пациентов и результатов исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved (группа плацебо)) для оценки потенциального эффекта применения

Таблица 2

Одногодичная вероятность наступления событий при применении эмпаглифлозина у пациентов с ХСН

	EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved		EMPULSE	
	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо
Госпитализации по поводу ХСН	14,93%	19,17%	4,14%	5,60%	27,53%	36,68%
Общее число (первичных и повторных) госпитализаций по поводу ХСН	16,07%	23,16%	6,48%	8,75%	НД	НД
Композитная почечная точка	1,20%	2,33%	РНД	РНД	НД	НД
Количество госпитализаций по любой причине	62,77%	74,82%	58,92%	69,67%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства	4,70%	7,57%	0,69%	1,11%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей терапии в ОРИТ	4,79%	6,95%	1,34%	1,81%	НД	НД
Общее количество (первичных и повторных) экстренных посещений при обострении ХСН, требующем в/в терапии	7,51%	10,68%	2,33%	4,48%	НД	НД
Смерть по любой причине	РНД	РНД	РНД	РНД	11,60%	22,04%

Сокращения: НД — нет данных, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РНД — разница не достоверна, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

эмпаглифлозина у пациентов во время госпитализации по поводу ХСН на основании результатов РКИ EMPULSE. Число пациентов с ХСН и госпитализацией (ФВ <40%) составило 477 287 пациентов в год, ФВ ≥40% — 187 673 пациентов в год, всего — 664 960 госпитализаций в год по причине ХСН.

Затем произвели экстраполяцию имеющихся данных о клинической эффективности эмпаглифлозина на реальную когорту больных ХСН по всему спектру ФВ, получив таким образом численное выражение количества предотвращенных случаев сердечно-сосудистых катастроф при использовании эмпаглифлозина.

Анализ клинической эффективности эмпаглифлозина при ХСН по всей ФВ ЛЖ

Эмпаглифлозин — это первый препарат для лечения СД 2 типа, который доказал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности от них, что было продемонстрировано в опубликованных результатах исследования EMPA-REG OUTCOME [10]. Результаты РКИ EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved и EMPULSE продемонстрировали, что прием эмпаглифлозина ассоциирован со значимым снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, составляющих первичную конечную точку.

Данные об эффективности эмпаглифлозина в сравнении с плацебо представлены в таблице 1.

Поскольку длительность РКИ EMPEROR-Reduced составляла 16 мес. (1,33 года), EMPEROR-Preserved 26,2 мес. (2,18 года) — а результаты о клинической эффективности представлены за соответствующий период, для расчета одногодичной вероятности наступления событий были использованы нижеуказанные формулы с промежуточным расчетом частоты событий (табл. 2) [15]:

$$p = 1 - \exp^{-\lambda t},$$

$$\lambda = -\frac{1}{t} \ln(1 - p),$$

где p — вероятность наступления события, t — время наступления события, λ — частота событий.

Далее были рассчитаны прямые и непрямые медицинские затраты на ведение пациентов с ХСН.

В модели были учтены прямые и непрямые медицинские затраты на всю когорту пациентов.

Расчет прямых затрат

В анализ были включены следующие прямые затраты:

- Госпитализация по поводу ХСН, включая требующих в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства, или госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- Госпитализация по поводу ухудшения функции почек;
- Госпитализация по любой причине, за исключением ХСН и ухудшения почечной функции.

Для расчета затрат системы обязательного медицинского страхования (ОМС) были использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистической группе (КСГ), и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (КС) (41 858,10 руб.) или в дневной стационар (ДС) (25 780,50 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2022г № 2497 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов"¹ (табл. 1).

¹ Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022г № 2497 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов". <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cwl2X7ugkeKRrRGjb.pdf>.

Таблица 3

Значения базовой ставки,
применяемые при расчете прямых затрат

	ДС	КС
Тариф расчетный, ПГГ 2023, руб.	16 757,33	25 114,86
Медианный тариф, 2023, руб.	15 029,11	25 968,50

Сокращения: ДС — дневной стационар, КС — круглосуточный стационар, ПГГ — программа государственных гарантий.

При этом производили расчет стоимости госпитализации по 2 сценариям: "Тариф расчетный, ПГГ 2023" и "Медианный тариф, 2023".

• "Тариф расчетный, ПГГ 2023" рассчитывали с учетом того, что средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на один случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах ОМС и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь. В соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинко-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России от 29 декабря 2018г № 242-од², использовались поправочные коэффициенты "к", равные для КС 0,65 и для ДС 0,60 (65% и 60% от среднего норматива финансовых затрат, соответственно).

• Тариф "Медианный тариф, 2023" рассчитывался с учетом данных о величине базовых ставок в регионах по данным Фарм-компас, 2023.

Помимо этого, модель позволяет осуществлять расчет с использованием базовых ставок конкретно-го региона РФ.

Значения базовой ставки, использованные в анализе, представлены в таблице 3.

Расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, осуществлялся по формуле³:

$СС_{КСГ} = БС * КД * (КЗ_{КСГ} * КС_{КСГ} * КУСмо + КСЛП)$, где БС — размер базовой ставки без учета коэффициента дифференциации, руб., КЗ_{КСГ} — коэффициент относительной затратно-емкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации, КС_{КСГ} — коэффициент специфики КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации, КУСмо — коэффициент уровня медицинской организации, КД — коэффициент дифференциации, КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента.

В связи с наличием в структуре пациентов с ХСН лиц с СД 1 и 2 типов, а также пациентов старше 75 лет, учитывался КСЛП. Расчеты суммарного зна-

чения КСЛП (КСЛПсумм) при наличии нескольких критериев выполняются по формуле:

$КСЛП_{сумм} = КСЛП_1 + (КСЛП_2 - 1) + (КСЛП_n - 1)$.

При этом в соответствии с Рекомендациями суммарное значение КСЛП при наличии нескольких критериев не превышало 1,8, за исключением случаев сверхдлительной госпитализации.

Процент пациентов с СД и старше 75 лет определялся на основании фармакоэпидемиологического исследования "Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ", включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном ЛПУ в 10 регионах РФ [14].

КС_{КСГ}, КД и КУСмо были признаны равными 1, из-за наличия региональных особенностей расчета стоимости страховых случаев по КСГ. Это может быть рассмотрено как ограничение исследования.

КСГ, использованные для расчета прямых медицинских затрат, представлены в таблице 4.

Расчет стоимости госпитализации ХСН, потребовавшей пребывания в ОРИТ, рассчитывался с учетом средней длительности пребывания пациента с ХСН на койке в ОРИТ — от 1 до 2,9 сут. [14] и тарифом на услугу "Реанимация 1-ой категории сложности (до 24 часов включительно)" в г. Санкт-Петербурге на 2023г⁴.

Итоговые затраты, связанные с ХСН, представлены в таблице 5.

Расчет не прямых затрат

Были выделены следующие не прямые затраты, обусловленные осложнениями ХСН:

- расчет недополученного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте;
- выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности.

Процент трудоспособного населения, для которого производился расчет не прямых затрат, составил 20,4%, по данным фармакоэпидемиологического ис-

² Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России от 29 декабря 2018г. № 242-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.

³ Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 26.01.2023 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 31-2/И/2-1075 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-06/749) и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара. <https://www.foms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf>.

⁴ Закон Санкт-Петербурга "О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов" от 14.12.2022 № 737-121 и Генеральное тарифное соглашение <https://gmpb2.ru/obshchaya-informatsiya/informatsiya-dlya-patsientov/generalnoe-tarifnoe-soglasenie-na-2023-god>.

Таблица 4

КСГ, применяемые при лечении ХСН

№	КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль
128	st18.001	Почечная недостаточность	1,66	18	Нефрология (без диализа)
49	ds18.001	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	25	Сердечно-сосудистая хирургия
246	st25.004	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27	Терапия
263	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	27	Терапия
264	st27.009	Соматические заболевания, осложненные старческой астенией	1,5	38	Гериатрия
431	st38.001	Болезни системы кровообращения, взрослые	0,8	13	Кардиология
39	ds13.001	Болезни системы кровообращения с применением инвазивных методов	3,39	13	Кардиология
40	ds13.002	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,84	25	Сердечно-сосудистая хирургия

Сокращения: КЗ — коэффициент затратоемкости, КСГ — клинко-статистическая группа.

Таблица 5

Стоимость лечения 1 случая осложнения, руб.

Осложнение	Тариф расчетный, ПГГ 2023	Медианный тариф, 2023
Госпитализация по поводу ХСН	31 814,21	36 550,62
Экстренный визит при ухудшении состояния	35 442,41	33 708,87
Госпитализация по любой причине	26 347,17	30 269,66
Госпитализация ХСН с ОРИТ	18 140,70	18 140,70
Госпитализация ХСН с вмешательствами	165 401,68	165 401,68
Госпитализация по поводу ХБП	37 215,03	39 236,63

Сокращения: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПГГ — программа государственных гарантий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

следования "Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ", включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном ЛПУ в 10 регионах РФ [14].

Недополученный ВВП вследствие потерь из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте, которые несут государство и общество в целом как упущенную выгоду в производстве ВВП, рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сут., равный 2 865,24 руб./сут. (объем ВВП на душу населения в 2022г составлял 1 045 813,09 руб.⁵) (расчет недополученного ВВП). При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы по стране за 2022г умножали на количество дней временной нетрудоспособности в связи с развитием событий. Средняя заработная плата в 2022г в РФ составляла 64 191 руб./мес., или 2 139,70 руб./сут.⁶, 1 711,76 с учетом коррекции на коэффициент стажа

(в среднем 6-8 лет)⁷. Длительность нетрудоспособности при ХСН и хронической болезни почек определяли согласно средним ориентировочным срокам временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах⁸. Средняя длительность госпитализации по любой причине принималась равной 11 суткам [16].

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали следующие переменные:

- Эффективность "снижение госпитализаций ХСН", эмпагlifлозин;
- Стоимость базовой ставки КС;
- Стоимость базовой ставки ДС;
- ВВП, руб.;
- Количество пациентов с ХСН.

Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

⁵ Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Внутренний валовой продукт. Электронный ресурс. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/WVP_kvartal_s%201995-2022.xls. Доступ от 21.06.2022г.

⁶ Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Рынок труда, занятость и заработная плата. Электронный ресурс. https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries. Доступ от 21.06.2022г.

⁷ Федеральный закон от 29.12.2006 № 255-ФЗ (ред. от 03.04.2023) "Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством" <https://mintrud.gov.ru/docs/laws/4>.

⁸ <Письмо> ФСС РФ от 01.09.2000 № 02-18/10-5766 <Об ориентировочных сроках временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах> (вместе с "Рекомендациями...", утв. 18.08.2000, Минздравом РФ 21.08.2000 № 2510/9362-34, ФСС РФ 21.08.2000 № 02-08/10-1977П) <https://docs.cntd.ru/document/902358945>.

Таблица 6

**Экстраполяция возможных результатов эффективности эмпаглифлозина
у больных ХСН в течение 1 года**

Количество предотвращенных случаев за 1 год терапии	ФВ <40	ФВ ≥40
Общее число госпитализаций по поводу ХСН	53 876	229 469
из них:		
— требующих в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства	21 750	24 161
— требующих терапии в ОРИТ	16 455	27 063
Общее количество (первичных и повторных) экстренных посещений при обострении ХСН, требующем в/в терапии	24 119	124 504
Количество госпитализаций по любой причине	91 538	622 545
Ухудшение функции почек	8 599	РНД

Сокращения: РНД — разница не достоверна, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 7

**Расчет потенциальной экономии бюджетных средств
при применении эмпаглифлозина у больных ХСН в течение 1 года**

Снижение затрат бюджета в 1 год терапии	На когорту		На 1 пациента	
	ФВ <40	ФВ ≥40	ФВ <40	ФВ ≥41
Экономия прямых затрат (терапия осложнений), руб.				
Тариф расчетный, ПГГ 2023	6 561 666 886,96	24 391 184 852,13	8 635,93	4 212,44
Медианный тариф, 2023	6 759 189 253,55	26 481 644 026,20	8 895,89	4 573,47
Экономия не прямых затрат, руб.	1 030 318 807,07	3 159 853 171,02	1 356,02	545,72
Общая экономия затрат бюджета, руб.				
Тариф расчетный, ПГГ 2023	7 591 985 694,03	27 551 038 023,15	9 991,95	4 758,15
Медианный тариф, 2023	7 789 508 060,62	29 641 497 197,22	10 251,91	5 119,18

Сокращения: ПГГ — программа государственных гарантий, ФВ — фракция выброса.

Таблица 8

**Экстраполяция возможных результатов эффективности эмпаглифлозина,
назначенного во время госпитализации по поводу ХСН**

Количество событий в течение 1 года	Эмпаглифлозин	Плацебо	Разница
Смертельный исход	77 146	146 585	69 438
Повторная госпитализация по поводу ХСН	183 080	243 902	60 822
Стоимость событий в течение 1 года			
Смертельный исход	0	0	
Повторная госпитализация по поводу ХСН			
Тариф расчетный, ПГГ 2023	4 114 278 236,06	5 481 100 451,08	-1 366 822 215,02
Медианный тариф, 2023	4 726 800 272,08	6 297 111 088,99	-1 570 310 816,91

Сокращения: ПГГ — программа государственных гарантий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

Анализ потенциальной выгоды эмпаглифлозина при ХСН по всей ФВ ЛЖ

С помощью описанной ранее методики было рассчитано численное выражение количества предотвращенных случаев смерти при использовании эмпаглифлозина у больных ХСН (табл. 6).

Затем, учитывая рассчитанные ранее прямые затраты на купирование событий, а также не прямые затраты, был рассчитан потенциальный экономический эффект применения эмпаглифлозина у больных ХСН (табл. 7).

При анализе структуры затрат выявлено, что максимальное снижение затрат на ведение пациентов с осложнениями происходит за счет снижения прямых затрат.

Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа влияния на бюджет был проведен однофакторный анализ чувствительности. Как было указано ранее, уровень неопределенности был равен 20%. Таким образом, выбранные параметры были изменены на $\pm 20\%$ от базового уровня (детерминированного уровня). В анализе были учтены измене-

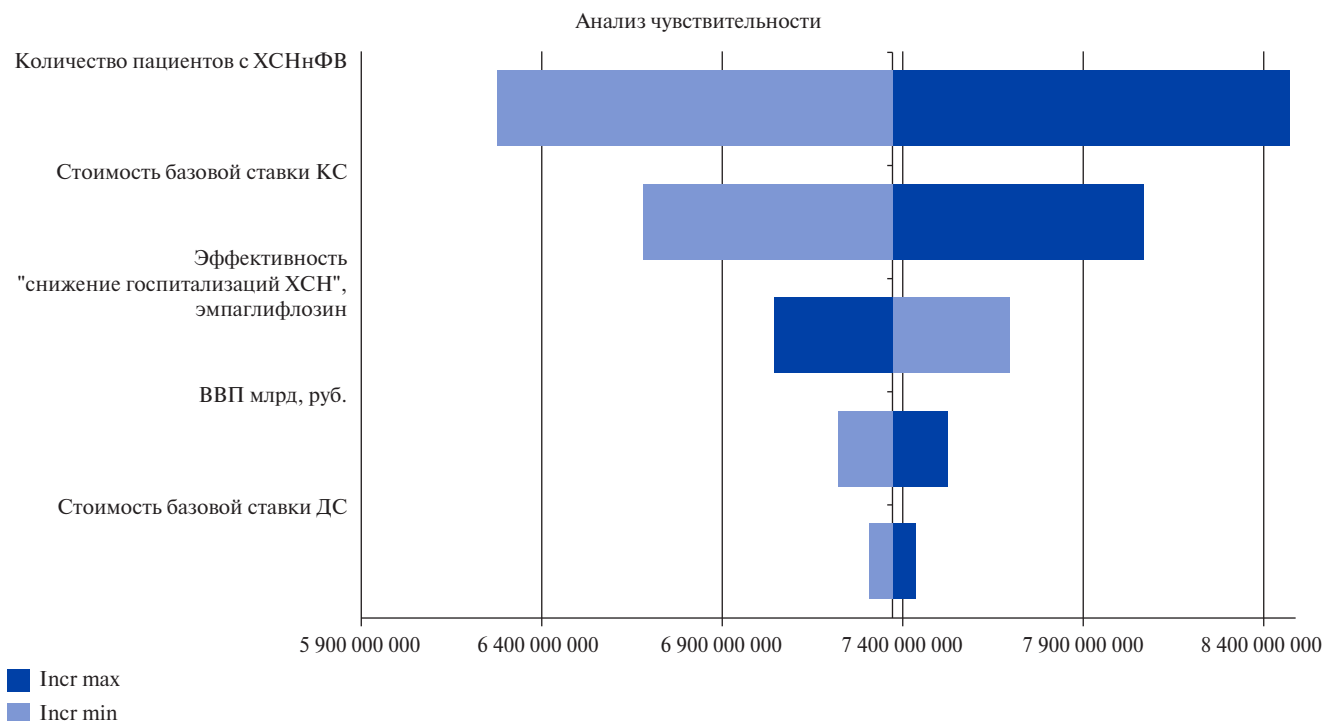


Рис. 1. Диаграмма торнадо.

Сокращения: ВВП — внутренний валовой продукт, ДС — дневной стационар, КС — круглосуточный стационар, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, Incr max — значение экономии на терапии эмпаглифлозином при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min — значение экономии на терапии эмпаглифлозином при минимальном значении соответствующего параметра.

ния эффективности эмпаглифлозина, стоимость медицинских услуг, ВВП и численность больных ХСН. В качестве критерия влияния на бюджет использовали значение экономии бюджетных средств при применении эмпаглифлозина.

По результатам анализа чувствительности были выбраны параметры, которые имели высокую степень влияния на конечный результат исследования, и построена диаграмма торнадо (рис. 1).

Как видно из диаграммы, результат анализа влияния на бюджет наиболее чувствителен к численности целевой популяции и стоимости госпитализации в КС.

Анализ потенциальной выгоды при использовании эмпаглифлозина у больных ХСН во время госпитализации

Отдельно с помощью описанной ранее методики было рассчитано численное выражение количества предотвращенных случаев смерти при использовании эмпаглифлозина у больных ХСН во время госпитализации (664 960 госпитализаций в год по причине ХСН) (табл. 8).

Обсуждение результатов

Учитывая прямые затраты на купирование неблагоприятных событий, а также не прямые затраты на выплаты пособий по нетрудоспособности и потерь

ВВП, потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 766 028 пациентам ХСНнФВ может составить 7,6–7,8 млрд руб. за год терапии, 5 790 280 пациентам с ХСНунФВ и ХСНсФВ — 27,6–29,6 млрд руб. за год терапии.

Клинико-экономические исследования, проведенные в РФ, подтверждают, что назначение иНГЛТ-2 пациентам с ХСН приводит к сокращению затрат системы здравоохранения [17, 18]. Однако отечественных исследований, посвященных экономическим аспектам применения иНГЛТ-2 у пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ, на момент проведения исследования опубликовано не было.

Зарубежные клинико-экономические исследования также подтверждают экономическую целесообразность применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ [19–21], при этом ряд исследований подтверждают сохраняющиеся экономические преимущества применения данного препарата и у пациентов с ХСНсФВ [22–24].

Отдельного внимания заслуживают результаты экстраполяции результатов РКИ EMPULSE [13], в котором пациенты, получавшие эмпаглифлозин сразу после эпизода декомпенсации ХСН с госпитализацией, получали значимые преимущества. Потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 664 960 пациентам

с ХСН сразу после госпитализации по поводу обострения ХСН может составить 1,4–1,6 млрд руб. за год терапии, позволив предотвратить 69 438 смертельных исходов и 60 822 повторных обострений ХСН.

Таким образом, на основании полученных результатов клинико-экономического анализа, препарат эмпаглифлозин может быть рекомендован для включения в стандарты медицинской помощи, клинические рекомендации, формуляры ЛПУ, шаблоны заявок в рамках регионального и федерального льготного лекарственного обеспечения, а также федеральные и региональные программы, направленные на улучшение контроля клинического течения ХСН_{нФВ}, ХСН_{унФВ} и ХСН_{сФВ}.

Ограничения исследования. Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений.

Во-первых, РКИ, положенные в основу анализа эффективности, обладают рядом собственных ограничений: отличия РКИ от клинической практики в РФ в силу отличия исходных характеристик пациентов и стратегий их терапии, большая приверженность к терапии в рамках проведения РКИ и другие известные проблемы интерпретации их результатов.

Во-вторых, расчет затрат на осложнения в данной работе производился исключительно с позиции затрат государства. При расчете стоимости госпитализаций при возникновении осложнений мы опирались на ряд допущений, в частности, все тарифы при лечении осложнений посчитаны для универсального случая лечения, без применения отдельных коэффициентов по причине отсутствия данных реальной

клинической практики, в расчётах не учитывалась стоимость ведения коморбидной патологии. Таким образом, в настоящем анализе расчетная стоимость лечения и ведения ХСН существенно меньше реальной и отражает только позицию государства, а также только затраты на включенные в анализ эффективности РКИ осложнения, тогда как спектр ассоциированных с ХСН осложнений существенно шире. К сожалению, в связи с отсутствием репрезентативных данных на настоящий момент не представляется возможным рассчитать эффект назначения эмпаглифлозина на частоту развития других осложнений ХСН.

В-третьих, в настоящем анализе стоимость смертельных исходов принималась равной нулю, что не отражает реальное влияние летальных исходов на экономические показатели⁹.

Заключение

Применение эмпаглифлозина является оптимальной схемой лечения пациентов ХСН_{нФВ}, ХСН_{унФВ} и ХСН_{сФВ} как в сочетании, так и без СД 2 типа, как с точки зрения клинической эффективности лечения, так и с позиции экономической целесообразности.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке ООО "Берингер Ингельхайм".

⁹ "Стоимость" человеческой жизни в России с учетом морального ущерба в начале 2018 года поднялась до 46,9 млн. рублей — исследование Финансового университета при Правительстве РФ. Электронный ресурс. http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf. Доступ от 21.05.2021г.

Литература/References

- Arutyunov GP, Lopatin YM, Ametov AS, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(12):1491-7. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С. и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1491-7. doi:10.26442/00403660.2021.12.201281.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22(15):1318-27. doi:10.1053/euhj.2000.2533.
- 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.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):27-30. doi:10.1002/ehfj.2075.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1094. doi:10.1056/NEJMc1600827.
- Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab798.
- Packer M, Butler J, Zannad F, et al.; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1531-3. doi:10.1056/NEJMc2112411.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
- Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoeconomic analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэкономический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
- Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6. doi:10.2165/00019053-200725010-00002.
- Pogonin AV, Lyutsko VV. Dynamics of the main indicators of medical organizations providing care in inpatient settings. *Modern Problems of Health Care and Medical*

- Statistics. 2022;3:804-11. (In Russ.) Порогин А.В., Люцко В.В. Динамика основных показателей деятельности медицинских организаций, оказывающих помощь в стационарных условиях. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;3:804-11. doi:10.24412/2312-2935-2022-3-804-811.
17. Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II-IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51. (In Russ.) Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II-IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51. doi:10.26442/20751753.2020.10.200349.
 18. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5386. (In Russ.) Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациен-
тов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5386. doi:10.15829/1560-4071-2023-5386.
 19. Liao CT, Yang CT, Kuo FH, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of Add-on Empagliflozin in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction From the Healthcare System's Perspective in the Asia-Pacific Region. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750381. doi:10.3389/fcvm.2021.750381.
 20. Lin X, Lin M, Liu M, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the Chinese healthcare perspective. *J Thorac Dis*. 2022;14(5):1588-97. doi:10.21037/jtd-22-463.
 21. Nguyen BN, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2023;376:83-9. doi:10.1016/j.ijcard.2023.01.080.
 22. Zhou J, Liew D, Kaye DM, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(10):e008638. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008638.
 23. Zheng J, Parizo JT, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Intern Med*. 2022;182(12):1278-8. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5010.
 24. Lou Y, Hu T, Huang J. Cost-Effectiveness of Adding Empagliflozin to Standard Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients in China. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(1):47-57. doi:10.1007/s40256-022-00550-9.



Статинотерапия в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности

Гоголашвили Н. Г.^{1,2}

С учетом высокой заболеваемости и смертности, вызванной сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации, определение подходов к лекарственной терапии, способствующей снижению частоты развития осложнений и улучшению прогноза заболевания, приобретает все большее значение. Высокоинтенсивная статинотерапия — неотъемлемая часть терапии пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в то же время существует достаточно обширная когорта пациентов, которым оправдано назначение статинов в режиме умеренной интенсивности. В статье обсуждаются результаты исследования липидного профиля, клинические исходы, а также плейотропный эффект статинов, в частности, аторвастатина в режиме умеренной интенсивности.

Ключевые слова: статинотерапия, липидный профиль, плейотропный эффект.

Отношения и деятельность: нет.

¹НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; ²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Ф. В. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Гоголашвили Н. Г. — д.м.н., г.н.с., зав. кардиологическим отделением клиники, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5328-0910.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gng1963@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 22.05.2023

Рецензия получена 19.06.2023

Принята к публикации 23.06.2023



Для цитирования: Гоголашвили Н. Г. Статинотерапия в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5485. doi:10.15829/1560-4071-2023-5485. EDN WESQHI

Moderate-intensity statin therapy. Efficacy and safety issues

Gogolashvili N. G.^{1,2}

High rates of cardiovascular (CV) morbidity and mortality dictates the need to determine approaches to therapy that would reduce complications rate and improve patient's prognosis. High-intensity statin therapy is an integral part of the treatment of patients with high and very high cardiovascular risk. At the same time, there is a large cohort of patients who would benefit from moderate intensity statin therapy. In the present article we have summarized available data on hypolipidemic effects, pleiotropic effects and role of moderate intensity statin therapy, atorvastatin particularly, in reducing the risk of major adverse cardiac events.

Keywords: statin therapy, lipid profile, pleiotropic effects.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of Medical Problems of the North — Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk; ²V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Gogolashvili N. G. ORCID: 0000-0002-5328-0910.

Corresponding author: gng1963@mail.ru

Received: 22.05.2023 **Revision Received:** 19.06.2023 **Accepted:** 23.06.2023

For citation: Gogolashvili N. G. Moderate-intensity statin therapy. Efficacy and safety issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5485. doi:10.15829/1560-4071-2023-5485. EDN WESQHI

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всех развитых странах мира. Так, в 2019г, согласно данным ВОЗ, от ССЗ умерло ~18 млн человек, что составило треть (32%) от всех случаев смерти в мире¹. Данная проблема крайне актуальна для Российской Федерации, относящейся к странам с высоким сер-

дечно-сосудистым риском. Несмотря на последовательное снижение смертности от ССЗ в последние годы, в сравнении с другими развитыми странами этот показатель сохраняется на высоком уровне, составив в 2018г по данным Росстата 583,1 случая на 100 тыс. населения [1].

Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ (АССЗ), наряду с артериальной гипертензией (АГ), являются нарушения липидного обмена — дислипидемии (ДЛП).

¹ World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. 2021. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (access date: 25.12.2021).

Эффективное лечение АГ и ДЛП, а также коррекция других значимых факторов риска — залог успеха в борьбе с АССЗ [2].

В лечении ДЛП препаратами первого выбора в данный момент являются статины, показавшие свою высокую эффективность как в первичной, так и во вторичной профилактике АССЗ [3-5]. Одним из наиболее изученных и широко применяемых в современной клинической практике статинов является аторвастатин, обладающий мощным гиполипидемическим эффектом и отличающийся высокой безопасностью [6-9].

Современными клиническими рекомендациями предусматриваются различные режимы терапии статинами в отдельных клинических ситуациях. Если у пациентов с АССЗ, других пациентов очень высокого и высокого риска (сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) и т.д.) рекомендуется назначение статинов в режиме высокой интенсивности (аторвастатин 40-80 мг/сут. или розувастатин 20-40 мг/сут.), то у пациентов без АССЗ, в т.ч. у достаточно большой части пациентов с АГ, может быть широко использован режим умеренной интенсивности терапии статинами, в частности аторвастатином в дозах 10-20 мг/сут. [10-12]. Кроме того, необходимо отметить, что использование умеренно интенсивных режимов приема статинов (с целью снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) на 30-50%) считают обоснованным у лиц, которые не переносят интенсивного режима терапии статинами, или у больных СД, у которых риск осложнения ССЗ, связанный с атеросклерозом, в течение 10 лет составляет <7,5%. Кроме того, умеренный режим приема статинов рекомендуется во всех случаях лицам старше 75 лет [13]. Данная статья посвящена анализу данных об эффективности и безопасности терапии аторвастатином в режиме умеренной интенсивности.

Исследования по влиянию на липидный профиль

На данный момент выполнено большое количество исследований, в которых оценивался гиполипидемический эффект аторвастатина, в т.ч. в дозах 10-20 мг/сут. В одном из первых клинических испытаний аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снизил уровень ХС-ЛНП на 41%, в дозе 20 мг/сут. на 44,3% от исходного уровня [14]. В рамках исследования CHALLENGE [15] аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снизил уровень ХС-ЛНП на 37,1%, а в исследовании PULSAR [16] аторвастатин в дозе 20 мг/сут. снизил значение этого показателя на 42,7% от исходного уровня. Близкие результаты показали обсуждаемые дозы аторвастатина и в исследовании STELLAR: аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снизил уровень ХС-ЛНП на 36,8%, в дозе 20 мг/сут. на 42,6% от исходного уровня. Одновременно обе дозы аторваста-

тина значительно снижали уровень триглицеридов: на 20% и 22,6%, соответственно [17].

Большое количество исследований, проведенных с аторвастатином, позволило выполнить целый ряд метаанализов, в которых оценивалось влияние этого препарата на липидный профиль пациентов.

По данным крупного метаанализа, включившего в себя результаты 164 рандомизированных клинических исследований, аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС-ЛНП на 37%, в дозе 20 мг/сут. на 43% от исходного уровня [18].

Аналогичные результаты были получены в ходе другого крупного метаанализа, объединившего данные 75 рандомизированных клинических исследований, в ходе которых проводились прямые сравнения отдельных статинов: аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС-ЛНП в диапазоне 30-40%, в дозе 20 мг/сут. >40% от исходного уровня [19].

По данным Кокрановского обзора [20], аторвастатин в дозах 10-20 мг/сут. снижает уровень ХС-ЛНП на 31,7 и 42,3%, что соответствует целям терапии статинами в режиме умеренной интенсивности [10-12]. Кроме того, аторвастатин в этих же дозах повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности на 4,66% и 3,69%, снижал уровень триглицеридов на 20% и 22,6%, соответственно.

Аналогичные результаты были получены и в более поздних анализах [21].

Плейотропный эффект статинов

Существуют опубликованные данные о дозозависимом плейотропном эффекте статинов, в т.ч. аторвастатина [22]. В целом ряде клинических исследований и метаанализов продемонстрировано значимое противовоспалительное действие его в дозе 10-20 мг/сут. Так, по данным Bonnet J, et al., на фоне терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут. отмечалось снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 35,9% через 5 нед. и на 34,8% через 26 нед. от начала исследования. Аторвастатин 10 мг/сут. в этом исследовании продемонстрировал выраженный и устойчивый противовоспалительный эффект [23]. Схожие результаты были показаны также в группах пациентов с ДЛП и острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда (ИМ) и СД 2 типа [24-27].

В ряде метаанализов было показано благоприятное влияние терапии статинами на состояние сосудистой стенки. Так, по данным метаанализа Sahebkar A, et al., на фоне терапии статинами отмечалось значимое снижение индекса аугментации в аорте: взвешенная разница средних (WMD): -2,40%, 95% доверительный интервал (ДИ): -4,59 — -0,21, $p=0,032$ [28]. По данным другого крупного метаанализа, на фоне терапии статинами отмечалось достоверное снижение скорости пульсовой волны в аорте (стандартизованная средняя разница: 2,31 м/с, 95% ДИ: 1,15-3,47) [29].

На данный момент выполнено большое количество исследований, в которых убедительно продемонстрирована возможность статинов замедлять прогрессирование и даже вызывать регресс атеросклероза в различных сосудистых бассейнах, в т.ч. в коронарных артериях. В большинстве таких исследований те или иные статины использовались в режиме высокой интенсивности [30–32]. Именно режимы высокой интенсивности показали максимальную эффективность в отношении регресса атеросклероза по данным отдельных метаанализов [33].

В то же время мы располагаем результатами ряда исследований, в которых было показано, что аторвастатин способен эффективно замедлять прогрессирование атеросклероза и даже вызывать регресс объема атеросклеротической бляшки в режиме умеренной интенсивности.

Так, терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. в сравнении с плацебо у пациентов с ОКС в течение 6 мес., по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий, привела к достоверному уменьшению объема атеромы на 13,1%, в то время как в контрольной группе отмечалось увеличение объема атеромы на 8,7%, ($p < 0,0001$) [34]. Matsushita K, et al. с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий оценили влияние терапии 4 различными статинами (аторвастатин 20 мг/сут., питаваастатин 4 мг/сут., правастатин 10 мг/сут., флувастатин 30 мг/сут.) в течение 10 мес. на объем атеросклеротической бляшки у 102 пациентов с ОКС. Значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки отмечалось в группах аторвастатина и питаваастатина. При этом эффект аторвастатина был более выраженным (среднее процентное изменение объема составило -11,1%, $p < 0,05$ в сравнении с исходным, в группе питаваастатина только -8,1%) [35].

Использование в отдельных исследованиях еще одного высокоинформативного метода визуализации атеросклероза — оптической когерентной томографии, показало возможности аторвастатина улучшать структуру атеросклеротической бляшки. Так, по данным Komukai K, et al. [36], терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. у пациентов с нестабильной стенокардией на протяжении 12 мес. привела к достоверному увеличению толщины фиброзной покрышки на 69% ($p < 0,001$) и значимому уменьшению липидной дуги на 27% ($p < 0,001$).

По результатам метаанализа Ozaki Y, et al. (9 исследований, 341 пациент, визуализация атеросклероза методом оптической когерентной томографии), статины значимо увеличивали толщину фиброзной покрышки (изменение среднего значения 67,72 (95% ДИ: 51,38–84,07) и уменьшали размер липидной дуги -31,5 (95% ДИ: -37,96 — -25,05). Анализ эффектов отдельных статинов показал, что аторвастатин в дозе

20 мг/сут. достоверно увеличивал толщину фиброзной покрышки (изменение среднего значения 58,91 (95% ДИ: 43,23–74,59) и достоверно уменьшал размер липидной дуги -37,43 (95% ДИ: -48,16 — -26,71) [37].

Исследования по влиянию на клинические исходы

Возможности аторвастатина снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий активно изучались в течение последних 25 лет как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими статинами [38, 39]. Большое количество исследований было проведено в группах пациентов с различными АССЗ [40–44]. Но поскольку в этих исследованиях, как правило, использовались высокие дозы аторвастатина (40–80 мг/сут.), относящиеся к режиму высокой интенсивности, то в данной публикации результаты последних не обсуждаются.

Наиболее значимые исследования с аторвастатином в режиме умеренной интенсивности были проведены у пациентов без АССЗ.

Исследование CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) было выполнено у пациентов с СД 2 типа без АССЗ. В исследование было включено 2838 пациентов, рандомизированных к приему аторвастатина в дозе 10 мг/сут. (1428 пациентов) и к приему плацебо (1410 пациентов). Исходный уровень ХС-ЛНП не превышал 4,14 ммоль/л. Частота первичной конечной точки (наступление одного из событий: смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный ИМ, успешная реанимация, госпитализация с нестабильной стенокардией, мозговой инсульт (МИ), реваскуляризация) достоверно реже отмечалась в группе аторвастатина (5,8%), по сравнению с группой плацебо (9,0%) ($p = 0,001$). Одновременно у пациентов, рандомизированных к приему аторвастатина, наблюдалось значимое снижение риска развития МИ — на 48% и острых коронарных событий — на 36%. Эффект аторвастатина не зависел от исходного уровня ХС-ЛНП: достоверное снижение частоты первичной конечной точки наблюдалось как в группе пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 3,06$ ммоль/л, так и в группе с уровнем ХС-ЛНП $< 3,06$ ммоль/л [45].

Необходимо также упомянуть результаты одного из вторичных анализов исследования CARDS, в котором оценивался эффект аторвастатина в сравнении с плацебо на функцию почек.

ХБП в этом исследовании верифицировалась на основании расчетного значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и исходно отмечалась у 34% пациентов.

Аторвастатин в дозе 10 мг/сут. увеличивал СКФ в среднем на 0,18 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ: 0,04–0,32; $p = 0,01$). В группе больных с исходной альбуминурией на фоне терапии аторвастатином отмечалось уменьшение скорости снижения СКФ на 0,38 мл/

мин/1,73 м² в год (95% ДИ: 0,04-0,72; $p=0,03$). Таким образом, был продемонстрирован нефропротективный эффект аторвастатина в дозе 10 мг/сут. против плацебо. Необходимо также отметить, что аторвастатин достоверно снижал частоту первичной конечной точки как у пациентов с ХБП: отношение рисков (ОР) 0,57 (95% ДИ: 0,35-0,94, $p=0,02$), — так и у пациентов с сохранной функцией почек: ОР 0,65 (95% ДИ: 0,46-0,90, $p=0,01$) [46].

Одним из наиболее значимых исследований, проведенных с аторвастатином в режиме умеренной интенсивности (10 мг/сут.), является исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), состоявшее из двух ветвей. Первая, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), в рамках которой у 19257 пациентов с АГ изучалась сравнительная эффективность двух режимов гипотензивной терапии (бета-адреноблокатор атенолол и диуретик бендрофлуметиазид против антагониста кальция амлодипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла). Вторая, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), в ходе которой 10305 пациентов (из 19257 включенных в ASCOT-BPLA) были рандомизированы к приему аторвастатина (10 мг/сут.) или плацебо [47].

Гиполипидемическая ветвь исследования ASCOT (ASCOT-LLA) была прекращена досрочно ввиду очевидных преимуществ аторвастатина 10 мг/сут. против плацебо, медиана наблюдения составила 3,3 года. На момент прекращения данной ветви ASCOT уровень ХС-ЛНП в группе аторвастатина снизился на 1,02 ммоль/л в сравнении с плацебо. Одновременно терапия аторвастатином привела к достоверному снижению частоты первичной конечной точки (нефатальный ИМ и смерть от ишемической болезни сердца) на 64%: ОР 0,64; 95% ДИ: 0,50-0,83; $p=0,0005$. Значимо снижалась и частота целого ряда вторичных конечных точек. На 29% снизился риск всех коронарных событий (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,59-0,85; $p=0,0005$), на 38% риск развития ИМ (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,47-0,81, $p=0,0005$), на 27% риск фатальных и нефатальных МИ (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,56-0,96, $p=0,024$). Терапия аторвастатином не приводила к увеличению риска нежелательных событий и хорошо переносилась большинством пациентов [48].

Проведенный *post hoc* анализ ASCOT-LLA показал быстрый и устойчивый эффект от терапии аторвастатином. Уже к через 3 мес. терапии частота первичной конечной точки в группе аторвастатина достоверно снизилась в сравнении с плацебо: 0,14% и 0,41%, соответственно (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,14-0,78, $p=0,008$). Данное преимущество аторвастатина сохранялось до конца исследования [49].

Результаты гипотензивной ветви ASCOT (ASCOT-BPLA) были опубликованы на 2 года позже, медиана наблюдения в этой ветви составила 5,5 года. Оба режима терапии показали значимое снижение систолического и диастолического артериального давления, но в группе пациентов, получавших амлодипин и периндоприл, гипотензивный эффект был более выражен, чем в группе атенолола и бендрофлуметиазида: разница средних значений составила для систолического АД 2,7 мм рт.ст., для диастолического 1,9 мм рт.ст., $p<0,001$ в обоих случаях. В этой же группе отмечалась тенденция к снижению первичной конечной точки на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,79-1,02), однако достоверных различий между группами не наблюдалось ($p=0,1052$). В то же время в группе пациентов, получавших амлодипин и периндоприл отмечалось достоверное снижение рисков развития подавляющего большинства вторичных конечных точек, в т.ч. сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,65-0,90, $p=0,001$), а также общей смертности на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,81-0,99, $p=0,0247$). Все это позволило авторам исследования сделать вывод о превосходстве режима терапии амлодипин и периндоприл (как представителей "новых" классов гипотензивных препаратов на момент проведения исследования) над режимом терапии бета-адреноблокатор и диуретик [50].

По результатам обеих ветвей исследования ASCOT были выполнены крайне интересные и важные анализы, в которых была оценена эффективность терапии аторвастатином на фоне различных режимов гипотензивной терапии [51, 52].

Первый такой анализ был выполнен на момент окончания гиполипидемической ветви ASCOT. Оказалось, что терапия аторвастатином в сравнении с плацебо у пациентов, рандомизированных к комбинации амлодипин и периндоприл, приводила к достоверному снижению риска возникновения первичной конечной точки на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,32-0,69, $p<0,0001$), а у пациентов, рандомизированных к приему атенолола и бендрофлуметиазида, отмечалась только тенденция к снижению риска на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,60-1,17, $p=0,30$). Результаты этого анализа показали большую эффективность аторвастатина в комбинации с амлодипином и периндоприлом, чем в комбинации с атенололом и бендрофлуметиазидом [51].

Аналогичный анализ был выполнен и после завершения гипотензивной ветви ASCOT и завершения программы в целом. В данном анализе оценивался эффект аторвастатина на фоне различных режимов гипотензивной терапии с учетом тех клинических исходов, которые состоялись с момента завершения ASCOT-LLA до завершения программы ASCOT, а также с учетом изменений в приеме статинов участ-

никами ASCOT-LLA. Так, после завершения гипоплипидемической ветви только 67% пациентов, изначально рандомизированных к аторвастатину, продолжили прием статинов (63% принимали аторвастатин), в группе плацебо у 63% пациентов терапия статинами была инициирована (56% принимали аторвастатин).

Как и в предыдущем анализе, терапия аторвастатином в сравнении с плацебо у пациентов, рандомизированных к комбинации амлодипина и периндоприла, приводила к выраженному снижению риска возникновения первичной конечной точки, на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,40-0,72, $p < 0,0001$), а также к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой и общей смертности: на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,47-0,96, $p = 0,0264$) и 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,66-0,98, $p = 0,0292$), соответственно. В рамках этого анализа была произведена также оценка эффективности комбинации аторвастатин плюс амлодипин и периндоприл против плацебо аторвастатина плюс атенолол и бендрофлуметиазид как на момент окончания ASCOT-LLA, так и на момент окончания исследования ASCOT в целом. Результаты, полученные в ходе этого анализа, показали полное превосходство комбинации аторвастатин плюс амлодипин и периндоприл. Риск возникновения первичной конечной точки снизился на момент окончания ASCOT-LLA на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,37-0,79, $p = 0,0013$), на момент окончания ASCOT на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,39-0,70, $p < 0,0001$). Также достоверно снижались риски возникновения подавляющего количества вторичных конечных точек, включая сердечно-сосудистую и общую смертность [52]. Результаты этого анализа представляются крайне важными для клинической практики, поскольку позволяют создавать дополнительную мотивацию для врачей в пользу рационального выбора препаратов для коррекции АГ и ДЛП.

В 2018г были опубликованы результаты исследования ASCOT Legasy, в ходе которого были изучены частота и причины летальных исходов у 8580 пациентов — участников исследования ASCOT из Великобритании. Медиана наблюдения составила 10,7 года после окончания ASCOT-BPLA, 13,2 года после окончания ASCOT-LLA и 15,7 лет в целом. На момент окончания срока наблюдения в группе пациентов, получавших амлодипин и периндоприл, на 29% снизился риск смерти от инсульта (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,53-0,97, $p = 0,0305$), а в группе пациентов, рандомизированных в ASCOT-LLA к приему аторвастатина, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,72-0,99, $p = 0,0395$) [53]. Таким образом, режимы терапии, основанные на приеме амлодипин плюс периндоприл с аторвастатином даже через 16 лет от начала иссле-

дования показывали снижение риска смерти от отдельных причин.

Безопасность аторвастатина в режиме умеренной интенсивности

Аторвастатин в дозах 10-20 мг/сут. продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

По данным крупного анализа Newman C, et al., прием аторвастатина в дозе 10 мг/сут. показывал сопоставимую частоту побочных явлений с плацебо. Процент пациентов, имевших 1 и более побочное явление, был сопоставим между группами. Миалгия, ассоциированная с лечением, отмечалась в 1,4% в группе аторвастатина и в 0,7% случаев в группе плацебо. Повышение трансаминаз выше 3 верхних пределов нормы было зарегистрировано в 0,1% и 0,2% случаев, соответственно. Не наблюдалось случаев рабдомиолиза [54].

В ходе крупного метаанализа Yeboyo HG, et al. изучалась эффективность и безопасность статинов в исследованиях по первичной профилактике, в которых, как правило, используются режимы умеренной интенсивности. По результатам данного метаанализа статины эффективно снижали риски сердечно-сосудистой смерти, общей смертности и отдельных клинических исходов у пациентов без АССЗ. Наиболее эффективными при этом оказались аторвастатин и розувастатин, но аторвастатин показал лучший профиль безопасности [55].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Herrett E, et al. оценивалась частота возникновения мышечных симптомов на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут. у 200 пациентов с ранее состоявшейся отменой статинов из-за данного побочного эффекта. Участники были рандомизированы на 6 двойных слепых периодов лечения (по 2 мес. каждый) аторвастатином 20 мг/сут. или плацебо. Выраженность мышечных симптомов оценивали по аналоговой шкале в ходе каждого периода. В результате этого исследования не было обнаружено различий в выраженности мышечных симптомов между аторвастатином 20 мг/сут. и плацебо (разница средних между аторвастатином и плацебо: -0,11, 95% ДИ: -0,36 — 0,14; $P = 0,40$) [56].

Кроме того, важно отметить, что риск развития СД 2 типа выше на фоне назначения высокоинтенсивной по сравнению с умеренно интенсивной статинотерапией [57].

Таким образом, применение аторвастатина в дозе 10-20 мг/сут. характеризуется не только ожидаемой гипоплипидемической эффективностью и значимым влиянием на снижение рисков серьезных сердечно-сосудистых исходов, но и благоприятным побочным эффектом. Кроме того, важно отметить, что статинотерапия в режиме умеренной интенсивности характеризуется более благоприятным профи-

лем безопасности по сравнению с назначением статинов в высоких дозах.

Аторвастатин в режиме умеренной интенсивности и концепция полипилл

В последние годы активно развивается концепция "полипилл" — таблетки, в состав которой входит несколько препаратов, направленных на коррекцию различных факторов риска АССЗ [58].

В ряде исследований было показано улучшение приверженности к терапии при использовании полипиллов [59–61], а также возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с обычным лечением [61–63].

Ввиду того, что эффективное лечение ДЛП у пациентов с АГ относится к числу приоритетных задач [2, 64], создание и широкое использование полипиллов, содержащих препараты, направленные на лечение АГ и ДЛП, крайне актуально. Клинические исследования таких полипиллов показали не только возможность последних более эффективно контролировать АД и снижать уровень ХС-ЛНП, но и снижать риски нежелательных сердечно-сосудистых

событий в сравнении с использованием свободных комбинаций [64, 65].

За последний год в нашей стране был зарегистрирован и стал доступен для назначения полипилл Липертанс® ("Лаборатории Сервье, Франция"). Данный полипилл представляет собой фиксированную комбинацию аторвастатина, амлодипина, периндоприла. В Российской Федерации на данный момент Липертанс® доступен в трёх дозировках: амлодипин 5 мг/аторвастатин 10 мг/периндоприла аргинин 5 мг; амлодипин 5 мг/аторвастатин 20 мг/периндоприла аргинин 5 мг; амлодипин 5 мг/аторвастатин 20 мг/периндоприла аргинин 10 мг. Таким образом, во всех трёх формах аторвастатин представлен в дозах, соответствующих режиму умеренной интенсивности.

Данная комбинация была изучена в отдельных исследованиях и показала высокую эффективность как в отношении контроля АД, так и снижения уровня ХС-ЛНП [66, 67].

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Healthcare in Russia 2019. Statistical Book. Moscow: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. с. 200. ISBN: 978-5-89476-470-2.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637-43. doi:10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
- Sergienko IV, Prus YuA. Statins: treatment duration and cardiovascular risk reduction. *RMJ*. 2021;1:25-8. (In Russ.) Сергиенко И.В., Прус Ю.А. Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска. *РМЖ*. 2021;1:25-8.
- Polikarpov LS, Khamnagadev II, Prakhin EI, et al. Nutrition and the peculiarities of atherosclerosis development in children and adults of the North. The Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2010;30(6):129-35. (In Russ.) Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Прахин Е.И. и др. Питание и особенности развития атеросклероза у детей и взрослых жителей Севера. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010;30(6):129-35.
- Gogolashvili NG, Yaskovich RA. Effectiveness of lipid lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3135. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3135. doi:10.15829/1728-8800-2021-3135.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-40.
- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK et al. US Preventive Services Task Force; Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746-53. doi:10.1001/jama.2022.13044.
- Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Co-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995;15:678-82. doi:10.1161/01.ATV.15.5.678.
- Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:689-98. doi:10.1185/030079903125002405.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226. doi:10.1002/14651858.CD008226.pub3.
- Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, et al. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e067731. doi:10.1136/bmj-2021-067731.

22. Fujita M, Morimoto T, Ikemoto M, et al. Dose-dependency in pleiotropic effects of atorvastatin. *Int J Angiol*. 2007;16(3):89-91.
23. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative AtorvastatinPleiotropic effects) study. *Clin Ther*. 2008;30(12):2298-313. doi:10.1016/j.clinthera.2008.12.023.
24. Grigoropoulou P, Tentolouris A, Eleftheriadou I, et al. Effect of 12-month intervention with low-dose atorvastatin on pulse wave velocity in subjects with type 2 diabetes and dyslipidaemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(1):38-46. doi:10.1177/1479164118805320.
25. Liu Z, Joerg H, Hao H, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother*. 2016;50(9):725-33. doi:10.1177/1060028016654722.
26. Liu Z, Xu Y, Hao H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2016;222:22-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.140.
27. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3425-34. doi:10.2147/DDDT.S135173.
28. Sahebkar A, Pecin I, Tedeschi-Reiner E, et al. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:160-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.010.
29. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:338-41. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.073.
30. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, et al. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int*. 2021;2021:5548310. doi:10.1155/2021/5548310.
31. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80. doi:10.1001/jama.291.9.1071.
32. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PH, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87. doi:10.1056/NEJMoa1110874.
33. Tang X, Yang Y, Luo S, et al. The effect of statin therapy on plaque regression following acute coronary syndrome: a meta-analysis of prospective trials. *Coron Artery Dis*. 2016;27(8):636-49. doi:10.1097/MCA.0000000000000403.
34. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110:1061-8. doi:10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4.
35. Matsushita K, Hibi K, Komura N, et al. Effects of 4 Statins on Regression of Coronary Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2016;80(7):1634-43. doi:10.1253/circj.CJ-15-1379.
36. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2207-17. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.045.
37. Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Beyene SS, et al. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography — Review and Meta-Analysis. *Circ J*. 2019;83(7):1480-8. doi:10.1253/circj.CJ-18-1376.
38. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruany VL, O'Keefe JH. Statin wars: the heavyweight match — atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2013;125(1):7-16. doi:10.3810/pgm.2013.01.2620.
39. Gogolashvili NG. Atorvastatin — 20 years in the struggle for life. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):134-49. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин — 20 лет в борьбе за жизнь. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):134-49. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-134-149.
40. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8. doi:10.1001/jama.285.13.1711.
41. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35. doi:10.1056/NEJMoa050461.
42. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59. doi:10.1056/NEJMoa061894.
43. Gogolashvili NG. Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on atorvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):438-43. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Статины и чрескожные коронарные вмешательства. Фокус на аторвастатин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):438-43.
44. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1772-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.053.
45. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
46. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis*. 2009;54(5):810-9. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.022.
47. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;6:1139-47. doi:10.1097/00004872-200106000-00020.
48. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
49. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol*. 2005;96:39F-44F. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.025.
50. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
51. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;24:2982-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
52. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens*. 2009;27(5):947-54. doi:10.1097/HJH.0b013e328326cb1a.
53. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37. doi:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
54. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology*. 2006;97:61-7. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.018.
55. Yebayo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhann MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18-28. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.007.
56. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135. doi:10.1136/bmj.n135.
57. Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, et al. Time- and Dose-Dependent Association of Statin Use With risk of Clinically Relevant New-Onset Diabetes Mellitus in Primary Prevention: A Nationwide Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011320.
58. Chow CK, Meng Q. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(10):602-11. doi:10.1038/s41569-019-0209-y.
59. Castellano JM, Sanz G, Penalva JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021.
60. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:920-30. doi:10.1177/2047487314530382.
61. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014;348:g3318. doi:10.1136/bmj.g3318.
62. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
63. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
64. Mohamed MG, Osman M, Kheiri B, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2022;360:91-8. doi:10.1016/j.ijcard.2022.04.085.
65. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(3):221-30. doi:10.1007/s40292-022-00507-8.
66. Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: A subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1902-9. doi:10.1177/0300060518760158.
67. Simon A, Dézsi CA. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients with the triple fixed combination of atorvastatin, perindopril and amlodipine: the results of the CORAL Study. *Adv Ther*. 2019;36(8):2010-20. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.

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

РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЩЕСТВА



15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

10–11 НОЯБРЯ 2023 | ГРОЗНЫЙ